



TESIS

**EFEKTIVITAS DEXMEDETOMIDINE DALAM
MENURUNKAN POCD PADA PASIEN LAPAROTOMI
DENGAN ANESTESI UMUM**



CHRISTIAN SOESILO

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA**

DENPASAR

2021

TESIS

EFEKTIVITAS DEXMEDETOMIDINE DALAM

MENURUNKAN POCD PADA PASIEN LAPAROTOMI

DENGAN ANESTESI UMUM

Untuk memenuhi syarat Pendidikan Dokter Spesialis I

Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif



CHRISTIAN SOESILO

NIM 1514108204

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I

PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA

DENPASAR

2021

**EFEKTIVITAS DEXMEDETOMIDINE DALAM
MENURUNKAN POCD PADA PASIEN LAPAROTOMI
DENGAN ANESTESI UMUM**

Tesis untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis

Anestesiologi dan Terapi Intensif dalam Program

Pendidikan Dokter Spesialis 1

Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif pada

Program Pascasarjana Universitas Udayana

CHRISTIAN SOESILO

NIM 1514108204

PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I

PROGRAM STUDI ANESTESIOLOGI DAN TERAPI INTENSIF

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA

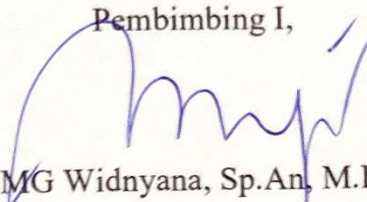
DENPASAR

2021

LEMBAR PENGESAHAN

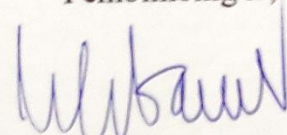
TESIS INI TELAH DISETUJUI TANGGAL 8 APRIL 2021

Pembimbing I,


Dr. dr. IMG Widnyana, Sp.An, M.Kes, KAR

NIP. 197202012008011017

Pembimbing II,


dr. I Ketut Wibawa Nada, Sp.An., KAKV

NIP. 197806222012121001

Mengetahui

Koordinator Program Studi
Anestesiologi dan Terapi Intensif
Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana,



Prof. Dr. dr. Made Wiryana, Sp.An.,
KIC., KAO.
NIP. 19540504 198103 1 004

Dekan
Fakultas Kedokteran
Universitas Udayana,



Prof. Dr. Ketut Suyasa, Sp.B.,
Sp.OT(K)
NIP. 19660709 199412 1 001

2021.6.10 08:38



KEMENTERIAN PENDIDIKAN DAN KEBUDAYAAN

UNIVERSITASUDAYANA

PROGRAM PASCASARJANA PROGRAM MAGISTER ILMU BIOMEDIK

Alamat : Sekretariat Pascasarjana Universitas Udayana – Jl. Panglima Sudirman

SURAT PERNYATAAN BEBAS PLAGIAT

Saya yang bertanda-tangan dibawah ini,

Nama :dr. Christian Soesilo

NIM :1514108204

Program Studi : Anestesiologi dan Terapi Intensif

Judul :Efektivitas Dexmedetomidine dalam Menurunkan
POCD pada Pasien Laparotomi dengan Anestesi Umum dengan ini menyatakan
bahwa karya ilmiah tesis ini bebas plagiat.

Apabila dikemudian hari terbukti terdapat plagiat dalam karya ilmiah ini,
maka saya bersedia menerima sanksi sesuai peraturan Mendiknas RI No.17 tahun
2010 dan peraturan perundang-undangan yang berlaku.

Denpasar, 5 April 2021

Yang membuat pernyataan,

(dr. Christian Soesilo)

Lembar Penetapan Panitia Penguji Tesis

Tesis ini Telah Diuji pada

Tanggal 8 April 2021

Panitia Penguji Tesis Berdasarkan Surat Tugas Dekan Fakultas Kedokteran

Universitas Udayana

Nomor: 1344/UN14.2.2.V.20/TD.06/2021, Tertanggal 7 April 2021

Ketua : Dr. dr. I Made Gede Widnyana, SpAn, MKes, KAR

Anggota :

1. Prof. Dr. dr. Made Wiryana, Sp.An., KIC., KAO
2. Dr. dr. Tjokorda Gde Agung Senapathi, Sp.An, KAR
3. dr. IB Krisna Jaya Sutawan, Sp.An, MKes, KNA
4. dr. I Ketut Wibawa Nada, Sp.An., KAKV

UCAPAN TERIMA KASIH

“Om Swastyastu”

Penulis pertama-tama panjatkan puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas karunia-Nya, penelitian ini dapat diselesaikan dengan baik.

Pada kesempatan ini penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada DR. Dr. IMG Widnyana, Sp.An, M.Kes, KAR selaku Kepala Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, serta selaku pembimbing utama, yang dengan penuh perhatian telah memberikan, motivasi, dan pembekalan soft skill, dorongan, semangat, bimbingan, dan saran selama penulis mengikuti program pendidikan dokter spesialis, khususnya dalam penyelesaian penelitian ini. Terima kasih kepada Dr. I Ketut Wibawa Nada, Sp.An., KAKV, selaku pembimbing akademik dan pembimbing pendamping yang dengan penuh perhatian dan kesabaran telah memberikan bimbingan dan saran kepada penulis.

Penulis mengucapkan terima kasih untuk dr. I Wayan Sukra, Sp.An, KIC, yang tidak mengenal lelah dalam memberikan bimbingan. Penulis juga mengucapkan rasa hormat dan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada Prof. Dr. dr. Made Wiryana, Sp.An, KIC, KAO selaku Koordinator Program Studi Anestesiologi dan Terapi Intensif dan penguji tesis. Penulis juga menaruh rasa hormat yang setinggi-tingginya atas keteladanan, bimbingan, dan motivasi yang telah Beliau berikan selama penulis menempuh program pendidikan dokter spesialis ini.

Penulis juga mengucapkan terima kasih dan rasa hormat sebesar-besarnya kepada Dr. dr. Tjokorda Gde Agung Senapathi, Sp.An, KAR selaku pembimbing dan penguji tes yang telah membimbing, memberikan semangat koreksi, saran dan motivasi kepada penulis, sehingga penulis selalu belajar menjadi lebih baik dalam ilmu pengetahuan dan praktik klinis di lapangan.

Untuk semua guru-guru: dr. I Ketut Sinardja, Sp.An, KIC , dr. I Made Subagiarta, Sp.An, KAKV, SH, dr. I Gusti Putu Sukrana Sidemen, Sp.An, KAR, Dr. dr I Wayan Suranadi Sp.An, KIC, dr. I Gede Budiarta, Sp.An, KMN, Dr. dr Putu Pramana Suarjaya Sp.An, KMN, KNA, dr. Cynthia Dewi Sinardja Sp.An, MARS, FIC, dr. I Wayan Aryabiantara, Sp.An, KIC, dr. Dewa Ayu Mas Shintya Dewi, Sp.An, dr. I Gusti Ngurah Mahaalit Aribawa, Sp.An, KAR, FIPM, dr. I Gusti Agung Gede Utara Hartawan, Sp.An, MARS, SH., dr. I Putu Kurniyanta, Sp.An, KAP, dr. Pontisomaya Parami, Sp.An, MARS, dr. Kadek Agus Heryana Putra, Sp.An, dr. I Made Agus Kresna Sucandra, Sp.An, KIC, dr. Ida Bagus Krisna Jaya Sutawan, Sp.An, M.Kes, KNA, dr. Tjahya Aryasa E.M., Sp.An, dr Marilaeta Cindryani Sp.An, M.Biomed, dr. Christopher Ryalino Sp.An, M.Biomed, dr Adinda Pradhana Sp.An, M.Biomed, dr IGA Eka Parasanti Sidemen Sp.An. penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya atas bimbingan yang telah diberikan selama menjalani program pendidikan dokter spesialis ini.

Penulis juga mengucapkan terimakasih kepada Rektor Universitas Udayana, Prof. Dr. dr. A.A. Raka Sudewi, Sp.S (K), atas kesempatan dan fasilitas yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis di Universitas Udayana. Tidak lupa pula penulis

ucapkan terima kasih kepada Prof. Dr. dr. I Ketut Suyasa, Sp.B., Sp.OT (K), Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Udayana, atas izin yang diberikan kepada penulis untuk mengikuti dan menyelesaikan program pendidikan dokter spesialis di Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Penulis juga tidak lupa mengucapkan banyak terima kasih kepada dr. I Wayan Sudana, M.Kes., Direktur Utama Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, atas kesempatan yang diberikan untuk menjalani pendidikan dan melakukan penelitian ini. Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya juga penulis sampaikan kepada dr. I Wayan Gede Artawan Eka Putra, M.Epid., selaku pembimbing metodologi penelitian dan statistik atas kesediaan meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan dalam penelitian ini.

Kepada semua senior dan rekan residen, serta semua teman-teman se-angkatan, penulis mengucapkan terima kasih atas bantuan dan kerjasama yang baik selama penulis menjalani program pendidikan dokter spesialis ini.

Penulis juga tak lupa mengucapkan banyak terima kasih kepada Ni Ketut Santi Diliani, SH yang telah memfasilitasi administrasi dalam menjalani pendidikan, mulai dari penerimaan hingga kelulusan. Penulis mengucapkan terimakasih kepada seluruh staf di Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif atas semua bantuan selama menjalani program pendidikan dokter spesialis ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada segenap penata anestesi, paramedik, dan semua karyawan yang tidak bisa penulis sebutkan satu persatu, yang telah membantu selama proses pendidikan ini.

Penulis tidak lupa mengucapkan terima kasih, rasa syukur, dan hormat yang setinggi-tingginya kepada kedua orang tua penulis, drg. Soesilo dan King Astuti

yang tidak mengenal lelah dan tulus mengasihi, merawat, membesarkan, memberikan pendidikan secara moral dan spiritual bagi penulis. Penulis mengucapkan terima kasih atas dukungan material dan non-material selama menjalani proses pendidikan. Penulis juga mengucapkan terima kasih kepada Anna Paramitha yang telah mmeberikan dukungan dan doa selama selama proses residensi.

Akhir kata, semoga Tuhan Yang Maha Esa selalu memberikan berkat dan rahmat-Nya kepada semua pihak yang tertulis di atas maupun yang tidak tertulis, yang tidak bisa disebutkan satu persatu, yang telah membantu penulis selama proses pendidikan dan penelitian ini.

“Om Santhi, Santhi, Santhi Om”

Denpasar, April 2021

Christian Soesilo

ABSTRAK
**EFEKTIVITAS DEXMEDETOMIDINE DALAM MENURUNKAN POCD
PADA PASIEN LAPAROTOMI DENGAN ANESTESI UMUM**

Pendahuluan

Disfungsi Kognitif Pasca Operasi (*Postoperative Cognitive Dysfunction*, POCD) merupakan komplikasi yang umum terjadi pascaoperasi, dan dapat menyebabkan penurunan kualitas hidup yang serius dan meningkatkan durasi rawat inap di rumah sakit. POCD dapat mempengaruhi berbagai aspek kognitif seperti ingatan, pemahaman, dan perhatian, dan ini ditemukan berbeda pada tiap individu. POCD dapat bertahan selama berbulan-bulan atau bahkan lebih. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) mendefinisikan POCD sebagai penurunan fungsi kognitif yang dinilai secara objektif, yang muncul setelah efek pemulihan fungsi fisiologis dan efek farmakologi dari anestesi dan pembedahan. Patofisiologi pasti dari POCD masih belum diketahui, salah satu mekanisme yang diusulkan adalah neuroinflamasi. Dexmedetomidine memiliki banyak efek seperti sedasi, analgetik, antagonis simpatis, dan dapat menekan pelepasan sitokin inflamasi, sehingga melindungi saraf otak. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan efikasi dexmedetomidine sebagai adjuvan dalam anestesi umum pada operasi laparotomi untuk menurunkan kejadian POCD dengan menekan respon inflamasi yang terjadi.

Metode Penelitian

delapan puluh enam pasien berusia antara 18 sampai 60 tahun dengan ASA I-III yang menjalani operasi laparotomi dimasukkan kedalam penelitian Kuasi-eksperimental ini. Semua pasien dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok DEX dengan penggunaan dexmedetomidine sebagai adjuvan pada anestesi umum dan kelompok KTR tanpa menggunakan dexmedetomidine. Mini Mental State Examination (MMSE) dan Numerical Rating Scale (NRS) dinilai sebelum operasi, 24,48 dan 72 jam pasca operasi. Durasi operasi, durasi hipotensi, Numerical Rating Scale (NRS) dicatat selama operasi.

Hasil Penelitian

Insiden POCD pada kelompok Dexmedetomidine adalah 22% pada hari pertama pasca operasi (p 0,007), 4,9% pada hari kedua (p 0,241) dan nol pada hari ketiga pasca operasi.

Simpulan

Penelitian ini menunjukkan bahwa Dexmedetomidine saja tidak efektif dalam mengurangi kejadian POCD multifaktorial.

Kata Kunci: POCD, MMSE, Dexmedetomidine, kognitif, laparotomi

ABSTRACT

EFFECTIVENESS OF DEXMEDETOMIDINE IN REDUCING POCD IN LAPAROTOMY SURGERY WITH GENERAL ANESTHESIA AT SANGLAH GENERAL HOSPITAL

Introduction

Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is a common complication after surgery, and can result a serious decrease in quality of life and increase duration of hospital stay. This can affect various cognitive aspects such as memory, understanding, and attention, and this varies with each individual. POCD can be last for months or even more. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) defined POCD as objectively measured declined in cognitive function that persist beyond the period expected for normal recovery from the physiological and pharmacological effects of anesthesia and surgery. Exact pathophysiology of POCD is still unknow, one of proposed mechanism is neuroinflammation. Dexmedetomidine have many effect such as sedation, analgetic, sympathetic antagonist , and can attenuate the release of inflammation cytokines, thereby protecting the brain nerves. This study aims to compare the efficacy of dexmedetomidine as adjuvant in general anesthesia on laparotomy surgery for decreasing incidence of POCD.

Research Methods

eighty six patients age between 18 to 60 years old with ASA I-III underwent laparotomy surgery were enrolled into this *Quasi-experimental study* . All patients divided into two groups, namely group DEX with using dexmedetomidine as adjuvant in general anesthesia and group KTR without using dexmedetomidine. Mini Mental State Examination (MMSE) and Numerical Rating Scale (NRS) was assess preoperatively, 24,48 and 72 hours postoperatively. Duration of operation, duration of hypotension, Numerical Rating Scale (NRS) was recorded during operation.

Result

The incidence of POCD in the group Dexmedetomidine was 22% in the first day postoperative (p 0.007), 4.9% in the second day (p 0.241) and zero at the third day postoperative.

Conclusion

This study shows that the Dexmedetomidine alone was ineffective in reducing the incidence of multifactorial POCD.

Keywords : POCD, MMSE, Dexmedetomidine, cognitive, laparotomy.

DAFTAR ISI

DAFTAR ISI	xii
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR TABEL	xvii
DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1 Tujuan Umum	4
1.3.2 Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4
1.4.1. Manfaat Akademis	4
1.4.2. Manfaat Praktis	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Gangguan Kognitif Pascaoperasi (<i>Post Operative Cognitive Dysfunction</i>).....	6
2.1.1. Definisi dan Klasifikasi	6
2.1.2. Pengukuran dan Pemeriksaan Gangguan Kognitif	8
2.1.3. Patofisiologi POCD.....	15

2.1.4. Faktor Resiko Gangguan Kognitif Pascaoperasi	29
2.1.5. Anestesi dan Hubungannya dengan POCD	37
2.2. Dexmedetomidine	47
2.2.1. Struktur obat	47
2.2.2. Farmakokinetik obat.....	48
2.2.3. Farmakodinamik obat.....	50
2.2.4. Dexmedetomidine dan pencegahan POCD	56
BAB III KERANGKA BERPIKIR, KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN	61
3.1. Kerangka Berpikir.....	61
3.2. Konsep Penelitian	62
3.3. Hipotesis Penelitian.....	62
BAB IV METODE PENELITIAN.....	63
4.1. Rancangan Penelitian	63
4.2. Tempat dan Waktu Penelitian.....	63
4.3. Populasi, Sampel, dan Besar Sampel	63
4.3.1. Populasi Target dan Populasi Terjangkau	63
4.3.2. Sampel	64
4.3.3. Besar Sampel	65
4.3.4. Teknik Pemilihan Sampel.....	66

4.4.	Variabel Penelitian, Hubungan Antar Variabel, dan Definisi Operasional	66
4.4.1.	Variabel Penelitian	66
4.4.2.	Hubungan Antar Variabel.....	67
4.4.3.	Definisi Operasional Variabel Penelitian	67
4.5.	Sumber Data Penelitian	69
4.5.1.	Sumber Data	69
4.5.2.	Instrumen Penelitian.....	69
4.6.	Alur dan Prosedur Penelitian	69
4.7.	Analisis Data.....	71
4.8.	Etika Penelitian	73
BAB V HASIL PENELITIAN.....		74
5.1.	Karakteristik Sampel Penelitian.....	74
5.2.	Uji Normalitas Data	77
5.3.	Analisis Komparabilitas	77
BAB VI PEMBAHASAN		82
6.1.	Pembahasan	82
6.2.	Manfaat dan Keterbatasan Penelitian.....	89
BAB VII SIMPULAN DAN SARAN		91
7.1	Simpulan.....	91
7.2.	Saran.....	92

DAFTAR PUSTAKA	93
Lampiran 1 Jadwal Penelitian	99
Lampiran 2 Surat Kelaikan Etik	100
Lampiran 3 Surat Ijin Penelitian.....	102
Lampiran 4 Sertifikat Penelitian.....	103
Lampiran 5 Inform Consent	104
Lampiran 6 Form Pengumpul Data	108
Lampiran 7 Analisis Statistik	111

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Skoring MMSE.....	10
Gambar 2.2 Skoring MoCA	13
Gambar 2.3 Patofisiologi POCD	16
Gambar 2.4 Biomarker POD dan POCD	18
Gambar 2.5 Jalur Inflamasi Perifer dan Neuroinflamasi	22
Gambar 2.6 Skema Efek Trauma Pembedahan Terhadap Neuroinflamasi dan Penurunan Fungsi Kognitif.....	24
Gambar 2.7 Efek Anestesi dan Pembedahan pada Sistem HPA Axis	39
Gambar 2.8 Struktur Dexmedetomidine.....	48
Gambar 2.9 Efek Dexmedetomidine Pada Proses Inflamasi.....	58
Gambar 3.1 Konsep Penelitian.....	62
Gambar 4.1 Bagan Hubungan Antar Variabel	67
Gambar 4.2 Alur Penelitian	71

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 2.1 Konsep Perubahan Definsi Kognitif Pascaoperasi Lampau dan Rekomendasi Nomenklatur Terkini.....	8
Tabel 2.2 Pemeriksaan POCD	14
Tabel 2.3 Penggunaan Obat Dengan Pengawasan Khusus Pada Usia Lanjut.....	44
Tabel 5.1 Hasil Analisis Deskriptif Data Numerik Sampel Penelitian.....	74
Tabel 5.2 Hasil Analisis Deskriptif Data Kategorik Sampel Penelitian	75
Tabel 5.3 Hasil Analisa Bivariat Antara Durasi Operasi dengan Kejadian POCD	77
Tabel 5.4 Hasil Analisa Bivariat Antara Durasi Anestesi dengan Kejadian POCD	78
Tabel 5.5 Hasil Analisa Bivariat Antara Durasi Hipotensi dengan Kejadian POCD	79
Tabel 5.6 Hasil Analisa Bivariat Antara Kelas Perdarahan Durante Operasi dengan Kejadian POCD	79
Tabel 5.7 Hasil Analisa Bivariat Antara Faktor Pemberian Dexmedetomidine dengan Kejadian POCD Hari Pertama Pascaoperasi.....	80

Tabel 5.7 Hasil Analisa Bivariat Antara Faktor Pemberian Dexmedetomidine
dengan Kejadian POCD Hari Kedua Pascaoperasi..... 80

Tabel 5.8 Hasil Analisa Bivariat Antara Skala Nyeri NRS dengan Kejadian
POCD Hari Pertama Pascaoperasi..... 81

DAFTAR SINGKATAN DAN LAMBANG

ASA	: <i>American Society of Anesthesiologists</i>
ADL	: <i>Activities of Daily Living</i>
AKI	: <i>Acute Kidney Injury</i>
BBB	: <i>Blood Brain Barrier</i>
BIS	: <i>Bispectral index</i>
CAM	: <i>Confusion Assessment Method</i>
COX-2	: <i>Cyclooxygenase-2</i>
DKPO	: <i>Disfungsi Kognitif Pascaoperasi</i>
DSM-5	: <i>Diagnostic and Statistikal Manual for Mental Disorders versi 5</i>
EEG	: <i>Electroencephalography</i>
HMGB1	: <i>High Mobility group box 1 protein</i>
HPA Axis	: <i>Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis</i>
HTP	: <i>hyperphosphorylated tau protein</i>
IL	: <i>Interleukin</i>
IMT	: <i>Indeks Massa Tubuh</i>
IoC	: <i>index of consciousness</i>

ISPOCD : *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*

kg : kilogram

m : meter

mcg : mikrogram

mg : miligram

ml : mililiter

MMSE : *Mini Mental State Examination*

MMMPs : *matrix metallopreteinases*

MoCA : *Montreal Cognitive Assesement*

NCD : *Neurocognitve Disorder*

NFT : *neurofibrillary tangles*

NSE : *Neuron-spesific enolase*

NIA-AA : *National Institute of Aging-Alzheimer's Association*

NK : *Natural Killer Cell*

NO : *Nitric Oxide*

NRS : *Numerical Rating Scale*

PG : *Prostaglandin*

PHF	: <i>paired helical filament</i>
PND	: <i>Perioperative Cognitive Disorder</i>
PNPK	: <i>Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran</i>
POCD	: <i>Postoperative Cognitive dysfunction</i>
POD	: <i>Postoperative Delirium</i>
SAA	: <i>Serum Anticholinergic Activity</i>
SD	: <i>Standar Deviasi</i>
TNF	: <i>Tumor Necrosis Factor</i>
α	: <i>Alpha</i>
β	: <i>Beta</i>

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Dengan bertambahnya usia harapan hidup, kebutuhan untuk operasi juga kian meningkat. Salah satu komplikasi operasi adalah gangguan kognitif pascaoperasi. Penurunan fungsi kognitif menjadi masalah serius karena dapat menghambat mobilisasi dan rehabilitasi pasien pascaoperasi, menurunkan kualitas hidup, meningkatkan ketergantungan pasien serta memperpanjang lama perawatan di rumah sakit. Hal ini tentunya akan meningkatkan biaya perawatan. *Post Operative Cognitive Dysfunction* (POCD) adalah penurunan fungsi kognitif yang dinilai secara objektif, muncul setelah efek pemulihan fungsi fisiologis dan efek farmakologi dari anestesi dan pembedahan.

Pada suatu penelitian pascaoperasi ditemukan pasien dengan gangguan kognitif menjalani perawatan di rumah sakit lebih lama hingga 3 hari dibandingkan dengan pada pasien tanpa gangguan kognitif pasca operatif, peningkatan komplikasi pada kelompok gangguan kognitif berupa komplikasi sistem respirasi, infeksi saluran kemih serta kadar hemoglobin yang lebih rendah (Greene *et al.*, 2009). Dari penelitian di RS kanker Chongqing, POCD dapat terjadi 25% pada minggu pertama pascaoperasi, dan sekitar 10% terjadi 3 bulan setelah operasi (An, Pang and Liu, 2019).

Mekanisme dari POCD hingga kini masih belum diketahui pasti. Namun diduga terdapat beberapa faktor utama, yaitu: 1) neuroinflamasi; 2) respons stres;

3) disfungsi neurotransmitter; tiga faktor ini merupakan akibat proses inflamasi dari pembedahan. Sedangkan anestesi dapat melemahkan proses inflamasi yang terjadi. Beberapa penelitian terkini Faktor resiko POCD mencakup usia lanjut, riwayat delirium, jenis operasi. Di RS dr. Sutomo ditemukan penurunan fungsi kognitif pascaoperasi elektif sebesar 52%, dimana 53,8% pada usia 40-49 tahun dan 46,2% pada usia di atas 50 tahun. (Andriyanto, Wijoto and Margereta Rehatta, 2012). Pada operasi laparoskopi ovarian kistektomi, kejadian POCD yang timbul pada 1 minggu pertama mencapai 20.9% pada pasien usia lanjut, dengan kejadian tertinggi pada hari ke dua pascaoperasi. (Xu, Fu and Wu, 2017). Pada tahun 2018 di RSUP Sanglah telah dikerjakan operasi pada sekitar 4615 pasien usia 18 - 65 tahun (69%). Salah satu jenis operasi yang memberikan respon inflamasi adalah laparotomi, di Sanglah sendiri pada tahun 2018 dikerjakan sekitar 745 operasi laparotomi.

Kasus POCD belum banyak ditemui dokter anestesi, karena pasien lazim kontrol pascaoperasi ke dokter bedah, keluhan yang timbul umumnya mengenai luka operasinya. Sedangkan keluhan POCD sendiri seringkali tidak disadari oleh pasien, hingga akhirnya dapat mengganggu aktivitas harian pasien. Keluhan dapat muncul dari kerabat pasien.

Untuk mencegah POCD, dapat dilakukan optimalisasi perioperatif. Seorang dokter anestesiologi hendaknya mengenali faktor-faktor resiko POCD preoperatif, mempertahankan homeostasis pasien serta pemberian obat yang dapat mengurangi POCD (Borozdina *et al.*, 2018). Peran neuroinflamasi dalam POCD saat ini menjadi sebuah sorotan, sitokin pro-inflamasi yang dihasilkan akibat pembedahan dapat

mengganggu regulasi COX-2 pada sel endotel pembuluh darah neurovaskular dan merusak sawar darah otak.

Dexmedetomidine merupakan salah satu obat yang sering digunakan dalam pembiusan, dexmedetomidine digunakan sebagai agen sedasi, sinergi dengan agen inhalasi, melalui *central desensitization* dapat mengurangi kebutuhan opioid, ditemukan pula dapat menekan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti IL-6 dan *Tumor Necrosis Factor α* (TNF- α). Hal ini menguntungkan pada fungsi kognitif pasca-operatif (Gursoy *et al.*, 2011; Prihatno, Lian and Umar, 2012; Li *et al.*, 2015; Xu, Fu and Wu, 2017)

Sebuah penelitian mengenai Dexmedetomidine pada kasus neurotrauma telah dilakukan pada tahun 2012 di Indonesia, sedangkan pada tahun 2018 terdapat penelitian mengenai Dexmedetomidine yang dilakukan untuk membuktikan kestabilan denyut jantung dan tekanan arteri rata-rata selama operasi tulang belakang di RSUP Sanglah. Dexmedetomidine sendiri merupakan salah satu obat yang ada di Indonesia dan sering digunakan dalam pelayanan kedokteran anestesi di RSUP Sanglah, dan masuk dalam Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran Anestesi. Namun hingga saat ini masih sedikit penelitian yang menggunakan Dexmedetomidine untuk melihat pengaruhnya pada kejadian POCD di Indonesia. Hal tersebut membuat Peneliti ingin melihat peran Dexmedetomidine pada kejadian POCD di RSUP Sanglah, terutama pada kasus laparotomi yang merupakan salah satu jenis operasi yang menghasilkan respon stres yang tinggi

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian dalam latar belakang maka permasalahan yang dapat dirumuskan adalah:

Apakah penurunan fungsi kognitif pada pasien yang menjalani operasi laparotomi dengan anestesi umum dan adjuvant dexmedetomidine lebih sedikit dibandingkan dengan anestesi umum tanpa adjuvant?

1.3. Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui perbandingan angka kejadian POCD antara kelompok adjuvant dexmedetomidine dan kontrol pada pasien yang menjalani operasi laparotomi dengan anestesi umum di RSUP Sanglah.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Membandingkan kejadian POCD pada kelompok Dexmedetomidine dan kelompok kontrol pada hari pertama, kedua dan ketiga pascaoperasi.
2. Mengetahui hubungan hipotensi, nyeri pascaoperasi dan perdarahan terhadap kejadian POCD.

1.4. Manfaat Penelitian

1.4.1. Manfaat Akademis

Hasil penelitian dapat memberikan sumbangan penelitian pemberian Dexmedetomidine dapat menurunkan angka kejadian POCD dengan menurunkan respon inflamasi.

1.4.2. Manfaat Praktis

Hasil penelitian ini dapat menjadi suatu pertimbangan bagi klinisi untuk menggunakan dexmedetomidine untuk mengurangi kejadian POCD.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Gangguan Kognitif Pascaoperasi (*Post Operative Cognitive Dysfunction*)

2.1.1. Definisi dan Klasifikasi

Gangguan kognitif dapat ditemukan sebelum operasi dan pasca operasi. Gangguan kognitif sebelum operasi umum ditemukan pada pasien usia lanjut. Anestesi dan pembedahan telah lama dikaitkan dengan perubahan fungsi kognitif pascaoperasi lebih dari 100 tahun. Gangguan kognitif pascaoperasi yang sering kita temui adalah *Post Operative Delirium* (POD) dan POCD (Kumar *et al.*, 2018).

Delirium pascaoperasi (POD) merupakan salah satu bentuk dari gangguan kognitif pascaoperasi yang mengacu pada bentuk akut gangguan kognitif yang dengan ciri khas kurangnya perhatian, yang berubah-ubah, dan dapat ditegakkan diagnosa dengan kriteria DSM-5. POD mudah dikenali dengan adanya kategori yang jelas dari terminologi DSM-5 bila pasien dalam periode pascaoperasi dan sebab spesifik lain telah disingkirkan. Periode pascaoperasi POD mencakup hingga 1 minggu setelah operasi atau hingga pasien dipulangkan dari rumah sakit. Alat pemeriksaan yang sering digunakan pada delirium adalah *Confusion Assessment Method* (CAM) (Gropper *et al.*, 2020).

Dalam istilah yang umum, POCD dapat digambarkan sebagai gangguan fungsi kognitif yang dapat diukur dengan suatu test neuropsikologi. Namun *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction* (ISPOCD) mendefinisikan POCD

lebih dalam sebagai penurunan fungsi kognitif yang dinilai secara objektif, yang muncul setelah efek pemulihan fungsi fisiologis dan efek farmakologi dari anestesi dan pembedahan (Gropper *et al.*, 2020). Hal ini dapat mempengaruhi berbagai aspek kognitif seperti memori, pemahaman dan perhatian, dan ini bervariasi pada setiap individu. Keterbatasan ini dapat merupakan cacat yang signifikan dalam kehidupan sehari-hari tetapi penurunan fungsional ini biasanya halus dan sering tidak dikenali oleh dokter.

Dalam sebuah studi yang dilakukan oleh Sprung dkk (2019), pasien dengan riwayat pembiusan setidaknya satu kali setelah umur 40 tahun mempunyai penurunan ketebalan korteks pada daerah entorhinal, temporal inferior, temporal medial, dan daerah fusiformis. Menurut Deiner dkk (2019), dari 120 pasien umur di atas 65 tahun yang menjalani pembedahan, 13% pasien mengeluhkan adanya penurunan fungsi kognitif, dan 34% dengan pemeriksaan objektif penurunan fungsi kognitif 3 bulan pascaoperasi. (Pasternak, 2020).

Menurut Greene (2009), pada pasien dengan gangguan kognitif delirium pascaoperasi ditemukan perawatan di rumah sakit lebih lama hingga 3 hari dibandingkan dengan pada pasien tanpa gangguan kognitif pasca operasi, ditemukan pula peningkatan komplikasi pada kelompok gangguan kognitif berupa komplikasi sistem respirasi, infeksi saluran kemih serta kadar hemoglobin yang lebih rendah (Greene *et al.*, 2009).

Baik definisi DSM-5 ataupun *National Institute of Aging-Alzheimer's Association* (NIA-AA) dalam menegakkan diagnosa POCD dibutuhkan keluhan

subjektif dan hendaya dalam melakukan *activities of daily living* (ADL). Dalam kriteria NIA-AA terdapat ketentuan inklusi biomarker yang bermanfaat untuk penelitian di masa mendatang. Pada beberapa studi terdapat perbedaan kriteria penurunan nilai hasil pemeriksaan fungsi kognitif. Karena terdapat beberapa variasi dari kriteria gangguan kognitif direkomendasikanlah suatu nomenklatur baru (Tabel 2.1)(Gropper *et al.*, 2020).

Tabel 2.1 Konsep Perubahan Definsi Kognitif Pascaoperasi Lampau dan Rekomendasi Nomenklatur Terkini (Gropper *et al.*, 2020)

Time Period	Previous Nomenclature	Old Criteria	New Nomenclature	New Criteria
OVERARCHING TERM: PERIOPERATIVE NEUROCOGNITIVE DISORDERS (PND)				
Preoperative Baseline	Preexisting cognitive impairment (PreCI)	≥ 2 SD below norms on ≥ 2 tests	Mild/Major NCD	NCD criteria, DSM-5: 1 to <2 SD (mild) or ≥ 2 SD (major) below norms or controls in ≥ 1 cognitive domain <i>Plus:</i> Subjective complaint, <i>and</i> IADLs (preserved for mild NCD and declined for Major NCD)
Acute postoperative	Postoperative delirium (POD)	DSM-5	Delirium (postoperative) (POD)	DSM-5
1-30 days postoperatively	Postoperative cognitive dysfunction (POCD)	≥ 1.96 SD below controls on ≥ 2 tests	Delayed neurocognitive recovery	NCD criteria, DSM-5
30 days-12 months postoperatively	Postoperative cognitive dysfunction (POCD)	≥ 1.96 SD below controls on ≥ 2 tests	Mild NCD (postoperative) Major NCD (postoperative)	NCD criteria, DSM-5
New diagnosis beyond 12 months postoperatively	Postoperative cognitive dysfunction (POCD)	≥ 1.96 SD below controls on ≥ 2 tests	Mild NCD Major NCD (unless not a new diagnosis)	NCD criteria, DSM-5

IADLs, Instrumental Activities of Daily Living; NCD, neurocognitive disorder.


2.1.2. Pengukuran dan Pemeriksaan Gangguan Kognitif

DSM-5 dan Gropper dkk merekomendasikan beberapa ketentuan untuk *Perioperative Cognitive Disorder* (PND), *Neurocognitive Disorder* (NCD) ringan memerlukan penurunan 1 hingga <2 Standar Deviasi (SD) pemeriksaan fungsi kognitif dibandingkan dengan kontrol atau normal, sedangkan untuk NCD berat membutuhkan penurunan 2 atau lebih SD pada area kognitif (atensi, fungsi perencanaan, pembelajaran dan memori, bahasa, kewaspadaan atau kognisi social) menggunakan pemeriksaan neuropsikologi. DSM-5 dan NIA-AA tidak mempunyai

kriteria pemeriksaan neuropsikologi yang spesifik, ataupun jumlah pemeriksaan dalam suatu rangkaian tes. Nomenklatur NIA-AA yang tidak tegas juga melibatkan pemeriksaan biomarker (biokimia dan pencitraan), hal ini berguna untuk tujuan penelitian. Pemeriksaan Mini Mental State Examination (MMSE) dan Montreal Cognitive Assessment (MoCA) baik untuk pemeriksaan selektif namun tidak memiliki sensitifitas dalam mendeteksi perubahan pada area kognitif yang spesifik (Gropper *et al.*, 2020).

Sebuah penelitian yang dilakukan oleh Androsova, 2015 menegakkan diagnosa POCD menggunakan DSM-5: 294.10/11 Gangguan Neurokognitif Mayor akibat kondisi medis lain tanpa/dengan gangguan perilaku, atau 331.83 Gangguan Neurokognitif ringan akibat kondisi medis lain. “ *International Study of Post-Operatif Cognitive Dysfunction (ISPOCD)* telah mengakui perlunya standardisasi, dan meninjau efektivitas berbagai metodologi. Mereka menekankan perlunya pengujian pra dan pascaoperasi untuk menetapkan dasar fungsi kognitif serta melihat perubahan yang terjadi. Poin-poin di mana pengujian harus dilakukan juga jauh dari seragam, meskipun konsensus umum tampaknya telah tercapai. Sekali lagi mengikuti rekomendasi ISPOCD, penilaian biasanya dilakukan pada awal (baik sebelum dan sesudah operasi), 7 hari dan 3 bulan pasca operasi. POCD dapat berupa gangguan memori, kemampuan perseptual motorik, bahasa dan atensi. Gangguan fungsi memori secara signifikan menurunkan fungsi kognitif dan mengakibatkan gangguan fungsi sosial dan profesional. POCD mempunyai karakteristik spesifik yang meliputi penurunan kecepatan memproses informasi dan gangguan fungsi

eksekutif namun orientasi pasien terdapat pribadi, waktu dan ruang masih baik (Androsova *et al.*, 2015).

BUTIR	TES	NILAI MAKS	NILAI
	ORIENTASI		
1	Sekarang (tahun), (musim), (bulan), (tanggal), hari apa?	5	
2	Kita berada dimana? (negara), (propinsi), (kota), (gedung), (ruang) (tanyakan pada responden)	5	
	REGISTRASI		
3	Pemeriksa menyebut 3 benda yang berbeda kelompoknya selang 1 detik (misal apel, uang, meja), responden diminta mengulangnya. Nilai 1 untuk tiap nama benda yang benar. Ulangi sampai responden dapat menyebutkan dengan benar dan catat jumlah pengulangan	3	
	ATENSI DAN KALKULASI		
4	Pengurangan 100 dengan 7 secara berturut-turut. Nilai 1 untuk tiap jawaban yang benar. Hentikan setelah 5 jawaban. Atau responden diminta meneja terbalik kata "WAHYU" (nilai diberi pada huruf yang benar sebelum kesalahan; misalnya uyahw=2 nilai)	5	
	MENGINGAT KEMBALI (RECALL)		
5	Responden diminta menyebut kembali 3 nama benda di atas	3	
	BAHASA		
6	Responden diminta menyebutkan nama benda yang ditunjukkan (perlihatkan pensil dan jam tangan)	2	
7	Responden diminta mengulang kalimat: "tanpa kalau dan atau tetapi"	1	
8	Responden diminta melakukan perintah: "Ambil kertas ini dengan tangan anda, lipatlah menjadi dua dan letakkan di lantai".	3	
9	Responden diminta membaca dan melakukan yang dibacanya: "Pejamkanlah mata anda"	1	
10	Responden diminta menulis sebuah kalimat secara spontan	1	
11	Responden diminta menyalin gambar	1	
			
	Skor Total	30	

Tandailah tingkat kesadaran responden pada garis aksis:

Sadar	Somnolen	Stupor	Koma

Catatan pemeriksa:

.....

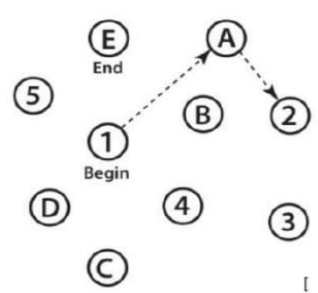
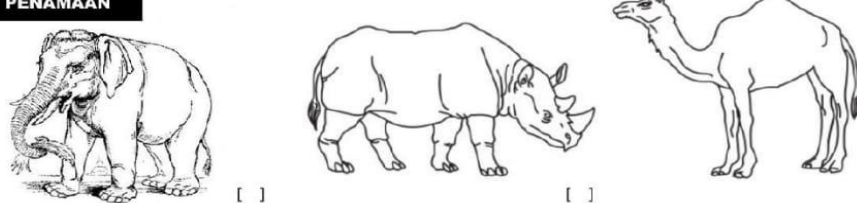
Gambar 2.1 Skoring MMSE

Terdapat berbagai variasi tes maupun pemeriksaan yang dapat dilakukan untuk menegakan diagnosis POCD. MMSE merupakan suatu alat seleksi fungsi kognitif yang terdiri dari 20 soal yang terbagi dalam 11 area dengan nilai total 30 poin (Gambar 2.1). MMSE baik digunakan sebagai alat seleksi untuk dementia, MMSE mempunyai batasan berupa efek *floor* dan efek *ceiling*, MMSE mempunyai sensitivitas yang rendah dalam mendeteksi gangguan kognitif ringan, dan tidak sesuai untuk menilai penurunan kognitif pasca anestesi dan pembedahan. Pasien dengan gangguan kognitif tetap dapat memberikan skor MMSE dalam batas normal. Namun MMSE secara luas digunakan untuk mendeteksi POCD dengan alasan utama kecepatan dan kemudahan penggunaannya (6-8menit) (Evered and Silbert, 2018).

Hingga saat ini, tidak ada suatu pemeriksaan tunggal yang ideal untuk menyeleksi gangguan kognitif. MOCA merupakan suatu pemeriksaan kognitif yang dikembangkan oleh Nasreddine dkk. Pemeriksaan MoCA meliputi area visuospatial, fungsi eksekusi, penamaan, atensi, bahasa, abstrak, memori dan orientasi (gambar 2.2) (Sahoo *et al.*, 2019). MoCA memiliki sensitivitas yang sangat baik (90%) sedangkan sensitifitas MMSE rendah 18% dalam mendeteksi gangguan kognitif ringan. Sedangkan spesifisitas MoCA dalam mendeteksi gangguan kognitif ringan 43.5% dan dementia 50% (Puustinen *et al.*, 2016). Penelitian terbaru menurut Gold 2019, MoCA mempunyai sensitifias 96% dan spesifitas 95% dalam mendeteksi penurunan fungsi kognitif . MoCA juga telah divalidasi untuk digunakan dalam mengidentifikasi gangguan kognitif vaskular, demensia vaskular dan kondisi neurodegeneratif. MoCA juga telah terbukti menjadi

alat yang layak untuk digunakan pada pasien bedah, dengan satu studi menunjukkan bahwa tidak hanya tes diterima oleh pasien usia lanjut, itu juga telah terbukti lebih unggul dalam sensitivitas dan spesifisitas. untuk tes tunggal lainnya seperti MMSE. Dibandingkan dengan rangkaian uji oleh ISPOCD, MoCA membutuhkan waktu kurang dari 10 menit untuk melakukan dengan skor tertinggi 30 dan ini memberikan potensi untuk mengidentifikasi POCD secara klinis (Gold and Forryan, 2019). Kekurangan MoCA adalah membutuhkan atensi yang baik serta tingkat pendidikan minimal sekolah dasar (Laksmidewi *et al.*, 2019).

NAMA: _____
Pendidikan: _____ Tgl Lahir: _____
Jen. Kelamin: _____ Tgl Pemeriksaan: _____

VISUOSPASIAL/EKSEKUTIF							POIN
	salin gambar						Gambar jam (11 lebih 10 menit) (3 poin)
[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]/5
PENAMAAN						/3
MEMORI	Baca kata berikut dan minta subjek mengulanginya. lakukan 2 kali, meski berhasil pada percobaan ke-1. lakukan recall setelah 5 menit					/5
	wajah	Sutera	Mesjid	anggrek	merah		
	ke-1						
	ke-2						
ATENSI	Baca daftar angka (1 angka/detik) Subjek harus mengulangi dari awal [] 2 1 8 5 4 Subjek harus mengulangi dari belakang [] 7 4 2					/2
	Baca daftar huruf. subjek harus mengetuk dengan tangannya setiap kali huruf A muncul. poin nol jika ≥ 2 kesalahan [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B					/1
	Pengurangan berurutan dengan angka 7. Mulai dari 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4.5 hasil benar: 3 poin, 2 atau 3 benar: 2 poin; 1 benar: 1 poin, 0 benar: 0 poin					/3
BAHASA	Ulangi: Wati membantu saya menyapu lantai hari ini. [] Tikus bersembunyi di bawah dipan ketika kucing datang. []					/2
	Sebutkan sebanyak mungkin kata yang dimulai dengan huruf F [] (N ≥ 11 kata)					/1
ABSTRAKSI	Kemiripan antara, contoh pisang - jeruk = buah [] kereta - sepeda [] jam tangan - penggaris					/2
DELAYED RECALL	Harus mengingat kata wajah Sutera Mesjid anggrek merah						
	TANPA PETUNJUK [] [] [] [] []						poin untuk recall tanpa petunjuk
Opsional	petunjuk kategori						
	petunjuk pilihan ganda					/5
ORIENTASI	[] Tanggal [] Bulan [] Tahun [] Hari [] Tempat [] Kota					/6
Normal ≥ 26 / 30						Total/30
Dilakukan oleh.....						Tambahkan 1 poin jika pend. ≤12 tahun	

Gambar 2.2 skoring MoCA

Di luar pilihan tes, definisi yang berbeda untuk POCD telah dibuat berdasarkan bagaimana kinerja pasien dalam penilaian kognitif dan analisis selanjutnya dari kinerja ini. Sehingga diperlukan menggunakan skor ambang batas yang ditetapkan, atau sebagai alternatif penurunan fungsi relatif dari baseline pra operasi, baik secara individual (misalnya penurunan 20%) atau dibandingkan dengan rata-rata kohort

(misalnya menggunakan skor Z). ISPOCD merekomendasikan pengukuran variasi individu dari baseline untuk digunakan dalam penelitian, dan ini adalah sebagian alasan mengapa mereka menganjurkan lebih dari satu tes, karena ini menghilangkan efek *floor* dan *ceiling* pada suatu tes (Gold and Forryan, 2019)(Liu, Yu and Zhu, 2018).

Selain MMSE dan MOCA terdapat berbagai macam pemeriksaan fungsi kognitif lain. Hingga saat ini belum ada standard baku pemeriksaan kognitif untuk menegakkan diagnosis POCD, hal ini disebabkan inkonsisten dari masing pemeriksaan dengan sehingga menyulitkan diagnosis POCD. Hal ini mencakup jenis dan jumlah pemeriksaan yang harus dikerjakan. Beberapa contoh pemeriksaan fungsi kognitif lain dapat dilihat pada tabel (Evered and Silbert, 2018).

Tabel 2.2 Pemeriksaan POCD (Evered and Silbert, 2018)

Test	Neuropsychological Domain	Psychometric Properties
Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Auditory Verbal Learning	Memory	Small range of scores Limited alternate forms Variable test-retest reliability
Digit Symbol Substitution Test	Executive	Large range of scores Normally distributed Limited alternate forms Good test-retest reliability
Trail Making Test Part A	Executive, attention	Large range of scores Normally distributed No alternate forms Poor test-retest reliability
Trail Making Test Part B	Executive, attention	Large range of scores Normally distributed No alternate forms Moderate test-retest reliability
Controlled Oral Word Association Test Verbal Fluency	Language	Moderate range of scores Normally distributed Limited alternate versions Good test-retest reliability
Semantic Fluency (eg, Animals)	Language	Moderate range of scores Normally distributed Limited alternate versions Good test-retest reliability
Grooved Pegboard	Psychomotor	Moderate range of scores Normally distributed No alternate version Good test-retest reliability
Mini-Mental State Examination	Multiple	Screening test Not sensitive to subtle changes

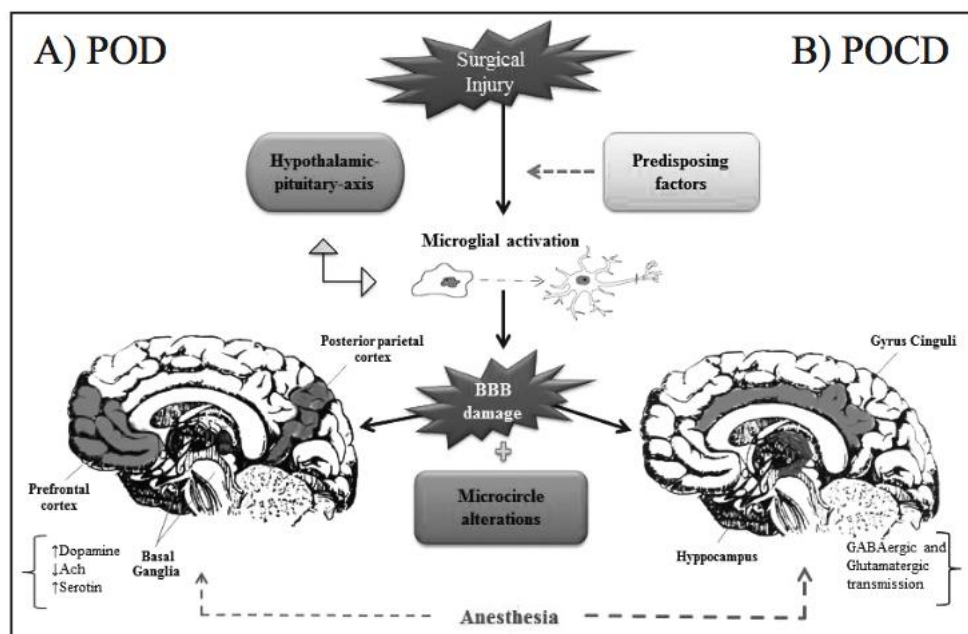
Pemeriksaan kognitif untuk operasi noncardiac dapat dilakukan dari 24 jam pertama setelah operasi hingga 12 bulan pascaoperasi. Secara umum pemeriksaan 3 bulan pascaoperasi mewakili masa akut komplikasi baik anestesi maupun pembedahan. Pada pemeriksaan berkala, ditemukan fungsi kognitif pasien berfluktuasi, POCD dapat ditemukan pada hari ke 7, namun tidak pada bulan ketiga atau bulan ke 12 pascaoperasi. Fungsi kognitif dapat membaik ataupun memburuk. Namun apabila diagnosis POCD ditegakkan, akan meningkatkan kejadian demensia jangka panjang (Evered and Silbert, 2018).

2.1.3. Patofisiologi POCD

Beberapa hipotesis mengenai mekanisme POCD baru-baru ini telah diusulkan, termasuk neuroinflamasi, "*neuronal aging*", dan neuroendokrin. Namun, mengingat sejumlah besar faktor penyebab, atau faktor pencetus, serta gejala klinis yang berbeda, banyak proses kemungkinan terlibat, sehingga hipotesis tunggal mungkin tidak cukup untuk menjelaskan patofisiologi POCD (Gambar 2.3) (Casella *et al.*, 2018).

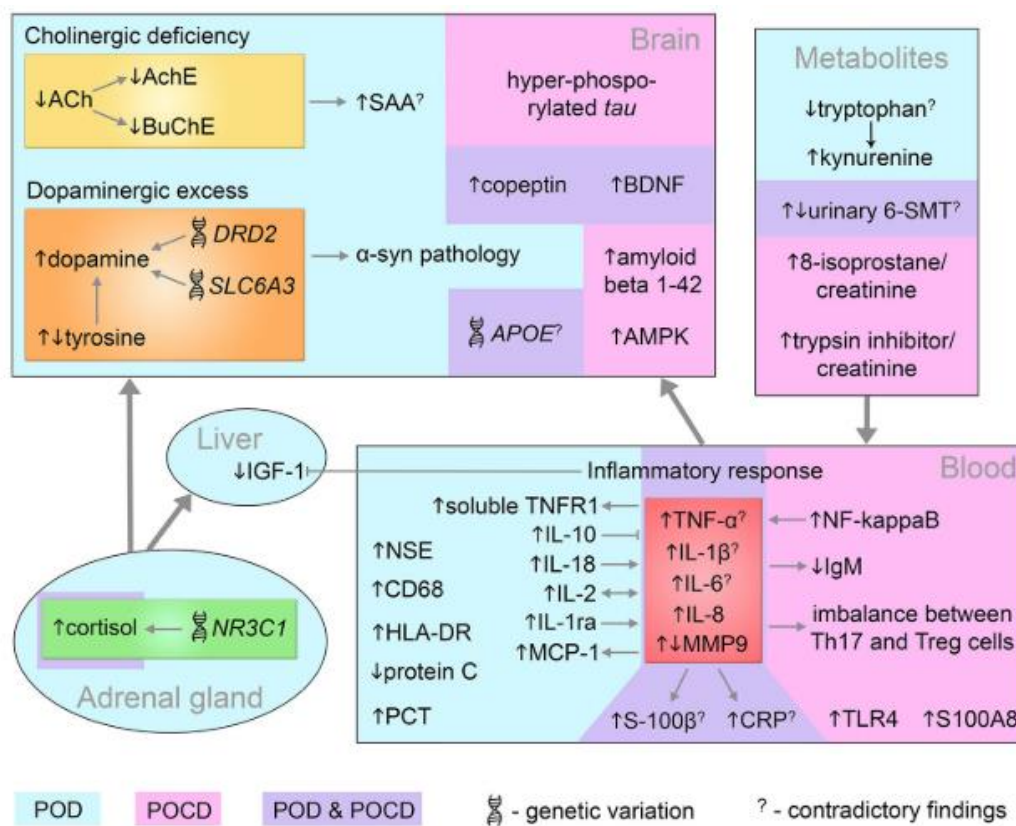
Secara umum, POCD timbul akibat peningkatan aktivitas inflamasi dan respon sistem imun serta endokrin dari stres perioperatif. Kerusakan otak ini dalam jalur inflamasi dapat menyebabkan perubahan mikrosirkulasi dan peningkatan permeabilitas sawar darah otak (*Blood Brain Barrier*, BBB) yang menyebabkan gangguan transmisi saraf dan gangguan pada fungsi neuron dan, akhirnya, perubahan selanjutnya pada interaksi antar neuron pada daerah otak tertentu dan kemungkinan perubahan struktural. Beberapa kondisi perioperatif seperti hipotermia, perubahan metabolik (misal, hipoglikemia) dan gangguan elektrolit

serta kehilangan darah dan transfusi darah memiliki peran dalam memfasilitasi patogenesis POCD dengan meningkatkan respon stres pembedahan. Terdapat empat faktor utama yang telah diduga berinteraksi dalam memicu dan perkembangan POCD: 1) Respon Stres; 2) Neuroinflamasi; 3) disfungsi neurotransmitter; dan 4) efek anestesi. Diduga terdapat tumpang tindih intrik dan interaksi antara faktor-faktor ini (Casella *et al.*, 2018). Sedangkan menurut Dobson, 2015 faktor-faktor yang mempengaruhi disfungsi kognitif pascaoperasi sangat kompleks dan meliputi hipoperfusi, hipoksia, kerusakan iskemi-reperfusion, kadar hemoglobin pre-operatif rendah, cairan berlebih, transfusi darah, mikroemboli, nyeri peri-operatif, hiperglikemia, dan perubahan ekstrem suhu sistem saraf pusat. Faktor-faktor tersebut diduga disebabkan oleh proses inflamasi (Dobson, 2015).



Gambar 2.3 Patofisiologi POCD (Casella dkk., 2017)

Salah satu hipotesa lain mengenai peningkatan inflamasi adalah disebabkan defisiensi kolinergik sentral akibat deregulasi alur kolinergik anti-inflamasi. Meskipun penemuan penurunan kadar asetilkolin, beberapa penelitian lain melaporkan kontradiksi terhadap kadar *serum anticholinergic activity* (SAA). Pada beberapa pasien POCD ditemukan peningkatan kadar serum kortisol yang dapat disebabkan oleh variasi genetik pada gen reseptor glukokortikoid. Sifat isoform dari apolipoprotein E dapat memprovokasi defisiensi kolinergik dan menghilangkan hambatan asetilkolinesterase. Hubungan *Amyloid beta peptide* dengan penyakit Alzheimer juga diamati pada serum pasien POCD. Beberapa biomarker yang sudah diteliti hingga saat ini dapat dipaparkan pada gambar 2.4 (Androsova *et al.*, 2015).



Gambar 2.4 Biomarker POD dan POCD (Androsova *et al.*, 2015)

6-SMT, 6-sulfatoxymelatonin; ACh, acetylcholine; AchE, acetylcholinesterase; AMPK, 5' adenosine monophosphate-activated protein kinase; APOE, apolipoprotein E; BDNF, brain-derived neurotrophic factor; BuChE, butyrylcholinesterase; CD68, cluster of differentiation 68; CRP, C-reactive protein; DRD2, dopamine receptor D2; HLA-DR, human leukocyte antigen-DR; IGF-1, insulin growth factor-1; IgM, immunoglobulin M; IL, interleukin; MCP-1, monocyte chemotactic protein 1; MMP9, matrix metalloproteinase-9; NF-kappaB, nuclear factor kappa B; NR3C1, nuclear receptor family 3, group C, member 1; NSE, neuron specific enolase; PCT, procalcitonin; S100A8, S100 calcium binding protein A8 (myeloid-related protein-8, calgranulin A); S100B, S100 calcium binding protein B; SAA, serum anticholinergic activity; SLC6A3, solute carrier family 6, member 3; Th17, T helper 17 cells; TLR4, toll-like receptor 4; TNF- α , tumor necrosis factor- α ; TNFR1, tumor necrosis factor receptor-1; Treg, regulatory T cells; α -syn, alpha-synuclein

Respon stres

Operasi mayor adalah segala tindakan di kamar operasi yang membutuhkan insisi, eksisi, manipulasi ataupun penjahitan jaringan yang membutuhkan tindakan anestesi regional maupun anestesi umum. Trauma pembedahan adalah cedera akibat atau yang berhubungan dengan operasi mayor. Luasnya cedera tergantung pada jenis operasi, durasi operasi dan anestesi, penggunaan *cardiopulmonary bypass* (CPB), umur pasien, jenis kelamin, status kesehatan sebelum operasi, riwayat pengobatan, pemberian cairan dan nyeri pascaoperasi. Pada usia lanjut sering kali ditemukan penyakit penyerta dan mempunyai ketahanan yang rendah untuk menangkal beban pembedahan. Respon stres adalah usaha tubuh menanggapi suatu stressor, dapat berupa suatu cedera, perdarahan, infeksi, atau luka bakar. Insisi akan menginduksi cedera pada jaringan sekitar, serabut saraf aferen, reseptor nyeri dan pembuluh darah. Kerusakan saraf akan memberikan sinyal saraf aferen ke otak dan menstimulasi *Hypothalamic-Pituitary Adrenal Axis* (HPA Axis) (gambar 2.3). (Dobson, 2015).

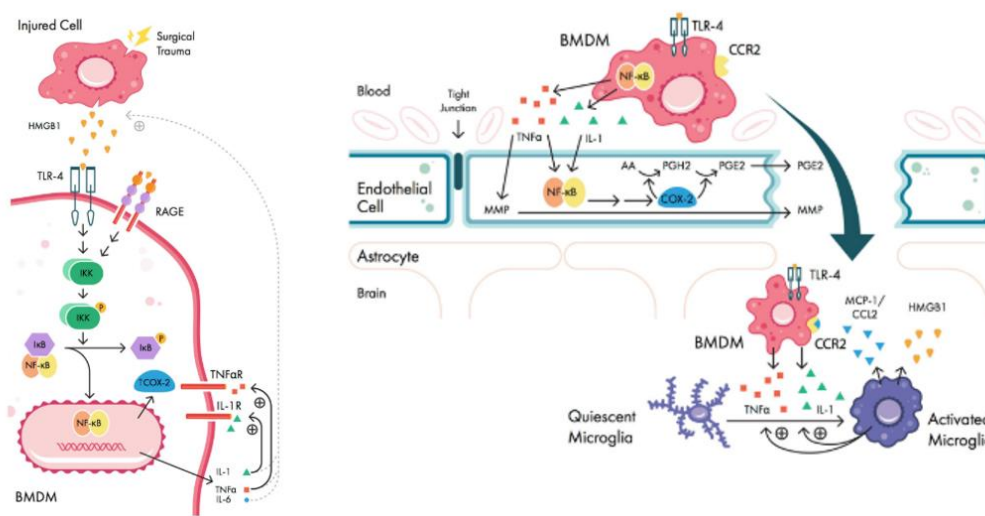
Koagulasi lokal, pelepasan partikel mikro, kerusakan endotel, aktivasi sel imun, iskemi sel, oedema dan disfungsi metabolik berperan pada kaskade proses lokal menjadi fenomena sistemik. Hipoksia juga turun berperan dalam proses cedera yang meliputi proses imunitas, inflamasi dan apoptosis. Derajat cedera dipengaruhi oleh teknik pembedahan. Operasi laparaskopi mempunyai stressor yang berbeda dibandingkan dengan operasi terbuka seperti laparotomi, sternotomi, thorakotomi, abdominal histerektomi dan operasi ortopedi (Dobson, 2015).

Sitokin merupakan suatu perantara dalam sistem imun, sitokin mengaktivasi respon inflamasi pada lokasi cedera, infeksi dan mempunyai peran penting pada penyembuhan luka. Namun produksi sitokin proinflamasi yang berlebih dapat menimbulkan ketidakstabilan hemodinamika dan gangguan metabolik. Produksi sitokin proinflamasi diinisiasi oleh makrofag dan monosit pada daerah cedera sebagai bagian dari respon fase akut. Sitokin proinflamsi meliputi *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α) dan *interleukin-1 beta* (IL-1 β), yang terutama bertanggung jawab terhadap manifestasi nonhepatik dari respon fase akut., seperti takikardi dan demam. TNF- α dan IL-1 β akan menstimulasi produksi dan pelepasan sitokin lain seperti *Interleukin-6* (IL-6) (Choileain and Redmond, 2006)

Pada lokasi insisi, sel-sel imun lokal dan sistemik merupakan yang berperan pertama kali terhadap sinyal bahaya. Sel-sel imun lokal meliputi makrofag, sel mast, sel dendritik, fibroblast dan limfosit, sedangkan sel-sel sistemik didalam aliran darah meliputi sitokin, kemokin, protease, leukotrin dan *nitric oxide* (NO). Sel mast ditemukan berhubungan dengan pembuluh darah, pembuluh getah bening, reseptor nyeri dan serabut saraf, saat aktivasi akan terjadi degranulasi sehingga terjadi pelepasan sitokin inflamasi, histamin dan *prostaglandin* (PG) yang lebih lanjut akan memulai respon nyeri neuropatik dan nosiseptif serta perubahan aliran darah setempat. Platelet di dalam darah juga berkontribusi terhadap sensor sistem imun, kontrol kerusakan, dan amplifikasi respon terhadap kerusakan setempat. Pada daerah luka *tissue factor* (TF) mengaktivasi platelet dan jalur koagulasi untuk mengurangi kehilangan darah lebih lanjut. Respon inflamasi yang efektif secara normal akan mengisolasi daerah luka, menghilangkan sel yang rusak atau

membunuh patogen berbahaya, serta mengembalikan fungsi jaringan. Di sisi lain, respon stres yang berlebihan dapat terjadi secara cepat dan mengakibatkan cedera yang lebih lanjut (Dobson, 2015).

Trauma pembedahan akan menghasilkan pelepasan biomolekuler seperti *damage-associated molecular patterns (danger associated molecular patterns; DAMPs)*, DAMP termasuk *high molecular group box 1 protein (HMGB1)* yang akan melekat pada *Toll-like receptor (TLRs)* dan *receptor for advanced glycosylation end product (RAGE)* di membran sel *bone marrow derived monocytes (BMDMs)*. Ketika terikat dengan HMGB1, baik TLR-4 dan RAGE akan mengaktifasi *nuclear factor kappa B (NF- κ B)*, sebuah faktor transkripsi sitokin pro-inflamasi. Dalam kondisi normal, sitosol NF- κ B terikat NF- κ B inhibitor (I κ B) pada keadaan non aktif, namun ketika I κ B terfosforilasi oleh I κ B kinase (IKK), NF- κ B akan disekresi dan menuju nukleus, menyebabkan peningkatan ekspresi sitokin pro-inflamasi. Setelah teraktivasi oleh NF- κ B, sitokin pro-inflamasi IL-1 β , IL-6 dan TNF α akan meningkatkan ekspresi HMGB1 lebih lanjut melalui respon umpan balik positif sehingga respon inflamasi bertambah. IL-1 dan TNF α juga akan meningkatkan aktivasi NF- κ B yang menyebabkan peningkatan ekspresi *cyclooxygenase 2 isozyme (COX-2)* (gambar 2.5) (Safavynia and Goldstein, 2019).



Gambar 2.5 Jalur inflamasi perifer dan neuroinflamasi (Safavinya and Goldstein, 2019)

Sitokin proinflamasi yang utama adalah IL-1, IL-6, dan TnF α . IL-1 β dapat langsung mengaktifasi serabut nosiseptif dalam 60 detik, dan secara tidak langsung memulai produksi prostaglandin untuk merespon kerusakan. Selain efek setempat, IL-1, IL-6, dan TnF α dalam plasma akan menstimulasi HPA aksis yang mengakibatkan pelepasan kortisol, katekolamin, dan respon stres sistemik. Kadar IL-6 ditemukan berhubungan dengan tingkat kerusakan pada pembedahan dan komplikasi pascaoperasi. Pada tahun 2006 Ishibashi, dkk menemukan bahwa kadar IL-6 berhubungan dengan panjang luka insisi (1 cm dan 3 cm) dengan insisi yang lebih panjang akan melipatgandakan kadar IL-6 pada jam ketiga dan jam keenam. Selama operasi kolorektal, kadar IL-6 dan P-selectin menunjukkan peningkatan selama operasi dan puncak tertinggi pada satu hari setelah operasi. IL-6 juga berperan ganda sebagai penghambat proses imun untuk mengembalikan keseimbangan homeostatik dengan meningkatkan regulasi mediator inflamasi,

inhibitor sitokin, seperti prostaglandin, PGI₂, antagonis reseptor IL-1 (IL-1ra), IL-10, dan *transforming growth factor* (TGFB) (Dobson, 2015).

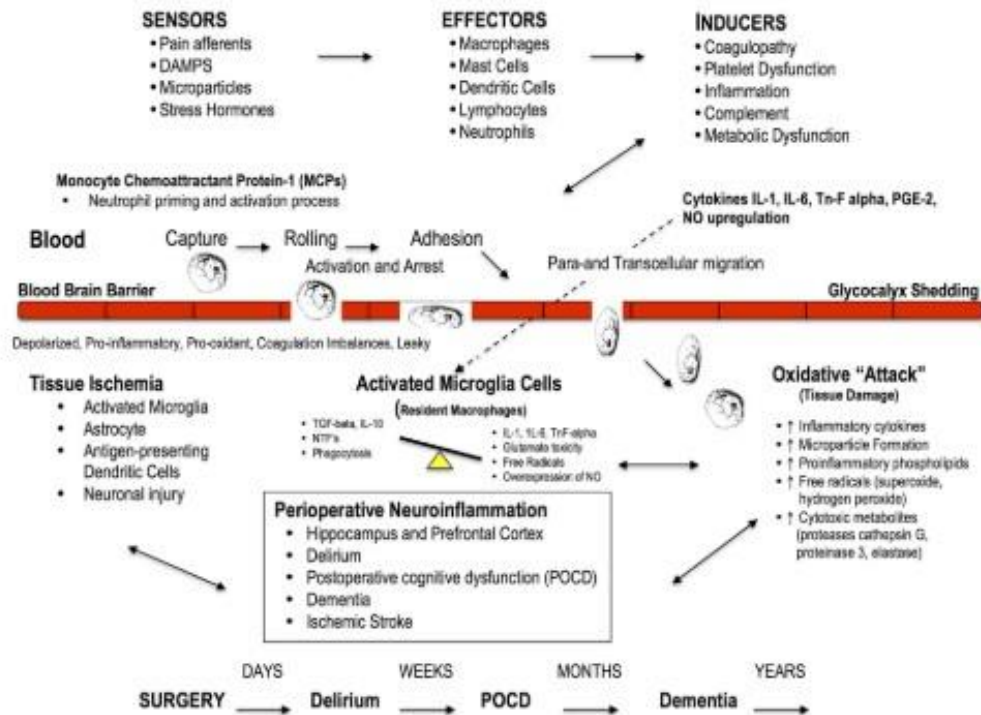
TNF- α merupakan sitokin lain yang berperan penting dalam berbagai proses selular dan molekuler, seperti interaksi menempelnya neutrofil-endotel, vasodilatasi, kebocoran mikrovaskular, edema, dan stres oksidatif. TNF- α dan sitokin lain akan mengaktifasi respon protein fase akut hepatic dengan melepaskan *C-reactive protein* (CRP), pro-kalsitonin, dan faktor komplemen C-3. Aktivasi komplemen merupakan bagian dari respon stres terhadap cedera operasi yang akan meningkatkan jalur koagulasi. Serupa dengan IL-6, TNF- α juga berperan ganda pada respon inflamasi dengan bekerja pada reseptor TNF-R2 (Dobson, 2015).

Neuroinflamasi

Neuroinflamasi berhubungan dengan aktivasi mikroglia baik lokal maupun sistemik, yaitu sel makrofag pada otak dan medula spinalis yang terjadi saat respon awal terhadap cedera. Sebagian besar dari penurunan fungsi kognitif dini terjadi pada daerah hipokampal dan korteks prefrontal, serta dapat pula meliputi: (1, aktivasi akut dari fagosit NADPH oksidase (PHOX) pada mikroglia. (2) ekspresi *inducible oxide synthase* (iNOS) pada sel glia, (3) fagositosis mikroglia sel neuron. Ekspresi dan sekresi akut berlebih pada *brain-derived neurotrophic factor* (BDNF) oleh sel mikroglia dan jalur intraneuronalnya, dianggap sebagai mediator inflamasi potensial dan disfungsi neuronal hipokampal (misal, penurunan neurogenesis, *synaptic plasticity* dan potensi jangka panjang formasi memori). (gambar 2.6).

Menurut Hovens aktivasi mikroglia pada hipokampus dan kompleks prefrontal menetap hingga satu minggu setelah operasi mayor (Dobson, 2015).

A Schematic of the Effect of Surgical Trauma on Neuroinflammation and Possible Cognitive Decline



Gambar 2.6 Skema efek trauma pembedahan terhadap neuroinflamasi dan penurunan fungsi kognitif (Dobson, 2015)

Disregulasi mikrosirkulasi serebral

Gangguan sirkulasi mikro umum ditemukan pada pasien yang mengalami hipoperfusi sekunder memanjang akibat pendarahan selama operasi. Respon awal akibat kehilangan darah diperantarai oleh sistem simpatis dengan vasokonstriksi arteri dan vena. Vasokonstriksi pembuluh darah mengakibatkan penurunan aliran darah kapiler dan akan meningkatkan tekanan hidrostatik. Respon inflamasi sirkulasi mikro ditandai dengan akumulasi leukosit yang melekat pada dinding pembuluh darah. Hal ini akan meningkatkan permeabilitas sirkulasi mikro, hal ini

menggambarkan kerusakan integritas endotel pembuluh darah, dan dapat menyebabkan Sindrom Disfungsi Multi Organ (MODS). Respon inflamasi dapat dipengaruhi oleh teknik operasi dan jaringan yg dilakukan pembedahan. Pada suatu percobaan pada binatang, ditemukan peningkatan akumulasi leukosit vena setelah pengeluaran mesenterium melalui teknik laparotomi. Mekanisme inflamasi sirkulasi mikro diduga juga dipengaruhi pelepasan TNF- α , melalui analisa in vivo didapatkan respon leukosit dan cedera pembuluh darah dapat dilemahkan dengan pemberian antibodi monoklonal terhadap sitokin proinflamasi (Choileain and Redmond, 2006).

Penelitian mengenai mekanisme inflamasi yang terkait dengan teknik reperfusi intraoperatif, seperti yang digunakan dalam operasi jantung, telah memberikan data yang menarik untuk lebih memahami patogenesis delirium. Banyak dari efek-efek ini dimediasi oleh aktivitas spesies oksigen reaktif (ROS) yang dihasilkan selama fase reperfusi akibat kontak sistem imun terhadap mesin CPB, hal ini akan menginduksi kerusakan mitokondria lebih lanjut. Aktivasi granulosit dan reaksi granulosit terhadap endotel vaskular akan memicu inflamasi dengan menstimulasi sistem komplemen, koagulasi-fibrinolisis, induksi sitokin dan menurunkan sintesis Nitrit Oksida (NO). Efek akhir dari peningkatan aktivitas inflamasi ini bisa berupa perubahan dalam mekanisme autoreulasi pada tingkat sirkulasi mikro, yang menghasilkan hipofusi serebral. Ini menunjukkan peran penting dari deregulasi aliran darah otak (CBF) dalam patogenesis POCD. *Xenon-computed tomography* menunjukkan bahwa pada pasien perawatan intensif (ICU) yang terkena peritonitis atau cedera multipel tanpa cedera kepala, delirium dikaitkan dengan pengurangan

CBF regional di lobus frontal, temporal dan oksipital, caudatus bagian kepala, thalamus dan nukleus lenticular, ketika CBF kembali normal maka sudah terjadi resolusi dari disfungsi kognitif. Pada sebuah studi terbaru menggunakan *functional Magnetic resonance imaging* (fMRI), menunjukkan bahwa CBF lebih berkorelasi dengan POCD daripada POD (Casella *et al.*, 2018).

Kerusakan sawar otak darah dan aktivasi mikroglial

Neuroinflamasi dan penurunan fungsi kognitif dapat juga terjadi akibat kerusakan sawar darah otak, dimana sawar darah otak merupakan struktur yang memisahkan sistem saraf pusat, sistem saraf tepi, dengan sistem sirkulasi. Sitokin pro-inflamasi perifer mengganggu permeabilitas BBB melalui peningkatan ekspresi COX-2 dan *matrix metalloproteinases* (MMPs), Kerusakan sawar darah otak mengakibatkan masuknya sel-sel imun dari peredaran darah (contoh, neutrophil, limfosit) dan sitokin pro-inflamasi (contoh, IL-1, IL-6, atau TNF- α) serta prostaglandin, semua ini akan memperberat inflamasi. Berdasarkan MRI kerusakan dan kebocoran sawar darah otak ditemukan pada 50 persen pasien operasi jantung dengan CPB. Kebocoran cairan dan protein lebih lanjut juga dapat ditemui pada trauma otak dan cedera otak iskemik, hal ini lebih banyak ditemukan pada usia lanjut. Ditemukannya protein serebro spesifik S100 β pada serum merupakan indikator kerusakan serebral yang penting. Platelet dapat terakumulasi pada parenkim sistem saraf pusat dan melepaskan faktor-faktor proinflamasi, hal ini berperan dalam pathogenesis penurunan fungsi kognitif. Pada tahun 2012, He, dkk menemukan adanya kerusakan sawar darah otak setelah splenektomi pada tikus percobaan, ditemukan kadar protein *High Molecular Group Box 1* (HMGB1) dan

receptor of advanced glycation end products (RAGE) yang lebih tinggi daripada kelompok kontrol. Kadar serum HMGB1 dan IL-6 meningkat secara signifikan setelah operasi mayor traktus gastrointestinal pada pasien usia lanjut dan dihubungkan dengan penurunan fungsi kognitif pascaoperasi (Dobson, 2015; Safavynia and Goldstein, 2019; Subramaniyan, 2019)

Meskipun penelitian mengenai operasi jantung *on-pump* merupakan model yang baik untuk mempelajari respon inflamasi dan delirium, namun komplikasi ini tidak hanya terkait dengan jenis operasi jantung. POCD dapat ditemukan pada semua jenis operasi, dan beberapa faktor pencetus perioperatif seperti hipotermia dan gangguan metabolisme, dapat menyebabkan perubahan mikrosirkulasi dan juga meningkatkan permeabilitas sawar darah otak (BBB). peningkatan permeabilitas BBB diduga menjadi faktor kedua yang memicu kaskade patogenetik POCD (Casella *et al.*, 2018).

Neuroinflamasi dimediasi oleh aktivasi mikroglia, astrosit dan makrofag. Sel-sel ini dapat merespon beberapa rangsangan dan mengubah tubuh sel mereka dari kecil, tipis menjadi panjang, berbentuk amoeboid besar bercabang yang mampu melakukan fagositosis (mikrogliosis). Aktivasi mikroglia ini disertai dengan produksi berbagai mediator yang berpotensi toksik (misalnya, NO, superoksida, *protein chemotactic monocyte-1*), serta potensiasi lebih lanjut dan pelepasan sitokin proinflamasi seperti faktor nekrosis tumor (TNF) dan interferon-gamma (INF- γ). Kaskade ini menginduksi aktivasi lebih lanjut dari sel endotel dan perivaskuler yang akhirnya menyebabkan kerusakan BBB. Siklus ini kemudian berkembang karena perubahan BBB juga dapat mengubah respons terhadap perubahan perfusi, serta

masuknya obat ke sistem saraf pusat (CNS). Bukti peran inflamasi dalam kaskade ini adalah produksi berlebihan beberapa sitokin proinflamasi seperti TNF, interleukin (IL)-6 dan IL-8, umumnya ditemukan pada pasien lanjut usia dengan delirium. Pada beberapa penelitian menemukan pada populasi usia lanjut, aktivitas microglia berubah mengarah pada fungsi inflamasi, dimana menandakan kondisi inflamasi kronis ringan. Perubahan ini dinamakan *microglial priming*, hal ini dapat menjelaskan populasi usia lanjut rentan terhadap POCD, hal ini disebabkan inflamasi kronis mempengaruhi area serebral yang bertanggung jawab terhadap fungsi kognitif (Casella *et al.*, 2018; Safavynia and Goldstein, 2019; Subramanian, 2019)

Kerusakan sistem neurotransmitter dan daerah otak yang terlibat

Respon stres, dalam inflamasi dan endokrin, dan kaskade biokimia kompleks selanjutnya dapat menghasilkan tingkat yang berbeda dari penerapan beberapa sistem neurotransmitter di daerah otak tertentu. Dengan teknik neuroimaging fungsional terkini, daerah otak tertentu telah diidentifikasi terlibat dalam patofisiologi delirium. Sedangkan perubahan pada daerah serebral seperti gyrus cingulatus, locus ceruleus dan hipokampus, yang berfungsi menjaga kesadaran dan atensi, dan fungsi memori, terlibat dalam patogenesis POCD. Penelitian lain menunjukkan bahwa ada kekurangan keseimbangan dalam sintesis, pelepasan dan inaktivasi neurotransmitter, seperti gamma-amino-butyric acid (GABA) dan asetilkolin, yang bersama dengan dopamin, memodulasi dan mengontrol fungsi kognitif dan perilaku. Ketidakseimbangan ini dapat menyebabkan ketidakstabilan saraf dan gangguan transmisi saraf. Studi *in vitro* menemukan hubungan antara

neuroinflamasi dan perubahan neurotransmisi. Puma dkk menunjukkan bahwa IL-8 menekan neurotransmisi kolinergik, dan penelitian lain menunjukkan bahwa asetilkolin secara signifikan melemahkan pelepasan TNF, IL-1 β , IL-6 dan IL-18, tetapi bukan sitokin anti inflamasi IL-10. Penelitian prelinik menunjukan gangguan memori diduga akibat peningkatan regulasi reseptor subunit alfa-5 GABAA (α 5GABAARs) pada hipokampus yang mengakibatkan hambatan pada fenomena potensiasi proses pembelajaran dan memori (Cascella *et al.*, 2018).

2.1.4. Faktor Resiko Gangguan Kognitif Pascaoperasi

Karena patogenesis PCOD belum diketahui secara pasti, dengan mengetahui faktor-faktor risiko maka dapat membantu kita memprediksi POCD dan mencegah perkembangannya. Faktor yang paling sering diteliti adalah usia (Gold and Forryan, 2019)(Roussel J, 2015). Selain usia, delirium pasca operasi awal dan fungsi kognitif praoperasi yang buruk (terutama dalam bentuk diagnosa gangguan kognitif ringan (MCI)) juga berperan. Ada pula penelitian yang menunjukkan hubungan antara faktor risiko kardiovaskular dan kognisi buruk seperti diabetes, hipertensi dan penyakit jantung. Beberapa faktor risiko dibahas dalam penjelasan berikut ini (Gold and Forryan, 2019).

Usia lanjut

Seperti disebutkan, bertambahnya usia tetap menjadi faktor yang paling konsisten terkait dengan perkembangan POCD. Dalam sebuah penelitian, prevalensi POCD pada usia muda 19,2% pada 1 minggu dan 6,2% pada 3 bulan, secara signifikan lebih rendah dari temuan kelompok usia lebih tua dari 60 tahun

(25,8% pada 1 minggu; 9,9% pada 3 bulan), menggunakan teknik pengukuran yang sama (Magni and Bilotta, 2016; Gold and Forryan, 2019)

Umur bukan merupakan faktor penyebab itu sendiri tetapi lebih merupakan faktor deskriptif, sehingga hubungan ini lebih cenderung terkait dengan usia biologis daripada kronologis, usia biologis disini berupa kondisi komorbiditas pasien seperti hipertensi, riwayat stroke, diabetes dan kelainan jantung meningkat sejalan dengan usia, dan cadangan fungsional otak menurun (Gold and Forryan, 2019). Storm, dkk menjelaskan tujuh mekanisme yang dapat menjelaskan POCD rawan terjadi pada usia lanjut, yaitu : penurunan volume otak, penurunan densitas sawar darah otak, penurunan neurogenesis, penurunan fungsi kognitif dasar, penurunan cadangan kognitif, peningkatan respon inflamasi dan penyakit kardiovaskular (Roussel J, 2015).

Fungsi kognitif praoperatif yang buruk

Demikian pula serupa dengan usia, fungsi kognitif praoperasi adalah faktor deskriptif, yang mewakili kemungkinan penurunan fungsi kognitif dan cadangan kognitif yang menurun. Cadangan kognitif dapat direprestasikan sebagai tingkat pendidikan dan pekerjaan, kedua hal ini telah digunakan dalam upaya untuk menggambarkan hubungan dengan POCD, dan memang tingkat pendidikan yang lebih rendah telah dikutip sebagai faktor risiko POCD (Gold and Forryan, 2019).

POCD dapat pula berupa eksaserbasi dari proses yang sudah ada sebelumnya terkait dengan penuaan. Proses eksaserbasi yang sama dapat terjadi pada pasien dengan gangguan fungsi kognitif sebelumnya yang semakin memburuk setelah

operasi. POCD tampak lebih mungkin terjadi pada individu depresi dan gangguan kognitif ringan (MCI) sebelum operasi dan dengan demikian gangguan kognitif yang sudah ada sebelumnya merupakan faktor risiko terjadi POCD (Gold and Forryan, 2019).

Delirium pasca operasi

Delirium didefinisikan sebagai perubahan dan fluktuasi status mental terutama gangguan atensi dan tingkat kesadaran dan karenanya merupakan hal yang terpisah dari POCD. Delirium berupa gejala motorik: hipoaktif, letargi, penurunan kewaspadaan dan ketidaksadaran; gejala hiperaktif :mudah emosi, gelisah dan agitasi; atau campuran dari kedua kondisi. Delirium merupakan salah satu masalah umum neuropsikiatri pasien lansia, dan walaupun insidensinya tampaknya sangat bervariasi, namun diperkirakan mempengaruhi antara 25% dan 65% pasien bedah lansia (Gold and Forryan, 2019).

Ada sejumlah penelitian yang berusaha untuk mengkarakterisasi hubungan antara delirium pasca operasi dan POCD. Sebagai contoh, pasien fraktur geriatrik pinggul dengan delirium terbukti hampir dua kali lebih mungkin memiliki gangguan kognitif pada follow-up 2 tahun. Studi lain, ISPOCD menemukan bahwa delirium dikaitkan dengan peningkatan kejadian POCD awal (risk ratio yang disesuaikan 1,6; 95% CI 1,1-2,1), tetapi tidak POCD jangka panjang (risk ratio yang disesuaikan 1,3; 95% CI 0,6-2,4). Pasien geriatrik yang dirawat di Unit Gawat Darurat dengan delirium ditemukan memiliki skor MMSE lima poin lebih rendah

daripada mereka yang tidak mengalami delirium 1 tahun setelah pulang (Gold and Forryan, 2019).

Delirium pasca operasi adalah komplikasi yang sering terjadi pada geriatri, dan dikaitkan dengan hasil yang buruk seperti penurunan fungsional, rawat inap yang lebih lama, dan mortalitas yang lebih tinggi. Pasien yang mengalami delirium selama rawat inap terbukti memiliki angka mortalitas lebih tinggi secara signifikan pada 6 bulan dibandingkan dengan pasien yang tidak mengalami delirium. Tidak seperti POCD, delirium pasca operasi dapat didiagnosis secara kategoris menggunakan klasifikasi terverifikasi seperti *Confusion Assessment Method* (CAM) dan yang ditemukan dalam Manual Diagnostik dan Statistik Gangguan Mental (DSM) (Gold and Forryan, 2019).

Faktor risiko POD dapat diklasifikasikan berdasarkan terkait individu, prosedur atau faktor perioperatif. Faktor-faktor risiko terkait individu pasien meliputi usia lebih tua, riwayat penyalahgunaan zat, dan fungsi kognitif pra-operatif yang buruk. Dalam hal prosedur, semakin invasif tindakan operasi dan semakin besar respon stres yang dibebankan pada tubuh, semakin tinggi risiko POD. Sebagai contoh, operasi katarak invasif minimal mempunyai 4% kejadian POD, sementara operasi vaskular dengan insiden yang jauh lebih tinggi yaitu 36%. Hal ini dapat disebabkan oleh peningkatan risiko infeksi, respons inflamasi pasca operasi yang lebih besar atau mungkin adanya komorbiditas lain yang terkait dengan mereka yang membutuhkan pembedahan besar, seperti faktor risiko kardiovaskular (Gold and Forryan, 2019).

Diperkirakan bahwa antara 30% - 40% kasus POD dapat dicegah, oleh karena itu sangat penting untuk memulai intervensi sejak pra operasi. Intervensi perioperatif termasuk pencegahan sepsis, gangguan cairan dan elektrolit, perdarahan gastrointestinal dan pengurangan asupan alkohol. Penggunaan obat sedasi dan analgesik perioperatif seperti benzodiazepin dan opioid seperti pethidine juga terkait dengan timbulnya POD. Dengan menargetkan faktor-faktor risiko POD diharapkan dapat membantu untuk mencegah timbulnya atau mengurangi keparahan POCD (Gold and Forryan, 2019).

Pilihan teknik anestesi

Hubungan antara jenis anestesi yang digunakan dan timbulnya POCD terus berkembang. Sebuah meta-analisis tahun 2011 menemukan dari 26 percobaan terkontrol acak bahwa jenis anestesi umum tidak berkontribusi pada pengembangan POCD. Meta-analisis lain dari 21 studi menegaskan bahwa penggunaan anestesi umum dapat meningkatkan risiko pengembangan POCD. Sebuah tinjauan sistematis juga menemukan bahwa penggunaan blokade saraf perifer kontinyu dapat meningkatkan hasil pasien seperti peningkatan kualitas tidur dan penurunan kelelahan pasca operasi (Gold and Forryan, 2019). Dalam suatu pembedahan trauma ekstremitas bawah atau abdomen bawah menggunakan blok epidural ditemukan response sitokin minimal dikarenakan menghambat atau membatasi aktivasi HPA Axis. Namun anestesi regional gagal dalam menghambat aktivasi HPA axia pada pembedahan abdomen bagian atas ataupun thorak. Obat anestesi lokal dapat mengurangi response inflamasi pascaoperasi melaluidua cara: hambatan saraf pada lokasi pembedahan dan menurunkan inflamasi neurogenik; lokal anestesi

juga memiliki sifat anti-inflamasi. Penggunaan epidural menggunakan alat *patient controlled epidural analgesia* (PCEA) memberikan kadar IL-6 paling rendah pada 72 jam pascaoperasi dibandingkan dengan penggunaan *patient controlled analgesia* (PCA) maupun *intermittent opiates* (IOR) (Golubovska and Vanags, 2008). Pada tahun 2018 diterbitkan suatu pedoman untuk kesehatan otak perioperatif yang menyimpulkan bahwa belum ada cukup bukti untuk merekomendasikan penggunaan regional anestesi terhadap pembiusan umum terkait POCD.

Beberapa penelitian juga membandingkan pembiusan umum menggunakan agen inhalasi dengan anestesi intravena total (TIVA) (Belrose and Noppens, 2019). Pada beberapa penelitian didapatkan pemberian agen inhalasi dapat menyebabkan oligomersasi A β dibandingkan pada anestesi intravena seperti propofol atau diazepam. Pada beberapa meta analisis masih belum dapat disimpulkan korelasi spesifik antara PD ataupun POCD terdapat jenis teknik anestesi yang digunakan (inhalasi *Versus* Intravena, umum *Versus* regional) (Liu, Yu and Zhu, 2018).

Jenis operasi

POCD serupa POD, lebih umum ditemukan setelah operasi mayor daripada operasi minor. Kejadian POCD ditemukan sekitar 6,8% pada operasi minor, dapat lebih dari 25% setelah operasi mayor. Perbedaan ini berkurang pada interval 3 bulan (6,6% dan 9,9%) dan ini menunjukkan bahwa mungkin tingkat operasi memberikan dampak yang lebih besar pada POCD jangka pendek. Fenomena ini diduga merefleksikan peningkatan stres oksidatif, perbedaan dalam tingkat respon

inflamasi atau hanya refleksi dari kelompok pasien yang membutuhkan pembedahan yang berbeda.

Menurut penelitian bahwa semakin besar trauma bedah semakin besar respon inflamasi tubuh, seperti kadar serum Interleukin-6. Temuan ini, bersama dengan hubungan antara trauma bedah dan POCD jangka pendek dan hubungan antara Il-6 dan gangguan kognitif, memberikan gagasan bahwa ada komponen inflamasi subakut dari POCD. Komponen ini mungkin sebagian mereda selama beberapa bulan dan tahun setelah operasi (Gold and Forryan, 2019).

Pada prosedur pembedahan abdomen terbuka, manipulasi pembedahan pada jaringan usus akan menginduksi suatu trauma yang dapat mengakibatkan ileus paralitik atau obstruksi. Terdapat 2 tahapan yang dapat menyebabkan gangguan motilitas ileus pasca operasi. Tahap pertama adalah fase neurogenik dimana jaringan usus dimanipulasi, manipulasi ini akan lebih besar pada operasi terbuka daripada laparoskopik. Manipulasi ini akan mengaktifasi sistem saraf simpatik, meningkatkan hambatan serat aferen yang akan menurunkan motilitas gastro intestinal. Tahap pertama ini berlangsung 3 hingga 4 jam setelah operasi. Tahap kedua adalah fase inflamasi lanjut, manipulasi pembedahan meningkatkan stimulasi simpatis pleksus myenteric, hal ini mengakibatkan peningkatan masuknya leukosit sistemik kedalam area manipulasi pembedahan. Pelepasan sitokin, kemokin dan leukosit lebih lanjut akan terjadi, demikian pula proses fagositosis pada daerah manipulasi yang akan menyebar ke seluruh traktus gastro intestinal. Kaskade inflamasi akan meningkatkan permeabilitas dan menyebabkan

perpindahan bakteri intra lumen, hal ini akan menyebabkan inflamasi lebih hebat (Gropper *et al.*, 2020).

Faktor individu lainnya

Selain dari faktor-faktor risiko utama di atas, terdapat penelitian terhadap faktor risiko lain POCD. Genotipe APOE4, status ASA (American Society of Anesthesiologist) yang tinggi dan faktor risiko kardiovaskular semuanya telah diteliti, dan ini menunjukkan bahwa individu dengan kurangnya cadangan kognitif sangat rentan terhadap munculnya POCD. Monk dkk, menemukan bahwa pasien dengan riwayat stroke mempunyai insidens POCD lebih besar pada kunjungan 3 bulan, hal ini juga berlaku pada pasien dengan stroke tanpa gejala sisa. (Gold and Forryan, 2019). Faktor risiko POCD lain termasuk rendahnya tingkat pendidikan, lingkungan RS yang gaduh, sindrom metabolik, inflamasi sistemik, durasi anestesi, komplikasi dan infeksi organ respirasi, jenis kelamin laki-laki, polymorphisme, nyeri, durasi rawat inap, pembedahan invasif, diabetes dan hiperglikemia. Hipoksia dan hipotensi merupakan suatu mekanisme yang dapat menginduksi iskemia serebral (Roussel J, 2015).

Klasifikasi status fisik ASA adalah alat yang biasa digunakan dalam anestesi yang dirancang untuk mengklasifikasikan kondisi kesehatan serta risiko individu pra operasi. Mungkin tidak mengherankan bahwa semakin tinggi status ASA seseorang, semakin besar kemungkinan mereka mengembangkan POCD. Semakin buruk kondisi sistemik, semakin rentan pasien untuk timbul segala jenis komplikasi, termasuk cedera otak (Gold and Forryan, 2019).

2.1.5. Anestesi dan Hubungannya dengan POCD

Walaupun telah dilakukan berbagai penelitian mengenai faktor resiko, diagnosis dan penilaian POCD, namun belum ada panduan untuk penanganan yang menyeluruh. Berikut beberapa prinsip pengelolaan POCD :

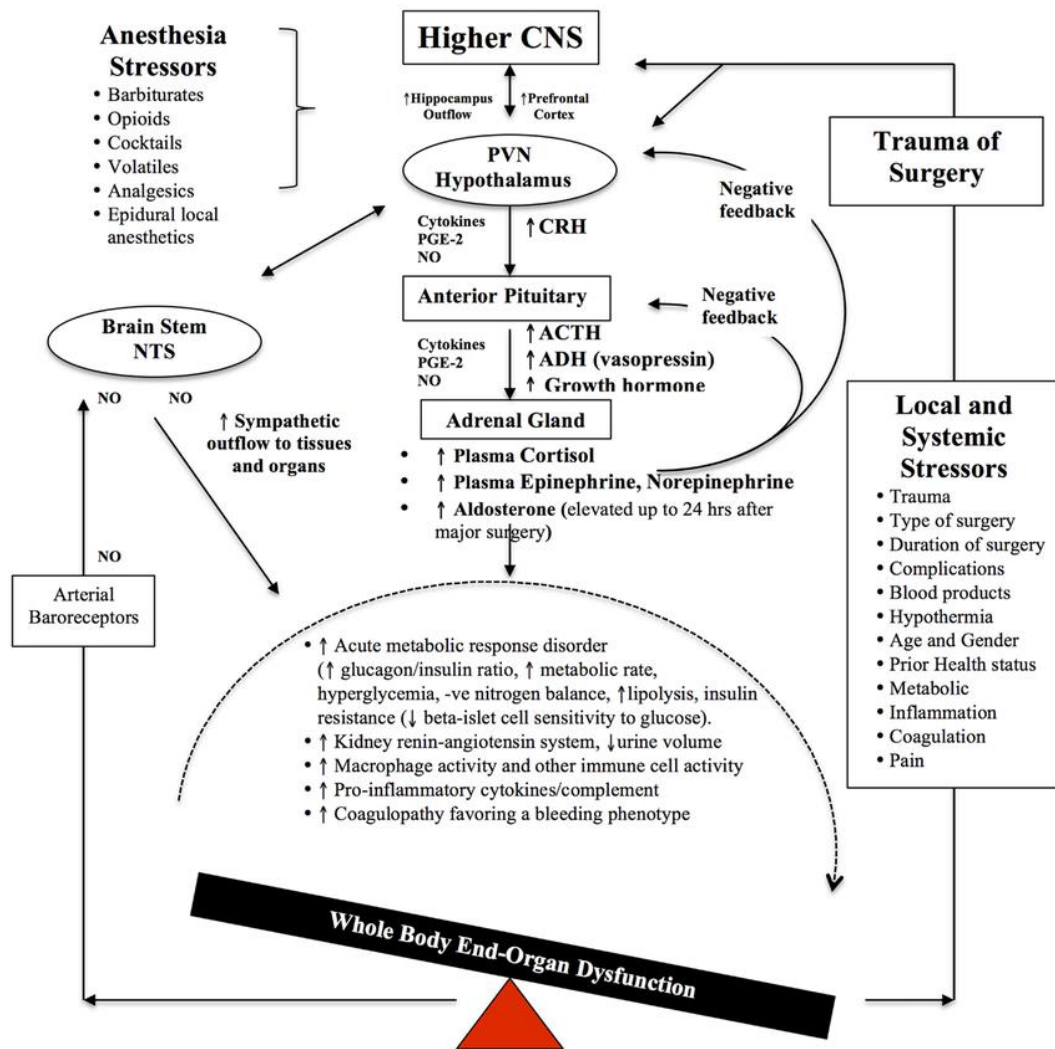
1. Identifikasi faktor resiko POCD
2. Optimalisasi pasien preoperative
3. Minimalisasi stres intraoperative, mengurangi kebutuhan analgesik dan anestesi
4. Pengelolaan holistic perioperative untuk menurunkan insidensi POCD

Pengelolaan POCD dimulai sejak pasien direncanakan operasi. Identifikasi faktor resiko yang ada, faktor resiko usia dan gangguan kognitif awal merupakan faktor resiko yang tidak dapat dimodifikasi, namun penyakit atau komorbid pasien dapat dilakukan optimalisasi. Penghentian konsumsi alkohol atau penggunaan obat yang tidak sesuai dapat dihentikan sejak diketahui pasien akan menjalankan operasi, koordinasi dengan sejawat operator untuk pemilihan teknik operasi yang kurang invasif bila memungkinkan, optimalisasi fungsi fisiologis pasien seperti kadar hemoglobin, mempertahankan kontrol glukosa serta mengelola hipertensi maupun penyakit kardiovaskular lain. Spesifik terhadap POCD dan kerusakan cadangan kognitif fungsional, intervensi dengan suatu pelatihan kognitif diketahui berperan dalam mengurangi POCD. Pemberian obat seperti Piracetam untuk meningkatkan fungsi kognitif serta mencegah POD ataupun mencegah perubahan kognitif terkait usia telah lama dilakukan penelitian, diduga mengurangi kerusakan

akibat stres oksidatif. Pemeriksaan fungsi kognitif sebelum operasi diperlukan dalam mengetahui fungsi kognitif pre operatif. (Magni and Bilotta, 2016; Gold and Forryan, 2019)

Intra operatif dapat dilakukan tindakan pembedahan minimal invasif, selain teknik operasi dimana durasi dan lebar insisi mempengaruhi inflamasi yang terjadi, pembedahan laparaskopi menghasilkan respon inflamasi yang lebih rendah. Dengan penggunaan obat anestesi lokal pada teknik anestesi regional dapat mengurangi penggunaan opioid pada beberapa kasus. Baik anestesi maupun pembedahan mempunyai resiko mengaktivasi jalur HPA Axis seperti pada gambar 2.7 (Dobson, 2015; Gold and Forryan, 2019)

Effect of Surgery and Anesthesia on Activation of the HPA axis



Gambar 2.7 Efek Anestesi dan Pembedahan pada system HPA (Dobson, 2015)

Pengelolaan Nutrisi meliputi pemeriksaan glukosa darah, mempertahankan glukosa darah normal. Pemberian nutrisi pasca operatif melalui oral sesegera mungkin, menghindari penggunaan selang naso gastric. Hiperglikemia mempengaruhi POCD akibat dampak yang buruk pada pembedahan jantung dan saraf sehingga disarankan kondisi normoglikemia (Roussel J, 2015; Gold and Forryan, 2019)

Monitoring saturasi perifer selama operasi, cegah desaturasi oksigen. Desaturasi dapat terjadi umumnya akibat perdarahan ataupun permasalahan respirasi selama operasi, dengan monitoring tekanan darah serta pemeriksaan darah dapat segera diputuskan pemberian cairan yang adekuat serta saat yang tepat untuk melakukan transfusi darah. Dengan pemberian cairan dan komponen darah yang tepat dapat mencegah fluktuasi tekanan darah. Kecukupan cairan selain dapat dipantau melalui tekanan darah dapat pula melalui produksi urin, hindari cairan kristaloid berlebih. Kehilangan cairan selama operasi dapat pula terjadi melalui uap selama proses pernafasan, penguapan selama operasi ataupun melalui urin. Kehilangan cairan selama operasi juga akan mempengaruhi suhu pasien, pencegahan hipotermi mencakup pula pemberian selimut penghangat dan pengaturan suhu kamar operasi. Hipotermi dan anestesi inhalasi meningkatkan proses fosforilasi pada hewan percobaan yang berakibat kenaikan defisit memori. Hipertermia diketahui mempunyai efek buruk terhadap jantung dan bedah saraf, sangat penting menjaga suhu normotermia. Kehilangan cairan tentu akan mempengaruhi konsentrasi elektrolit dalam tubuh, selain kehilangan cairan keseimbangan elektrolit juga dapat terjadi pada gangguan metabolik pasien sehingga tidak sering kita perlu memeriksa kondisi asam-basa pasien (Roussel J, 2015; Magni and Bilotta, 2016; Gold and Forryan, 2019)

Pemeriksaan kognitif pasca operasi segera setelah efek pembedahan dan anestesi diharapkan sudah hilang. Evaluasi timbulnya delirium pasca operasi serta penatalaksanaannya untuk mencegah timbulnya POCD setelah POD. Terapi suportif pasca operatif mencakup mempertahankan irama sirkadian pola tidur

pasien serta mengurangi kebisingan pada ruangan bangsal pasca operasi (Gold and Forryan, 2019).

Terdapat beberapa bukti yang menunjukkan bahwa optimalisasi kedalaman anestesi dapat mengurangi kejadian POCD, dan ini telah dipostulatkan sebagai hasil dari penurunan kebutuhan metabolisme otak, yang bersifat neuroprotektif. Sebuah meta analisis oleh Lu X, 2018 membandingkan kedalaman anestesi rendah dan tinggi menggunakan bispectral index (BIS) dengan kesimpulan kedalaman anestesi tidak mempunyai dampak yang signifikan terhadap POCD pengukuran kedalaman anestesi baik menggunakan BIS ataupun EEG tidak dapat menyingkirkan pengaruh usia maupun gangguan kognitif yang sudah ada. (Belrose and Noppens, 2019). Sebuah rekomendasi untuk menghindari penggunaan obat anestesi untuk tujuan non-anestesi seperti menangani hipertensi dengan menaikkan dosis agen inhalasi. Pengukuran kedalaman anestesi berguna untuk membantu menggunakan dosis anestesi yang optimal sehingga mengurangi efek samping yang ada (Roussel J, 2015).

Perfusi serebral dan saturasi oksigen serebral telah dihubungkan dengan timbulnya POCD. Pada sebuah studi pada pasien yang menjalani operasi CABG, ditemukan tidak ada perbedaan penurunan fungsi kognitif baik pada pasien dengan intervensi menggunakan monitoring INVOS cerebral oximeter dengan grup tanpa monitoring, namun penelitian ini menemukan bawa desaturasi serebral yang memanjang berhubungan dengan kenaikan resiko POCD. Sebuah penelitian mencoba mendeteksi penurunan perfusi serebral setelah operasi CABG menggunakan pencitraan SPECT, penelitian ini tidak dapat menunjukkan korelasi

antara performa pemeriksaan neuropsikological dengan perubahan regional ataupun global pada perfusi serebral (Belrose and Noppens, 2019).

Qiao dkk melaporkan terdapat perbedaan bermakna peningkatan konsentrasi biomarker S-100 β , Il-6 dan TNF pasca operasi pada kelompok pemberian sevofluran dibandingkan dengan kelompok propofol. Hal ini berkaitan dengan insidensi POCD yang lebih tinggi pada kelompok sevofluran. Namun penelitian ini terbatas pada pasien usia lanjut (Sahoo *et al.*, 2019). Hal serupa dikemukakan oleh Qiao dkk pada tahun 2015 bahwa insidensi POCD lebih besar pada pasien yang menjalani anestesi dengan sevofluran dibandingkan dengan regimen propofol intravena pada operasi mayor (Qiao *et al.*, 2015).

Beberapa mekanisme lain untuk menjelaskan kemungkinan hubungan antara proses anestesi dan terjadinya POCD. Sebagai contoh ketamin dan agonis GABA dapat mengubah translokasi protein dalam membran mitokondria, protein tersebut terlibat dalam neuroapoptosis, menghasilkan peningkatan permeabilitas membran, aktivasi kaspase-3 dan kaskade apoptosis neural. Agen volatile isoflurane juga menginduksi aktivasi caspase-3 dan apoptosis pada dosis tertentu. hal ini mengurangi proliferasi dan meningkatkan diferensiasi saraf, yang mengarah pada disfungsi kognitif pada bayi baru lahir dan membahayakan struktur hipokampus selama periode kritis perkembangan. Namun mekanisme ini tidak terkait dengan disfungsi pada orang dewasa, karena hipokampus pada saat itu sepenuhnya sudah berkembang (Casella *et al.*, 2018).

Pada pasien Alzheimer merupakan suatu gangguan neurodegeneratif, dengan gejala khas degenerasi neuronal pada basal *forebrain*, korteks entorhinal, hipokampus dan korteks. Tanda patologis meliputi plak pada usia lanjut yang mengandung Amyloi- β ($A\beta$), dan *neurofibrillary tangles* (NFT) sehingga menyebabkan modifikasi patologis terhadap protein mikro tubulus, tau. Jalur degenerasi neuron yang kompleks ini disebabkan oleh $A\beta$ baik yg larut maupun tidak, hiperfosforilasi tau, neuroinflamasi dan disfungsi microglia serta defisit kolinergik dan stres oksidatif. Pasien Alzheimer seringkali mendapatkan terapi golongan non-kompetitif kolinesterase inhibitor, maka tidak jarang terdapat interaksi obat anestesi seperti neuromuskuler, terutama ngolongan non depolarisasi. Interaksi juga dapat muncul pada pemberian suksinilkolin sehingga terjadi pemanjangan paralisis akibat penurunan aktivitas inhibisi psesudokolinesterase (Cascella *et al.*, 2018; Belrose and Noppens, 2019).

Lokal anestesi seperti lidokain dan bupivacain bekerja sebagai analgetik. Nyeri merupakan salah satu pencetus jalur inflamasi, pemberian lokal anestesi diharapkan dapat menurunkan inflamasi perifer, sehingga mengurangi proses neuroinflamasi dan POCD). Suatu penelitian pemberian lidokain bolus 1.5mg/kg dilanjutkan dengan 4mg/kg/jam selama operasi menunjukkan perbaikan pada memori, asosiasi verbal, pembelajaran dibandingkan dengan kontrol salin pada hari ke 9 pasca operasi (Safavynia and Goldstein, 2019).

Ketamin merupakan antagonis reseptor NMDA dengan efek sedasi, hipnotik dan analgetik. Ketamin menurunkan transmisi glutamat pada otak, bersama dengan

fek analgetik diharapkan ketamin dapat menurunkan neuroinflamasi (Safavynia and Goldstein, 2019).

Walau belum banyak literatur yang mendukung, namun penggunaan beberapa obat anestesi dibatasi untuk mengurangi resiko POCD, seperti antihistamin generasi pertama, benzodiazepine dan meperidine (Belrose and Noppens, 2019). Beberapa medikasi yang harus diperhatikan penggunaannya pada pasien usia lanjut terdapat pada tabel 2.3 (Pasternak, 2019).

Tabel 2.3 Penggunaan obat dengan pengawasan khusus pada pasien usia lanjut

Perioperative Medications that Should be Used With Caution in Older Patients		
Medication/Class of Medication	Example	Rationale
First-generation antihistamines	Diphenhydramine	Central anticholinergic effect
Phenothiazine-type antiemetics	Prochlorperazine, promethazine	Central anticholinergic effect
Anticholinergics	Atropine, scopolamine	Central anticholinergic effect
Antipsychotics	Haloperidol	Risk of cognitive impairment
Benzodiazepines	Midazolam	Risk of cognitive impairment
Corticosteroids	Hydrocortisone, methylprednisolone	Risk of cognitive impairment, psychosis
H2-receptor antagonists	Ranitidine	Risk of cognitive impairment
Metochlopramide		Extrapyramidal effects
Meperidine		Neurotoxic effects
Skeletal muscle relaxants	Cyclobenzaprine	Anticholinergic effects

From Berger et al, with permission.¹⁵⁷

Enzim COX-2 bertanggung jawab atas perubahan asam arakhidonat menjadi prostaglandin pro-inflamasi sehingga menyebabkan peningkatan permeabilitas BBB. Oleh karena itu COX-2 merupakan mediator neuroinflamasi dan menjadi target potensial untuk POCD. sebuah penelitian pada tikus, paracoxib (COX-2 inhibitor) dapat menurunkan ekspresi IL-1 dan TBF α , meloxicam (NSAID, re;atif selektif COX-2) mampu menurunkan gangguan memori jangka pendek setelah operasi. Penelitian pada manusia, penggunaan parecoxib pada operasi arthroplasty lutut menghasilkan penurunan pro-inflamasi dan insidensi POCD pada 1 minggu pasca operasi dibandingkan pada placebo, namun tidak pada evaluasi 3 bulan

pascaoperasi. Penelitian celecoxib menunjukkan penurunan pro-inflamasi dan POCD pada 1 minggu pascaoperasi dibandingkan placebo (Safavynia and Goldstein, 2019).

Minocyclin adalah antibiotik generasi kedua tetracylin yang mempunyai efek anti inflamasi, ditemukan dapat mengurangi defisit kognitif pada binatang percobaan dengan iskemik serebral, penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson. Minocyclin mampu menembus BBB, sehingga dapat menghambat neuroinflamsi. Percobaan pada tikus, minocyclin mampu menghambat IL-1 β , mengurangi gangguan memori pada daerah hipokampus. Pada mencit yg menjalani appendiseltomi, pemberian minocyclin preoperatif menunjukkan dapat mengurangi produksi IL-1 β , IL-6 dan TNF α , menghambat aktivasi microglial dan gangguan pembelajaran. Namun minocyclin tidak dapat mencegah timbulnya POCD (Safavynia and Goldstein, 2019).

Dexamethason merupakan kortikosteroid dengan efek glukokortikoid dan anti inflamasi yang kuat. Dexamethason menghambat infiltrasi leukosit menuju daerah target inflamasi; menghambat transkripsi sitokin dan adhesi molekul sel lain. Walau Dexamethason mempunyai efek anti-inflamasi, namun belum terbukti dapat mencegah POCD. Sebuah penelitian oleh Karaman pada model tikus jantan yang mendapat paparan sevofluran menunjukkan ada defisit memori pada hari ke tujuh dan ke 30. Pemberian dexamethason 0.1mg/kk dapat mencegah defisit memori pada kedua waktu. Namun pada suatu RCT lain, pemberian 1 mg/kg dexamethason intra operatif bedah jantung tidak memberikan perbedaan pada fungsi kognitif baik pada bulan pertama ataupun bulan ke 12 pascaoperasi (Safavynia and Goldstein, 2019).

Obat golongan kolinergik mempunyai efek anti inflamasi yang berpotensi sebagai terapi POCD. Baik $\alpha 7$ nAChR agonis PHA 58687 dan physostigmine telah menunjukkan penurunan sitokin pro inflamasi dan kerusakan neuron pada area hipokampus tikus percobaan yang menjalani pembedahan. Sebuah RCT oleh Doraiswamy dkk, pemberian Donepezil 12 minggu setelah operasi CABG menunjukkan perbaikan fungsi memori namun tidak fungsi kognisi (Safavynia and Goldstein, 2019).

Walaupun belum ada penelitian pada manusia, namun pemberian obat yang menghambat spesifik sitokin telah digunakan pada penyakit inflamasi kronis seperti rheumatoid arthritis. Anakinra, sebuah obat yang bekerja sebagai antagonis reseptor IL-1, tocilizumab suatu antibodi terhadap reseptor IL-6, dan Etanercept suatu antibody anti TNF α diharapkan dapat berperan dalam menghambat POCD (Safavynia and Goldstein, 2019).

Terdapat beberapa obat yang mempunyai peran anti oksidan. Golongan statin merupakan inhibitor kompetitif enzim *3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reduktase* (HMG-CoA reduktase). Enzim ini adalah akatisator proses konversi HMG-CoA menjadi mevalonate, sintesis kolesterol dari asam lemak. Sebagian dari proses ini menghasilkan NADPH, hambatan produksi NADPH akan menurunkan kadar oksidan. Statin telah mulai digunakan pada pasien gangguan neurologis termasuk dementia dan POD. Pada sebuah studi kecil RCT pasien pasca operasi CABG ditemukan penurunan defisit memori pada hari ke enam pasca operasi. N-Acetylcysteine (NAC) mempunyai sifat anti oksidan dan merupakan prekursor sintesis glutathion. Penelitian preklinik menunjukkan NAC menurunkan sintesis

sitokin pro inflamasi seperti HMGB-1, meningkatkan regulasi sintesis sitokin anti inflamasi dan menurunkan aktivitas mikroglial (Safavynia and Goldstein, 2019).

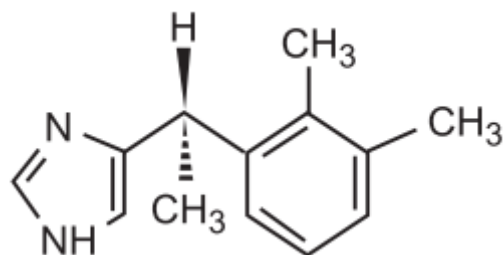
2.2. Dexmedetomidine

2.2.1. Struktur obat

Dexmedetomidine adalah suatu agonis α_2 -adrenergik reseptor yang memiliki efek sedasi, ansiolitik, simpatolitik, dan analgesia dengan depresi fungsi nafas minimal. Dexmedetomidine potensial dan selektif terhadap receptor $\alpha_2 : \alpha_1$ sebesar 1620 : 1. Efek hemodinamik mencakup hipertensi sementara, bradikardi, dan hipotensi akibat vasokonstriksi perifer dan efek simpatolitik. Efek hipnotik dihasilkan melalui aktivasi sentral pre dan post sinap reseptor α_2 ada locus coeruleus sehingga menginduksi penurunan kesadaran serupa tidur alami, dengan aspek unik pasien mudah dibangunkan dan kooperatif (Weerink *et al.*, 2017).

Dexmedetomidine, atau 4 - [(1S) -1- (2,3-dimethylphenyl) ethyl] - 1H-imidazole, dengan rumus molekul $C_{13}H_{16}N_2$, adalah dekstro-enansiomer medetomidine (Gambar 2.8), yang digunakan sebagai obat penenang dan analgesik dalam kedokteran hewan. Dexmedetomidine tersedia secara komersial sebagai garam HCl yang larut dalam air. Vial Dexdor[©] dan Precedex[©] mengandung konsentrat dexmedetomidine hydrochloride, setara dengan 100 $\mu\text{g/mL}$ dexmedetomidine. Sebelum diberikan, diencerkan menjadi 4 atau 8 $\mu\text{g/mL}$ menggunakan saline, glukosa 5%, manitol atau Ringer Laktat. Dexmedetomidine tidak dapat digunakan bersama amfotericine B, diazepam, phenytoin, gemtuzumab,

irinotecan, atau pantoprazole (Weerink *et al.*, 2017; Suyasa, Ryalino and Pradnyani, 2018; Gropper *et al.*, 2020).



Gambar 2.8 Struktur Dexmedetomidine (Gropper *et al.*, 2020)

2.2.2. Farmakokinetik obat

Absorpsi

Meskipun dexmedetomidine hanya terdaftar untuk penggunaan IV, beberapa rute pemberian telah diselidiki. Dengan pemberian ekstrasvaskular, seseorang dapat menghindari kadar plasma puncak yang tinggi yang biasanya terlihat setelah pemberian IV. Setelah pemberian oral, efek first-pass yang luas diamati, dengan bioavailabilitas 16%. Dexmedetomidine diserap dengan baik melalui mukosa intranasal dan bukal, suatu fitur yang bisa bermanfaat ketika menggunakan dexmedetomidine pada anak-anak yang tidak kooperatif atau pasien geriatri (Weerink *et al.*, 2017).

Distribusi

Dexmedetomidine adalah obat yang terikat kuat dengan protein. Dalam plasma, 94% dexmedetomidine terikat pada albumin dan α 1-glikoprotein. Dalam penelitian praklinis pada hewan, ditemukan bahwa dexmedetomidine mudah

melintasi sawar darah otak dan plasenta. Menggunakan analisis non-kompartmen, waktu paruh distribusi sekitar 6 menit ditemukan pada sukarelawan sehat. Volume distribusi yang jelas ditemukan terkait dengan berat badan, dengan volume distribusi pada stabil pada sukarelawan sehat sekitar 1,31-2,46 L/kg (Weerink *et al.*, 2017).

Metabolisme dan eliminasi

Dexmedetomidine dieliminasi terutama melalui biotransformasi oleh hati. Kurang dari 1% diekskresikan tidak berubah dengan metabolit diekskresikan melalui ginjal (95%) dan feses (4%). Glukoronidasi N langsung oleh uridin 5'-*diphospho-glucuronosyltransferase* (UGT2B10, UGT1A4) menyumbang sekitar 34% dari metabolisme dexmedetomidine. Selain itu, hidroksilasi yang dimediasi oleh enzim sitokrom P450 (CYP) (terutama CYP2A6) ditemukan pada mikrosom hepar manusia. Dalam studi pra-pemasaran oleh Abbott Laboratories, pemberian dosis tunggal 2 µg/kg radioaktif berlabel dexmedetomidine diberikan kepada sukarelawan sehat. Mayoritas total radioaktivitas plasma terdiri dari dexmedetomidine (14,7%), isomer N-glucuronide G-dex-1 (35%) dan G-dex2 (6%), O-glucuronide dari hydroxylated N- methyl dexmedetomidine (H-1) (21%), dan hasil oksidasi imidazol H-3 (10%). Metabolit-metabolit ini 100 kali lipat kurang kuat terhadap reseptor α_2 dan karenanya dianggap tidak aktif (Weerink *et al.*, 2017).

Waktu paruh eliminasi 2,1 - 3,1 jam dilaporkan pada sukarelawan sehat. Pada pasien ICU, nilai yang sama ditemukan, dengan waktu paruh berkisar antara 2,2

hingga 3,7 jam. Analisis non-kompartemen menunjukkan bahwa pembersihan dexmedetomidine pada sukarelawan dewasa sehat adalah sekitar 0,6-0,7 L/mnt. Nilai berkisar dari 0,51 hingga 0,89 L/mnt. Dengan nilai tertinggi 0,89 L/mnt yang ditemukan pada sukarelawan dengan berat badan yang relatif tinggi (rata-rata 93,5 kg). Pada pasien ICU, *clearance* (sebagian besar pasca operasi) mirip dengan *clearance* yang ditemukan pada sukarelawan sehat dan berkisar 0,53 hingga 0,80. Waktu paruh eliminasi yang memanjang dan memendek telah dilaporkan pada pasien dengan hipoalbuminemia (Weerink *et al.*, 2017). *Clearance* pada pasien dengan gangguan hepar ringan 74%, sedang 64%, dan berat 53%. Farmakokinetik dexmedetomidine tidak terpengaruh pada gangguan renal (*creatinine clearance* <30 ml/menit) ataupun usia. Namun pada pasien dengan gangguan renal berat, efek sedasi lebih kuat, akibat rendahnya ikatan dengan protein plasma. Sedangkan *context-sensitive half-time* mulai dari 4 menit setelah pemberian 10 menit melalui infus hingga 250 menit setelah 8 jam pemberian melalui infus. (Gropper *et al.*, 2020).

2.2.3. Farmakodinamik obat

Dexmedetomidine bekerja sebagai selektif agonis α_2 adrenoreceptor. Proses intra selular mencakup inhibisi adenylate cyclase dan modulasi kanal ion calcium dan potasium. Terdapat 3 sub tipe α_2 adrenoreceptor yg telah ditemukan pada manusia, α_2A , α_2B , dan α_2C . adrenoreceptor α_2A terutama tersebar pada daerah perifer, sedangkan α_2B dan α_2C terdapat pada otak dan medula spinalis. Lokasi post sinaps adrenoreceptor α_2 pada pembuluh darah perifer yang menyebabkan vasokonstriksi, sedangkan pre sinaps adrenoreceptor α_2 menghambat pelepasan

norepinefrin, sehingga akan melemahkan vasokonstriksi. Secara keseluruhan respon adrenoceptor α_2 akibat stimulasi pada sistem saraf pusat dan medula spinalis. Reseptor ini terkait simpatolisis, sedasi dan efek anti nosiseptif (Gropper *et al.*, 2020).

Efek sedatif

Sedasi dengan dexmedetomidine menyerupai tidur alami dan meniru tidur nyenyak yang terlihat setelah kurang tidur. Efek sedatif dan hipnotis dari dexmedetomidine diperkirakan dimediasi melalui aktivasi reseptor α_2 pre- dan post-sinaptik sentral di locus coeruleus, sedangkan fungsi analgetik pada locus caeruleus dan medula spinalis. Dexmedetomidine menghasilkan penurunan aktivitas nukleus ventrolateral preoptik. Sehingga terjadi peningkatan pelepasan GABAergic dan galanin pada nukleus tuberomammillary, selanjutnya akan menurunkan pelepasan histamin di daerah kortikal dan *subcortical projections*. Agonis α_2 menghambat konduksi ion melalui kanal kalsium tipe L dan tipe P, dan memfasilitasi konduksi melalui melauai gerbang kalsium, aktivasi kanal potasium. Dexmedetomidine memberikansedasi melalui berbagai reseptor berbeda dari golongan propofol maupun benzodiazepin, dimana obat-obat tersebut melalui sistem GABA. Efek sedasi dexmedetomidine mengarahkan ke jalur tidur endogen, menghasilkan pola tidur alami. Pasien mudah dibangunkan, kooperatif dan dapat mengikuti perintah walau pasien terintubasi (Gropper *et al.*, 2020).

Efek sedatif dari dexmedetomidine tergantung pada konsentrasi, dengan konsentrasi plasma antara 0,2 dan 0,3 ng/mL yang menghasilkan sedasi yang

signifikan. Sedasi dalam yang tidak dapat dibangunkan diperkirakan terjadi pada konsentrasi plasma di atas 1,9 ng/mL.

Meskipun Badan Pengawas Obat dan Makanan AS menyetujui dexmedetomidine untuk penggunaan hingga 24 jam saja, beberapa penelitian menunjukkan profil keamanan yang dapat diterima ketika menggunakan sedasi dexmedetomidine terus menerus hingga 30 hari pada pasien ICU. Dalam penelitian uji klinis terdahulu, sifat sedatif midazolam dan propofol dibandingkan dengan dexmedetomidine (1,4 lg/kg/jam) pada pasien ICU dewasa yang diventilasi secara mekanis. Dapat memberikan sedasi ringan hingga sedang, dexmedetomidine ditemukan tidak kalah dengan midazolam atau propofol. Selain itu, waktu yang lebih singkat untuk ekstubasi diamati dengan dexmedetomidine. Dexmedetomidine juga ditemukan mengurangi durasi ventilasi mekanis sebesar 22% dan lama tinggal di ICU sebesar 14%. Tidak ada perbedaan dalam angka kematian yang ditemukan (Weerink *et al.*, 2017).

Efek analgesik

Efek analgesi agonis α_2 diduga dimediasi oleh pengikatan reseptor α_2C dan α_2A di sistem saraf pusat dan dorsal horn medula spinalis. Penjalaran nyeri ditekan oleh hiperpolarisasi interneuron dan hambatan pelepasan transmitter pronociceptive seperti substansi P dan glutamat. Sebuah studi menemukan bahwa dosis yang menghasilkan sedasi ringan hingga dalam akan mengurangi keberhasilan efek analgetik. Ketika diberikan sebagai agen tunggal pada sukarelawan sehat, dexmedetomidine konsentrasi hingga 1,23 $\mu\text{g/mL}$ tidak memberikan analgesia

yang memadai untuk rangsang panas atau listrik. Selanjutnya, dalam uji coba yang membandingkan efek respirasi dan analgesik antara dexmedetomidine dan remifentanil, konsentrasi plasma dexmedetomidine hingga 2,4 µg/mL memberikan analgesia yang kurang efektif daripada remifentanil. Kesimpulannya, efek analgesik dexmedetomidine masih belum jelas dan sebagian mungkin disebabkan oleh perubahan persepsi dan berkurangnya kecemasan. Dexmedetomidine dapat mengurangi dosis opioid hingga 50%, serta dapat menurunkan MAC gas inhalasi anestesi (Weerink *et al.*, 2017; Gropper *et al.*, 2020).

Seperti clonidine, dexmedetomidine juga sering digunakan sebagai adjuvant untuk tindakan blok saraf neuroaxial atau saraf perifer. Ketika ditambahkan saat pemberian caudal, 1 µg/kg sebagai adjuvant terhadap 0.25 bupivacain 1mL/kg, pada pasien pediatri yang menjalani operasi hernia inguinal, respon terhadap rangsang penarikan kantong hernia berkurang dan efek analgesia memanjang hingga pascaoperasi. Dexmedetomidine juga pernah diberikan sebagai adjuvant ropivacain untuk blok saraf ulnar dan tibial, dengan hasil peningkatan dan pemanjangan blok sensoris. Efek ini kemungkinan akibat pemanjangan hiperpolarisasi serabut C tidak bermyelin (sensorik) dan sedikit pengaruh pada serabut A (motorik) (Gropper *et al.*, 2020).

Efek Kardiovaskular

Dexmedetomidine menghasilkan respons hemodinamik bifasik yang khas, menghasilkan hipotensi pada konsentrasi plasma rendah dan hipertensi pada konsentrasi plasma yang lebih tinggi. Pemberian dexmedetomidine bolus IV, yang

menghasilkan konsentrasi plasma (puncak) yang tinggi, menghasilkan peningkatan tekanan darah yang dikombinasikan dengan penurunan denyut jantung. Selama fase ini, ditandai dengan peningkatan resistensi vaskular sistemik. Ini diduga berasal dari aktivasi reseptor α_2 pada otot polos pembuluh darah, menyebabkan vasokonstriksi perifer dan karenanya hipertensi. Ini disertai dengan penurunan cepat dalam detak jantung, yang mungkin disebabkan oleh refleks baroreseptor. Setelah beberapa menit, ketika konsentrasi plasma dexmedetomidine berkurang, vasokonstriksi melemah, karena dexmedetomidine juga mengaktifkan reseptor α_2 di sel endotel vasular, yang menghasilkan vasodilatasi. Bersama dengan α_2 adreno reseptor pre sinap menghambat pelepasan katekolamin simpatis dan peningkatan aktivitas vagal, yang akan menghasilkan fase hipotensi. Penurunan tekanan darah arteri rata-rata 13-27% dibandingkan dengan awal. Penurunan katekolamin plasma sistemik sebesar 60-80% tergantung pada dosis, seperti yang ditemukan dalam beberapa penelitian, konsisten dengan efek simpatolitik yang memanjang dari dexmedetomidine. Dosis pemeliharaan yang lebih tinggi dikaitkan dengan peningkatan progresif dalam MAP. Efek hipertensi melampaui efek hipotensi pada konsentrasi antara 1,9 dan 3,2 $\mu\text{g/mL}$ (Weerink *et al.*, 2017; Suyasa, Ryalino and Pradnyani, 2018; Gropper *et al.*, 2020)

Evaluasi *echocardiographic transoesophageal* pada pasien yang menerima dexmedetomidine kontinyu selama total anestesi IV dengan propofol dan remifentanil tidak menunjukkan gangguan fungsi sistolik atau diastolik. Output jantung berkurang sebagai hasil dari denyut jantung yang menurun. Ebert dkk mempelajari efek konsentrasi plasma dexmedetomidine bervariasi dari 0 hingga 15

$\mu\text{g/mL}$ dalam sukarelawan yang sehat, menemukan bahwa curah jantung menurun secara bertahap dengan denyut jantung. Namun, tidak ada penurunan volume sekuncup yang terlihat sampai konsentrasi plasma melebihi $5,1 \mu\text{g/mL}$ (Weerink *et al.*, 2017; Gropper *et al.*, 2020).

Konsentrasi plasma dexmedetomidine yang tinggi dikaitkan dengan peningkatan signifikan resistensi vaskular sistemik dan pulmonal, yang mengakibatkan hipertensi paru dan sistemik. Ini bisa menjadi sebuah keterbatasan, terutama pada pasien dengan masalah jantung yang diketahui mungkin bergantung pada denyut jantung untuk memberikan curah jantung yang cukup. Jika perlu, konsentrasi plasma yang tinggi dapat dihindari dengan mengurangi ukuran dosis muatan atau dengan meningkatkan durasi pemberian dosis muatan (Weerink *et al.*, 2017). Pemberian dosis muatan tidak lebih dari $0,4 \mu\text{g/kg}$ mengurangi insidensi hipotensi. Pemberian dosis muatan lebih dari 20 menit dapat meminimalisir hipertensi. Pemberian IM dapat mengakibatkan bradikardi (<40 kali/menit) dan dapat timbul henti jantung (Gropper *et al.*, 2020).

Efek Respirasi

Depresi pernapasan minimal dengan konsentrasi plasma hingga $2,4 \mu\text{g/mL}$, terlihat dengan pemeliharaan respons ventilasi terhadap CO_2 . Frekuensi ventilasi meningkat dengan meningkatnya dosis, sebagai usaha mengkompensasi volume tidal yang sedikit menurun. *Hypercapnic arousal phenomenon*, mirip dengan yang selama tidur alami, terlihat selama sedasi dexmedetomidine. Ketika konsentrasi plasma meningkat hingga $14,9 \mu\text{g/mL}$, sukarelawan tidak bisa

dibangunkan, namun usaha nafas tidak terpengaruh, yang hanya menyebabkan sedikit peningkatan kadar karbon dioksida (3-4 mmHg) dan peningkatan frekuensi napas. Namun, sebuah penelitian oleh Lodenius dkk menyatakan terdapat penurunan respon terhadap hiperkapnia dan hipoksia pada sukarelawan sehat muda yang disedasi dengan dexmedetomidine dengan konsentrasi plasma rata-rata sekitar 0,66 ng/mL. Respon ventilasi hiperkapnis diketahui menurun dengan bertambahnya usia. Oleh karena itu, pasien lanjut usia lebih rentan terhadap depresi pernapasan daripada sukarelawan muda yang sehat. Ketika diberikan bersama dengan obat penenang lain, hipnotik, atau analgesik, peningkatan efek sedatif dan peningkatan risiko depresi ventilasi atau apnea dilaporkan. (Weerink *et al.*, 2017).

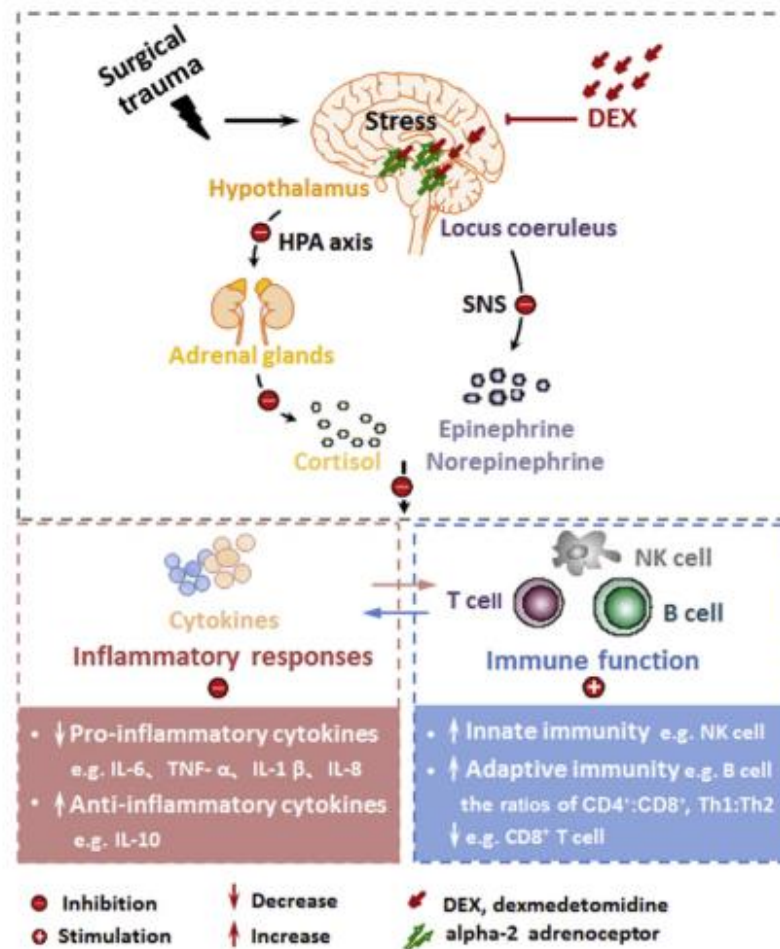
2.2.4. Dexmedetomidine dan pencegahan POCD

Dexmedetomidine melakukan inhibisi pelepasan norepinefrin dari neuron adrenergik area locus coeruleus hingga basal forebrain, korteks anterior, nukleus intralaminar thalamus dan area preoptik hipotalamus. Pengaruh Dexmedetomidine telah dipelajari sebagai intervensi yang potensial menurunkan risiko POCD. Mekanisme pastinya masih dalam penelitian, diduga dexmedetomidine menurunkan kebutuhan sedasi dan obat anastesi seperti opioid, berperan dalam modulasi respon sistemik, mempertahankan pola tidur yang alami dan mempunyai potensi neuroprotektif (Belrose and Noppens, 2019). Proteksi sistem saraf pusat oleh dexmedetomidine belum dapat dijelaskan secara rinci. Ide yang sering dikemukakan adalah dexmedetomidine menurunkan katekolamin intraserebral selama trauma. Efek neuro protektik dapat disebabkan oleh modulasi protein *proapoptotic* dan *antiapoptotic*, dan juga hambatan eksitasi neurotransmiter

glutamat. pada pasien yang menjalani hipofisektomi transsphenoid, dexmedetomidine tidak memberikan efek pada tekanan LCS (liquid cerebro spinal) daerah lumbal. Sebuah penelitian pemberian dexemetomidin bolus diikuti dosis kontinyu pada pembedahan laparaskopi kolesistektomi menurunkan serum sitokin proinflamasi dan POCD dibandingkan pemberian salin pada pasca operatif hari pertama (Safavynia and Goldstein, 2019).

Menurut Gong dkk 2018, pemberian dexmedetomidine kontinyu dapat meringankan respon stres dan menurunkan pelepasan hormon katekolamin, sehingga mengakibatkan penurunan sistem saraf simpatis, hemodinamik pasien lebih stabil, menurunkan trauma akibat operasi dan anestesi serta cedera akibat iskemia reperfusi, meningkatkan proteksi sistem saraf (Gambar 2.9). Dexmedetomidine dikatakan dapat pula menghambat *monocyte Toll-like-receptor-1* dan ekspresi *Toll-like receptor-2*, yang mengurangi respon inflamasi tubuh sehingga dapat mengurangi POCD. Dexmedetomidine juga dapat menurunkan efek toksik glutamat pada neuron dan apoptosis sel neuron (Gong *et al.*, 2018).

Pada penelitian lain, kecepatan aliran darah otak (CBF) pada arteri medial serebri menurun diukur menggunakan Doppler transkranial, seiring dengan peningkatan konsentrasi dexmedetomidine, namun respon CO₂ dan autoregulasi masih terjaga. Penurunan CBF tidak diikuti penurunan CMRO₂. Namun pada penelitian terbaru pada 6 sukarelawan, pemberian dexmedetomidine hingga kadar plasma serum 0.6 µg/mL dan 1.2µg/mL (dengan atau tanpa hiperventilasi) menurunkan CBF seiring dengan penurunan CMRO₂ (Gropper *et al.*, 2020).



Gambar 2.9 Efek Dexmedetomidine pad Inflamasi (Wang *et al.*, 2019)

Terdapat beberapa penelitian terdahulu dalam berbagai jenis operasi yang berasumsi bahwa dexmedetomidine berefek dalam mencegah atau menurunkan kejadian POCD. Xu dkk., 2017 dalam penelitiannya meneliti mengenai efek anestesi yang diinduksi dengan dexmedetomidine pada fungsi kognitif pasien usia lanjut yang menjalani operasi laparoskopi ovarian sistektomi. Pada penelitian ini, kelompok eksperimen mendapat dexmedetomidine sebagai induksi pada dosis muatan 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dilanjutkan dengan dosis kontinu 0,5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jam}$, sementara kelompok kontrol diberikan normal saline dengan dosis yang sama. Didapatkan

pada grup kontrol kadar IL-6 dan CRP lebih tinggi di akhir operasi, 24 jam dan 3 hari pasca operasi dengan perbedaan signifikan ($p < 0.05$). pada kelompok kontrol terdapat peningkatan kadar NSE dan HMGB1 pada akhir operasi, 24 jam dan 3 hari setelah operasi dibandingkan dengan sebelum operasi yang signifikan ($p < 0.05$). skor MOCA hari kedua pasca operasi pada kelompok kontrol lebih rendah secara bermakna ($p < 0.05$). insidensi POCD pada kelompok intervensi lebih rendah bermakna ($p < 0.05$). Penelitian serupa dilakukan oleh Deiner dkk., 2017 dengan dosis yang berbeda namun diberikan selama operasi dan hingga 2 jam pascaoperasi. Hasilnya adalah intraoperatif dexmedetomidine tidak mencegah delirium pasca operasi (Xu, Fu and Wu, 2017).

Gong dkk, 2018 melakukan sebuah penelitian pada 80 pasien yang menjalani CABG. Kelompok intervensi mendapat dexmedetomidine dengan dosis awal 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dalam 10 menit dilanjutkan dengan dosis 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jam}$ hingga akhir operasi. Skor pemeriksaan MMSE dan MoCA didapatkan lebih baik pada kelompok intervensi ($p < 0,05$). Incidensi POCD pada kelompok intervensi lebih rendah daripada kelompok kontrol ($p < 0,05$) (Gong *et al.*, 2018).

Dalam penelitian sistematik review dan meta analisis terhadap beberapa penelitian eksperimental yang membandingkan efek dexmedetomidine pada kejadian POCD pada pasien operasi dengan teknik anestesi umum, yang dilakukan oleh Yang dkk., 2019 dan Lei dkk., 2020, diperoleh kesimpulan bahwa penggunaan dexmedetomidine perioperatif dikaitkan dengan penurunan signifikan POCD dan inflamasi dan fungsi neurokognitif yang lebih baik pasca operasi

dibandingkan dengan kontrol saline dan anestesi pembeding (Yang *et al.*, 2019; Lei *et al.*, 2020)

BAB III

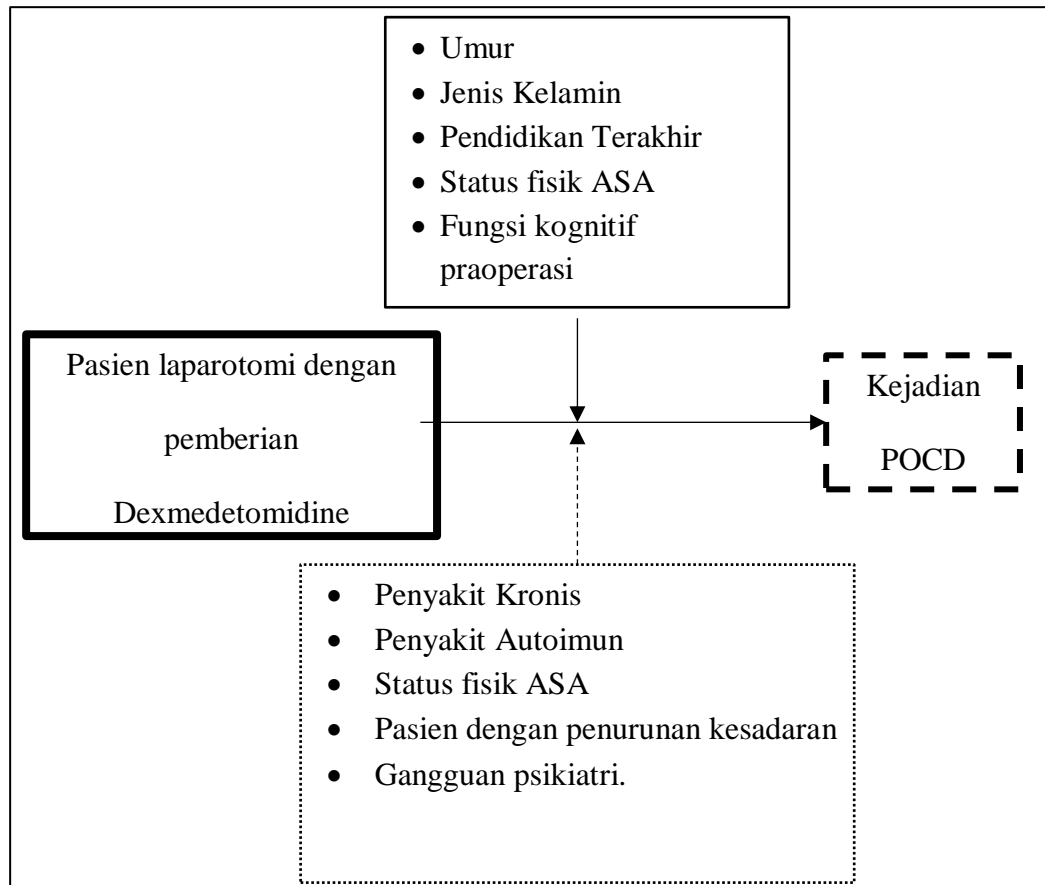
KERANGKA BERPIKIR, KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1. Kerangka Berpikir




Tindakan anestesi dan pembedahan mempunyai berbagai komplikasi, salah satunya adalah POCD. Penurunan fungsi kognitif pascaoperasi dapat meningkatkan peningkatan mortalitas dan morbiditas pasien, pemanjangan rawat inap dan berujung peningkatan biaya. Salah satu dugaan penyebab POCD adalah reaksi inflamasi sistemik. Reaksi inflamasi akan mengganggu sawar darah otak yang mengakibatkan reaksi inflamasi lebih lanjut pada sistem saraf pusat. Teknik operasi juga memiliki peran dalam POCD, dimana lebar insisi, serta teknik invasif mencetuskan respon inflamasi yang lebih tinggi. Laparotomi merupakan salah satu teknik pembedahan invasif dan sering dikerjakan di RSUP Sanglah.

Pada studi yang sudah ada ditemukan bahwa pemberian dexmedetomidine dapat mengurangi respon inflamasi dan POCD. Namun hingga saat ini, belum ada penelitian di Indonesia yang meneliti pengaruh dexmedetomidine terhadap POCD. Untuk mendapatkan bukti-bukti lain, peneliti berusaha mencari data penggunaan dexmedetomidine sebagai adjuvan dalam operasi laparotomi dengan anestesi umum.

3.2. Konsep Penelitian



Keterangan:

- Variabel bebas : 
- Variabel tergantung : 
- Variabel perancu : 

3.3. Hipotesis Penelitian

Hipotesis yang diajukan pada penelitian ini adalah Pemberian dexmedetomidine dapat menurunkan kejadian POCD pada pasien operasi laparotomi dengan anestesi umum.

BAB IV

METODE PENELITIAN

4.1. Rancangan Penelitian

Jenis penelitian adalah sebuah penelitian *Quasi-experimental* dengan rancangan. yang digunakan adalah *follow up study*. Peneliti tidak secara aktif merancang dan melakukan perlakuan kepada subjek, obat anestesi yang diberikan sesuai dengan prosedur yang berlaku. Penelitian ini terdiri dari dua kelompok. Pada kelompok perlakuan diberikan propofol dan dexmedetomidine sesuai dengan PNPK (Pedoman Nasional Pelayanan Kedokteran) anestesi, sedangkan pada kelompok kontrol diberikan propofol tanpa dexmedetomidine. Peneliti melakukan pengamatan atau *follow up* terhadap variabel skor MMSE, nyeri dan hipotensi selama operasi.

4.2. Tempat dan Waktu Penelitian

Penelitian dilakukan di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Penelitian dilakukan mulai Desember 2020 – Februari 2021 atau hingga sampel terpenuhi.

4.3. Populasi, Sampel, dan Besar Sampel

4.3.1. Populasi Target dan Populasi Terjangkau

Populasi target penelitian adalah semua pasien yang menjalani laparotomi dengan anestesi umum. Populasi terjangkau adalah semua pasien yang menjalani

laparotomi elektif dengan teknik anestesi umum di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah.

4.3.2. Sampel

Intended sampel atau sampel terpilih adalah bagian dari populasi terjangkau, yang memenuhi kriteria inklusi. *Eligible sampel* adalah *intended sampel* yang telah memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria *drop out* juga diberlakukan dalam penentuan sampel.

Kriteria Inklusi

1. Pasien yang menjalani laparotomi dengan teknik anestesi umum di RSUP Sanglah dari bulan Desember 2020 sampai Februari 2021.
2. Pasien umur 18-60 tahun.
3. Pasien status fisik *American Society of Anesthesiologist* (ASA) 1, 2 dan 3.
4. Mampu berbahasa Indonesia dengan baik secara lisan dan tulisan.

Kriteria Eksklusi

1. Pasien tidak bersedia berpartisipasi dalam penelitian setelah diberikan *informed consent*.
2. Pasien kontra indikasi terhadap dexmedetomidine.
3. Pasien alergi terhadap obat-obat anestesi.
4. Pasien dengan penyakit autoimun.
5. Pasien dengan penyakit kronis.
6. Pasien dengan penurunan kesadaran

7. Gangguan psikiatri.

Kriteria Drop *Out*

1. Pasien kontrol ventilator pascaoperasi
2. Pasien meninggal

4.3.3. Besar Sampel

Besar sampel dihitung sesuai dengan hipotesis, digunakan uji beda proporsi.

Adapun rumus tersebut adalah sebagai berikut:

$$n_1 = n_2 = \frac{\left[Z_{\alpha} \sqrt{2PQ} + Z_{\beta} \sqrt{(P_1Q_1 + P_2Q_2)} \right]^2}{(P_1 - P_2)^2}$$

Keterangan:

n = Jumlah sampel untuk suatu kelompok.

Z_{α} = Nilai Z untuk kesalahan 5% adalah sebesar 1,645

Z_{β} = Nilai Z untuk kesalahan 10% adalah sebesar 1,282

P_2 = proporsi pada kelompok yang sudah diketahui nilainya

$$Q_2 = 1 - P_2$$

P_1 = proporsi pada kelompok yang nilainya merupakan *judgement* peneliti

$$Q_1 = 1 - P_1$$

$P_1 - P_2$ = selisih proporsi minimal yang dianggap bermakna

P = proporsi total = $(P_1 + P_2)/2$

$Q = 1 - P$

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Gong, 2018 didapatkan P_1 sebesar 2,5 % dan P_2 sebesar 25%. Tingkat kesalahan tipe I (α) adalah 5% dan kesalahan tipe II (β) adalah 10 %. Berdasarkan rumus diatas maka didapatkan jumlah sampel untuk penelitian adalah 39 sampel untuk setiap kelompok ($N_1=N_2$). Untuk tingkat drop out ditentukan sebanyak 10%, sehingga didapatkan total sampel adalah 86 sampel.

4.3.4. Teknik Pemilihan Sampel

Pemilihan sampel dilakukan dengan teknik *consecutive sampling*.

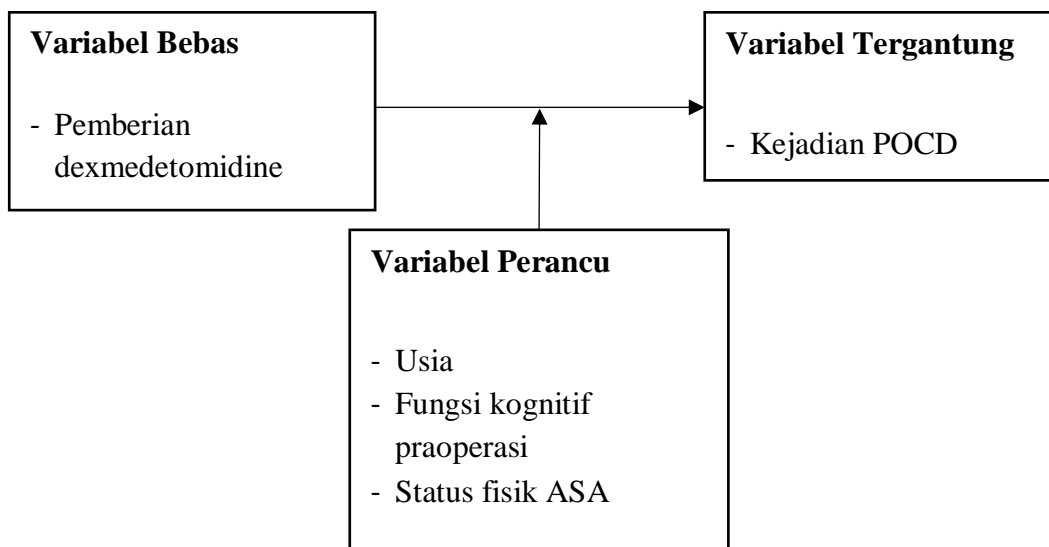
4.4. Variabel Penelitian, Hubungan Antar Variabel, dan Definisi Operasional

4.4.1. Variabel Penelitian

Variabel bebas adalah perlakuan pemberian adjuvan dexmedetomidine pada anestesi umum.

Variabel tergantung adalah kejadian POCD yang diukur dengan penilaian skor MMSE.

4.4.2. Hubungan Antar Variabel



Gambar 4.1. Bagan Hubungan Antar Variabel.

4.4.3. Definisi Operasional Variabel Penelitian

Definisi operasional dari variabel-variabel tersebut adalah sebagai berikut :

1. Kejadian POCD adalah terjadinya penurunan skor MMSE lebih atau sama dengan 2 dari pengukuran pre operatif.
2. *Mini Mental State Examination* (MMSE) adalah penilaian kognitif terhadap sampel sebelum dan setelah operasi. Penilaian skor pascaoperasi dilakukan diruang perawatan pada hari ke 1, 2 dan 3. Dengan skala hingga 30.
3. Penilaian kognitif adalah evaluasi pola pikir menggunakan penilaian MMSE yang menilai 5 ranah kognitif yaitu: orientasi, registrasi, atensi dan kalkulasi, mengingat Kembali (*recall*), serta Bahasa.

4. Laparotomi adalah prosedur operasi yang dilakukan pada daerah perut dengan cara membuat irisan vertikal besar pada dinding perut ke dalam rongga perut dan dikerjakan dengan anestesi umum pipa endotrakheal.
5. Usia pasien adalah umur resmi pada saat akan dilakukan pembedahan, yang diketahui rekam medis rumah sakit.
6. Status fisik ASA adalah klasifikasi penilaian kondisi pasien sebelum tindakan anestesi. Status fisik ASA I artinya individu yang sehat secara anatomis, biokimiawi, maupun psikiatri, dengan tidak terdapat masalah medis lainnya selain masalah pembedahannya. Status fisik ASA II artinya individu dengan penyakit sistemik ringan yang terkendali atau individu yang berada pada umur sangat muda (*infant*) atau umur tua (*geriatri*), tanpa ada gangguan dalam aktivitas fisik sehari-hari.
7. Gangguan psikiatri adalah gangguan kejiwaan yang mempengaruhi mood, pemikiran dan tindakan berdasarkan berdasarkan diagnosis dokter spesialis jiwa dalam catatan medis RSUP Sanglah, yang mempengaruhi penilaian dan persepsi nyeri.
8. Skor NRS (numerical rating scale) adalah suatu cara untuk menilai derajat nyeri pasien, dimana pasien diminta untuk menyatakan tingkat nyeri dalam skala numerical 0-10 dimana 0 sebagai tidak nyeri dan 10 sebagai sangat nyeri. Nyeri ringan apabila skor NRS 0-3, nyeri sedang 4-7, nyeri berat 8-10.
9. Penyakit autoimun adalah penyakit yang diderita oleh pasien sebelum operasi akibat gangguan sistem kekebalan tubuh, dengan atau tanpa terapi

immunosuppressant. Diperoleh dari hasil anamnesis, pemeriksaan fisik, pemeriksaan penunjang seperti lab darah dan ultrasonografi, maupun dari catatan medis pasien sebelumnya. Diagnosis ditegakkan oleh Teman sejawat (TS) terkait.

10. Jumlah perdarahan adalah estimasi jumlah penghitungan perdarahan operasi dalam mililiter yang dihitung berdasarkan jumlah kassa dan cairan dalam tabung *suction* dikurangi jumlah cairan irigasi yang digunakan.
11. Hipotensi adalah penurunan *mean arterial pressure* $\leq 20\%$ dari nilai basal pasien sebelum anestesi.

4.5. Sumber Data Penelitian

4.5.1. Sumber Data

Sumber data penelitian berupa data primer yang diperoleh dari form penelitian dan observasi pasien yang menjalani operasi laparotomi dengan anestesi umum.

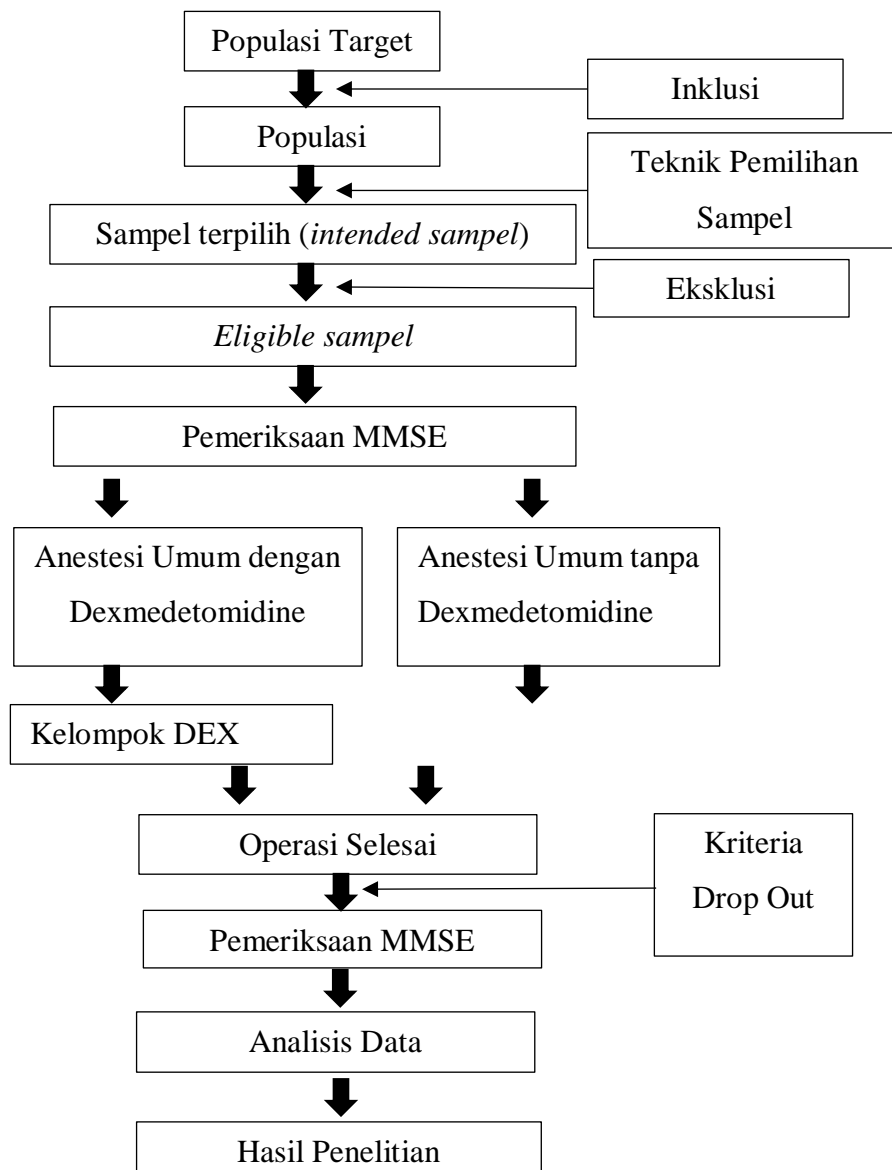
4.5.2. Instrumen Penelitian

Instrumen yang digunakan dalam penelitian ini adalah berupa tabel yang mencatat umur, tinggi badan, berat badan, durasi operasi, riwayat hipotensi selama operasi, jumlah perdarahan, skor NRS dan MMSE preoperatif dan 3 hari pascaoperasi.

4.6. Alur dan Prosedur Penelitian

1. Pengumpulan data dalam penelitian ini dengan *consecutive sampling* semua pasien yang menjalani operasi laparotomi dan memenuhi kriteria inklusi

2. Setelah pasien memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi, pasien dilakukan evaluasi kognitif preoperasi dan pascaoperasi menggunakan skor MMSE.
3. Pasien dibawa ke kamar operasi dan dipindahkan ke meja operasi, dipasang monitor tanda vital, monitor kedalaman anestesi. Pasien dilakukan Induksi anestesi dan intubasi. Kedalaman anestesi selama operasi dipertahankan menggunakan alat *Index of Consciousness* (IoC) pada rentang nilai 40-60 selama operasi. Pada pasien yang mendapat adjuvant dexmedetomidine dimasukkan kedalam kelompok DEX. Pasien yang tidak mendapat adjuvant dexmedetomidine masuk ke dalam kelompok KTR. Dilakukan pencatatan data durasi operasi, durasi anestesi, jumlah perdarahan dan durasi hipotensi selama tindakan operasi.
4. Dilakukan evaluasi nyeri dan fungsi kognitif 24 jam, 48 jam dan 72 jam pascaoperasi
5. Dilakukan analisis data statistik untuk membandingkan kedua kelompok perlakuan.



Gambar 4.2 Alur Penelitian

4.7. Analisis Data

Analisa data pada penelitian ini terdiri dari analisa statistik deskriptif, uji beda proporsi, uji beda rerata dan analisis multivariabel. Analisa statistik deskriptif bertujuan menggambarkan karakteristik subjek dan variabel penelitian berdasarkan kelompok perlakuan. Variabel berskala data numerik ditampilkan rerata dan standar

deviasi bila berdistribusi normal, sedangkan jika tidak berdistribusi normal maka ditampilkan median dan inter kuartil range. Variabel berskala data kategorikal ditampilkan frekuensi relatif atau jumlah dan persen.

Analisa statistik deskriptif disajikan dalam tabel distribusi silang sehingga dapat dinilai komparabilitas subjek antar kelompok. Uji beda proporsi bertujuan untuk membandingkan nilai kejadian POCD antara kelompok intervensi dan kontrol. Analisis ini dilakukan dengan cara menggunakan tabulasi silang 2x2, ukuran yang digunakan untuk membandingkan resiko relative (RR), uji statistik yang digunakan adalah Chi-Square test.

Uji perbandingan rerata, uji ini membentujuan untuk membandingkan skor nyeri antar kelompok penelitian. Uji perbandingan rerata digunakan independen T test bila skor NRS berdistribusi normal pada kedua kelompok, sedangkan bila tidak digunakan uji non parametrik dari Mann-whitney. Uji distribusi normal digunakan uji normalitas dari kolmogorof smirnov. Uji homogenitas varian digunakan Levenne test.

Analisa multivariabel bertujuan untuk menilai pengaruh pemberian dexmedetomidine terhadap kejadian POCD dan skor nyeri setelah mengendalikan faktor perancu. Untuk menilai pengaruh intervensi terhadap kejadian POCD maka digunakan uji Regresi Poisson, dengan ukuran asosiasi yang didapat adalah adjusted Relatif Risk dengan 95% Confidence Interval. Untuk menilai pengaruh intervensi terhadap skor nyeri dilakukan uji Ancova dengan ukuran asosiasi yg

digunakan koefisien B. Keseluruhan olah data diatas menggunakan program SPSS

24.0

4.8. Etika Penelitian

Penelitian ini dilaksanakan berdasarkan kelaikan etik penelitian dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Unud/RSUP Sanglah Denpasar dan ijin dari Unit Penelitian dan Pengembangan (Litbang) FK Unud/ RSUP Sanglah

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. Karakteristik Sampel Penelitian

Pada penelitian *Quasi-experimental* ini dilakukan pengumpulan sampel sejak bulan Desember 2020 hingga Februari 2021 di ruang operasi Instalasi Bedah Sentral dan ruang operasi Wing Amerta Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar. Terdapat 86 sampel *eligible* yang terlibat dalam penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Delapan puluh enam sampel tersebut terbagi menjadi 43 sampel dalam kelompok Dexmedetomidine dan 43 sampel dalam kelompok kontrol secara *consecutive sampling*. Terdapat *drop out* 2 sampel pada kelompok Dexmedetomidine dan 1 sampel pada kelompok kontrol.

Tabel 5.1. Hasil Analisis Deskriptif Data Numerik Sampel Penelitian

Variabel	Kelompok Dexmedetomidine (Mean ± SD)	Kelompok Kontrol (Mean ± SD)	Nilai p
Usia Pasien (tahun)	46.44 ± 11.65	48.38 ± 7.17	0.365
Body Mass Index (kg/m ²)	23.16 ± 3.40	23.32 ± 3.97	0.838

Berdasarkan hasil analisis dari tabel 5.1, variabel numerik pada penelitian ini adalah usia pasien, dan indeks masa tubuh,. Seluruh variabel numerik ini dipaparkan dalam angka rata-rata ± standar deviasi. Untuk membandingkan nilai rata-rata antar dua kelompok (dexmedetomidine dan kontrol), digunakan uji hipotesis antara 2 sampel independen. Sebelum dilakukan analisis antara kedua

sampel, sebelumnya ditentukan apakah variabel numerik tersebut berdistribusi normal.

Tabel 5.2. Hasil Analisis Deskriptif Data Kategorik Sampel Penelitian

Variabel Penelitian	Kelompok Dexmedetomidine n (%)	Kelompok Kontrol n (%)	Nilai p
Jenis Kelamin			0.799
Laki-laki	6 (14.6%)	7 (16.7%)	
Perempuan	35 (85.4%)	35 (83.3%)	
ASA			0.105
ASA 1	7 (17.1%)	7 (16.7%)	
ASA 2	25 (61.0%)	17 (40.5%)	
ASA 3	9 (22.0%)	18 (42.9%)	
Pendidikan Terakhir			0.039
SD	10 (24.4%)	5 (11.9%)	
SMP	15 (36.6%)	6 (14.3%)	
SMA	12 (29.3%)	20 (47.6%)	
S1	4 (9.8%)	11 (26.2%)	
Kelas Perdarahan			0.287
1	27 (65.9%)	26 (61.9%)	
2	8 (19.5%)	14 (33.3%)	
3	4 (9.8%)	1 (2.4%)	
4	2 (4.9%)	1 (2.4%)	
Durasi Operasi			0.931
≤ 180 menit	16 (39.0%)	16 (38.1%)	
> 180 menit	25 (61.0%)	26 (61.9%)	
Durasi Anestesi			0.390
≤ 180 menit	5 (12.2%)	8 (19%)	
> 180 menit	36 (87.8%)	34 (81%)	
Durasi Hipotensi			0.028
0-5 menit	27 (65.9%)	36 (85.7%)	
6-10 menit	6 (14.6%)	1 (2.4%)	
11-20 menit	2 (4.9%)	4 (9.5%)	
> 20 menit	6 (14.6%)	1 (2.4%)	

Data kategorik dipaparkan dalam bentuk persentase, sesuai Tabel 5.2. Berdasarkan pemaparan data kategorik, sampel dibagi menjadi kelompok intervensi dexmedetomidine dan kelompok kontrol. Berdasarkan jenis kelamin, pada

kelompok Dexmedetomidine terdapat 6 pasien (14.6%) laki-laki dan 35 pasien (85.4%) perempuan, dan dari kelompok kontrol, terdapat 7 pasien (16.7%) laki-laki dan 35 pasien (83.3%) perempuan. Berdasarkan kelompok ASA, 14 pasien sampel penelitian dengan ASA 1, masing-masing 7 pasien pada kelompok dexmedetomidine dan kontrol, 25 pasien ASA II pada kelompok Dexmedetomidine dan 17 pasien pada kelompok kontrol, serta 9 pasien ASA III pada kelompok Dexmedetomidine dan 18 pasien kelompok kontrol.

Berdasarkan status pendidikan pasien, pada kelompok pasien dengan dexmedetomidine, sebagian besar berpendidikan terakhir SMP, sebesar 15 orang (36.6%), dan pada kelompok pasien kontrol, sebagian besar pasien berpendidikan terakhir SMA, yaitu sebesar 20 orang (47.6%). Berdasarkan perdarahan durante operasi, variabel numerik ini dibagi menjadi 4 kelas, yaitu kelas 1,2,3 dan 4 dan sebagian besar operasi laparotomi selama periode penelitian merupakan operasi dengan perdarahan kelas 1, baik kelompok perlakuan dan kontrol. Berdasarkan durasi operasi dan durasi anestesi, kedua variabel ini dibagi menjadi dua, yaitu \leq 180 menit atau lebih dari 180 menit. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara durasi operasi dan anestesi antara kedua kelompok, perlakuan dan kontrol. Berdasarkan durasi hipotensi, variabel numerik ini dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu 0-5 menit, 6-10 menit, 11-20 menit dan lebih dari 20 menit. Baik pada kelompok dexmedetomidine dan kelompok kontrol, durasi hipotensi 0-5 menit paling sering didapatkan pada kedua sampel, yaitu 27 pasien (65.9%) dan 36 pasien (85.7%).

Terdapat perbedaan bermakna pada distribusi pendidikan terakhir pasien, dimana pada kelompok dexmedetomidine lebih banyak terdapat pendidikan terakhir SD dan SMP sedangkan pada kelompok kontrol lebih banyak pendidikan terakhir SMU sederajat dan S1, hal ini bermakna secara statistic dengan $p < 0.09$ sehingga dapat disimpulkan data tidak berdistribusi normal dan heterogen.

5.2. Uji Normalitas Data

Uji Normalitas yang digunakan pada penelitian ini adalah uji *Kolmogorov-Smirnov*, karena sampel berjumlah lebih dari 50. Berdasarkan uji normalitas, data numerik berdistribusi normal. Berdasarkan uji normalitas, Sesuai teori, pada variabel numerik yang terdistribusi normal maka uji yang digunakan adalah uji T tidak berpasangan, dan pada variabel yang berdistribusi tidak normal, maka uji yang digunakan adalah uji *Mann-Whitney*.

5.3. Analisis Komparabilitas

Tabel 5.3. Hasil Analisis Bivariat Antara Durasi Operasi dengan Kejadian POCD

Faktor Resiko	POCD	Tidak POCD	Nilai p
Durasi Operasi > 180 menit	4 (7.8%)	47 (92.2%)	0.173
Durasi Operasi ≤ 180 menit	6 (18.8%)	26 (81.3%)	

Melalui analisis bivariat, dilakukan komparasi antara kelompok durasi operasi lebih dari 180 menit dan kurang dari / sama dengan 180 menit dengan *outcome* penelitian (POCD dan Tidak POCD). Kedua variabel dimasukkan ke dalam

kelompok variabel kategorik dikotom tidak berpasangan. Oleh karena itu uji yang digunakan adalah uji *Chi Square*. Dari analisis bivariat ini dapat disimpulkan bahwa durasi operasi lebih dari 180 menit secara statistik tidak berbeda dengan pasien durasi operasi kurang dari 180 menit terhadap angka kejadian POCD hari. Hal ini dibuktikan dengan nilai p 0.173 (lebih dari 0.05).

Tabel 5.4. Hasil Analisis Bivariat Antara Durasi Anestesi dengan Kejadian POCD

Faktor Resiko	POCD	Tidak POCD	Nilai p
Durasi Anestesi > 180 menit	9 (12.9%)	61 (87.1%)	1.000
Durasi Anestesi ≤ 180 menit	1 (7.7%)	12 (92.3%)	

Melalui analisis bivariat, dilakukan komparasi antara kelompok durasi anestesi lebih dari 180 menit dan kurang dari / sama dengan 180 menit dengan *outcome* penelitian (POCD dan Tidak POCD). Kedua variabel dimasukkan ke dalam kelompok variabel kategorik dikotom tidak berpasangan. Oleh karena itu uji yang digunakan adalah uji *Chi Square*. Dari analisis bivariat ini dapat disimpulkan bahwa durasi anestesi lebih dari 180 menit secara statistik tidak berbeda dengan pasien durasi anestesi kurang dari 180 menit terhadap angka kejadian POCD. Hal ini dibuktikan dengan nilai p 1.000 (lebih dari 0.05).

Tabel 5.5. Hasil Analisis Bivariat Antara Durasi Hipotensi dengan Kejadian POCD

Faktor Resiko	POCD	Tidak POCD	Nilai p
Durasi Hipotensi 0-5 menit	6 (9.5%)	57 (90.5%)	0.14
Durasi Hipotensi 6-10 menit	1 (14.3%)	6 (85.7%)	
Durasi Hipotensi 11-20 menit	1 (16.7%)	5 (83.3%)	
Durasi hipotensi > 20 menit	2 (28.6%)	5 (71.4%)	

Melalui analisis bivariat, dilakukan komparasi antara durasi hipotensi dengan *outcome* penelitian (POCD dan Tidak POCD). Variabel durasi hipotensi ini dibagi menjadi 4 kelompok yaitu durasi hipotensi 0-5 menit, 6-10 menit, 11-20 menit dan lebih dari 20 menit. Uji yang digunakan pada analisis bivariat ini adalah uji *Chi Square*. Dari analisis bivariat ini dapat disimpulkan bahwa durasi hipotensi tidak memiliki hubungan terhadap kejadian POCD. Hal ini dibuktikan dengan tidak berbedanya secara statistik durasi hipotensi terhadap kejadian POCD dengan nilai p 0.14 (lebih dari 0.05).

Tabel 5.6. Hasil Analisis Bivariat Antara Kelas Perdarahan Durante Operasi dengan Kejadian POCD

Perdarahan Durante Operasi	POCD	Tidak POCD	Nilai p
Kelas 1	5(9.4%)	48 (90.6%)	0.181
Kelas 2	3(13.6%)	19 (86.4%)	
Kelas 3	1 (20.0%)	4 (80.0%)	
Kelas 4	1 (33.3%)	2 (66.7%)	

Melalui analisis bivariat, dilakukan komparasi antara perdarahan durante operasi dengan *outcome* penelitian (POCD dan Tidak POCD). Variabel perdarahan

durante operasi ini dibagi menjadi 4 kelompok yaitu perdarahan kelas 1, 2, 3, dan 4 Uji yang digunakan pada analisis bivariat ini adalah uji *Chi Square*. Dari analisis bivariat ini dapat disimpulkan bahwa perdarahan durante operasi tidak memiliki hubungan terhadap kejadian POCD. Hal ini dibuktikan dengan tidak berbedanya secara statistik perdarahan durante operasi terhadap kejadian POCD dengan nilai p 0.181 (lebih dari 0.05).

Tabel 5.7. Hasil Analisis Bivariat Antara Faktor Pemberian Dexmedetomidine dengan Kejadian POCD Hari Pertama Pascaoperasi

Faktor Resiko	POCD	Tidak POCD	Nilai p
Kelompok Dexmedetomidine	9 (22.0%)	32 (78.0%)	0.007
Kelompok Kontrol	1 (2.4%)	41 (97.6%)	

Berdasarkan analisis bivariat, dilakukan komparasi antara kelompok pemberian dexmedetomidine dan kontrol dengan *outcome* penelitian (POCD dan Tidak POCD). Kedua variabel dimasukkan ke dalam kelompok variabel kategorik dikotom tidak berpasangan. Oleh karena itu uji yang digunakan adalah uji *Chi Square*. Didapatkan perbedaan statistik bermakna kejadian POCD hari pertama pascaoperasi pasien dengan kelompok dexmedetomidine dibandingkan kelompok kontrol dengan nilai p 0.007 (< 0.05).

Tabel 5.8. Hasil Analisis Bivariat Antara Faktor Pemberian Dexmedetomidine dengan Kejadian POCD Hari Kedua Pascaoperasi

Faktor Resiko	POCD	Tidak POCD	Nilai p
Kelompok Dexmedetomidine	2 (4.9%)	39 (95.1%)	0.241
Kelompok Kontrol	0 (0%)	42 (100%)	

Berdasarkan analisis bivariat, dilakukan komparasi antara kelompok pemberian dexmedetomidine dan kontrol dengan *outcome* penelitian (POCD dan Tidak POCD). Kedua variabel dimasukkan ke dalam kelompok variabel kategorik dikotom tidak berpasangan. Oleh karena itu uji yang digunakan adalah uji *Chi Square*. Didapatkan tidak ada perbedaan statistik bermakna kejadian POCD hari kedua pascaoperasi pasien dengan kelompok dexmedetomidine dibandingkan kelompok kontrol dengan nilai p 0.241 (> 0.05).

Tabel 5.9. Hasil Analisis Bivariat Antara Skala Nyeri NRS dengan Kejadian POCD Hari Pertama Pascaoperasi

NRS	POCD	Tidak POCD	Nilai p
NRS 0	1 (33.3%)	2 (66.7%)	0.036
NRS 1	3 (21.4%)	11 (78.6%)	
NRS 2	4 (13.8)	25 (86.2%)	
NRS 3	2 (8%)	23 (92%)	

Berdasarkan skala nyeri menggunakan NRS (0-10), didapatkan skala nyeri terendah pada hari pertama penelitian ini adalah nol, dan skala tertinggi tiga. Pada kategori NRS 0 didapatkan kejadian POCD pada hari pertama pascaoperasi sebanyak 1 pasien (33.3%) , pada NRS 1 didapatkan POCD sebanyak 3 pasien (21.4%), pada NRS 2 didapatkan POCD sebanyak 4 pasien (13.8%), pada NRS 3 didapatkan POCD sebanyak 2 pasien (8.0%). Dengan menggunakan uji *Chi Square*, didapatkan nilai p 0.036 ($p > 0.05$) dimana secara statistik bermakna, semakin kecil NRS didapatkan semakin besar kejadian POCD.

BAB VI

PEMBAHASAN

6.1. Pembahasan

Penelitian ini merupakan penelitian *Quasi-experimental* dengan rancangan yang digunakan *follow up study*. Pemilihan sampel menggunakan *consecutive sampling*. obat anestesi yang diberikan sesuai dengan prosedur PNPk anestesi yang berlaku, yaitu dexmedetomidine 0.8mcg/kg selama 10 menit dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 0.5 mcg/kg/jam. Peneliti melakukan pengamatan atau *follow up* terhadap variabel skor MMSE, durasi operasi, durasi anestesi, durasi hipotensi selama operasi dan nyeri selama tiga hari pascaoperasi.

Walau mekanisme POCD belum dapat dijelaskan secara pasti, selain faktor proses inflamasi, sering kali disebutkan beberapa faktor resiko lain seperti usia, kondisi kognitif praoperasi, durasi operasi, durasi hipotensi, kedalaman anestesi, perdarahan serta nyeri. Penyebab multifaktoral ini menyebabkan terdapat berbagai faktor perancu yang dapat pula menyebabkan terjadinya POCD. Peneliti mencoba melakukan evaluasi dari beberapa faktor tersebut dalam penelitian ini .

Selain penyebab multifaktor tersebut, peneliti mencoba mengamati penggunaan Dexmedetomidine dengan harapan dapat menurunkan kejadian POCD melalui mekanisme menekan respon inflamasi akibat pembedahan. Penelitian ini menilai pada hasil akhir inflamasi secara tidak langsung dalam bentuk adanya gangguan fungsi kognitif.

Faktor resiko usia lanjut pada pasien ini dieliminasi melalui sistem inklusi pasien. Menurut penelitian yang dilakukan Magni dan Bilotta pada tahun 2016 didapatkan bahwa POCD dapat mempengaruhi segala kelompok umur namun lebih sering dilaporkan dan lebih berat pada usia lanjut (>65tahun). Sedangkan Gold dan Forryan pada tahun 2019 menyebutkan POCD satu minggu setelah operasi muncul 25.8% pada pasien di atas usia 60 tahun, hal serupa dikemukakan oleh Lukasz pada tahun 2020. Pada penelitian ini menggunakan kriteria inklusi usia, dimana target sampel dalam rentang usia 18 tahun hingga 60 tahun. Pada penelitian ini tidak ada perbedaan bermakna rata-rata usia pada kedua kelompok dengan nilai p 0.365. hal ini berarti bahwa POCD dapat muncul diluar usia lanjut, dan hendaknya mejadi perhatian bagi pasien dari semua kalangan umur bahkan pada pasien dewasa tanpa faktor resiko gangguan neurologi.

Selain usia, faktor resiko terjadinya POCD adalah tingkat pendidikan. Menurut Evered pada tahun 2018, masa pendidikan yang pendek dan umur lanjut merupakan suatu faktor resiko POCD yang konsisten, hal ini sejalan dengan penelitian Kim dkk pada tahun 2016, dan Gold dan Froyan pada tahun 2019. Cadangan fungsi kognitif pasien dapat dipengaruhi oleh tingkat pendidikan and jenis pekerjaan seseorang (Kim *et al.*, 2016; Evered and Silbert, 2018; Gold and Forryan, 2019). Terlepas tingkat pendidikan menjadi sebuah faktor resiko, tingkat pendidikan juga mempengaruhi hasil MMSE, sebuah penelitian oleh Rambe dan Fitri di tahun 2017 menyatakan terdapat perbedaan nilai skor MMSE pada tingkat pendidikan yang berbeda, sedangkan nilai MOCA-INA tidak menunjukkan perbedaan signifikan terhadap tingkat pendidikan (Rambe and Fitri, 2017).

Faktor kedalaman anestesi merupakan salah satu faktor yang dapat mempengaruhi POCD (Casella *et al.*, 2018), pada penelitian dikendalikan dengan penggunaan alat IoC selama pembiusan dengan mempertahankan nilai IoC 40-60. Pengukuran kedalaman anestesi menggunakan alat IoC dikarenakan keterbatasan ketersediaan alat BIS di RSUP Sanglah. Dimana terdapat perbedaan antara IoC dan BIS, pada BIS terdapat perkiraan keterlambatan waktu Analisa 61-63 detik sedangkan pada IoC belum terdapat data yang pasti untuk waktu keterlambatan. Pada BIS ditemukan kesesuaian nilai yang ditemukan dengan tanda klinis dalam stadium anestesi, sedangkan pada IoC masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut (Musizza and Ribaric, 2010; Sepviyanti Sumardi *et al.*, 2017). Menurut Lukasz kedalaman anestesi yang berlebihan merupakan salah satu faktor resiko POCD. Beberapa peneliti membagi lagi kedalaman anestesi menjadi *deep anesthesia* (anestesi dalam) dan *light anesthesia* (anestesi dangkal). Pembagian kedalaman ini bervariasi, An dkk pada tahun 2011 menggunakan BIS dengan nilai 55-65 untuk anestesi dangkal dan nilai 30-40 untuk anestesi dalam, sedangkan menurut Quan dkk pada tahun 2019 membagi anestesi dalam menggunakan nilai BIS 30-45, dan anestesi dangkal 45-60. Menurut An dkk pada tahun 2019 ditemukan bahwa anestesi yang lebih dalam dapat menurunkan kejadian POCD jangka pendek, hal ini sesuai dengan penelitian Quan, dkk pada tahun 2019. Sehingga POCD masih dapat terjadi pada kedua kelompok karena rentang kedalaman anestesi yang lebar.

Pada prosedur pembedahan abdomen terbuka, manipulasi pembedahan pada jaringan usus akan menginduksi suatu trauma yang dapat mengakibatkan ileus paralitik atau obstruksi. Terdapat 2 tahapan yang dapat menyebabkan gangguan

motilitas ileus pasca operasi. Tahap pertama adalah fase neurogenik dimana jaringan usus dimanipulasi, manipulasi ini akan lebih besar pada operasi terbuka daripada laparoskopik. Tahap pertama ini berlangsung 3 hingga 4 jam setelah operasi. Pada tahap kedua adalah fase inflamasi lanjut, manipulasi pembedahan meningkatkan stimulasi simpatis plexus myenteric, hal ini mengakibatkan peningkatan masuknya leukosit sistemik ke dalam area manipulasi pembedahan. Pelepasan sitokin, kemokin dan leukosit lebih lanjut akan terjadi (Gropper *et al.*, 2020). Menurut Lukasz dkk, pada tahun 2020 menyatakan bahwa prosedur operasi yang lebih lama merupakan salah satu penyebab terjadinya hipotensi intraoperasi (Krzych *et al.*, 2020). Pada penelitian ini membagi durasi operasi dan durasi anestesi menjadi kurang dari 180 menit (tiga jam) dan lebih dari 180 menit. Berdasarkan durasi operasi tidak ditemukan perbedaan statistik antara durasi operasi kurang dari 180 menit dengan lebih dari 180 menit dengan nilai $p = 0.173$ ($p > 0.05$). Sedangkan berdasarkan durasi anestesi tidak ditemukan perbedaan statistik antara durasi operasi kurang dari 180 menit dengan lebih dari 180 menit dengan nilai $p = 1$ ($p > 0.05$).

Hipotensi merupakan suatu mekanisme yang dapat menginduksi iskemia serebral (Roussel J, 2015). Walsh dkk menemukan bahwa besar dan durasi tekanan darah dibawah batas bawah autoregulasi aliran darah serebral yang diukur menggunakan oximetri serebral dapat memprediksi timbulnya *Acute Kidney Injury* (AKI), dicurigai ambang batas MAP yang memungkinkan autoregulasi serebrovaskular juga akan memungkinkan perfusi renovascular (Michael, PJ, *et al.*, 2013). pada tahun yang sama Walsh dkk juga telah melakukan sebuah penelitian

mengenai hubungan antara rerata tekanan arteri intraoperasi dengan hasil luaran klinis pada operasi noncardiac, dengan hasil resiko terjadinya AKI pada pasien dengan MAP kurang dari 55 mmHg meningkat bertahap dengan durasi 1-5 menit, durasi 6-10 menit, 11-20 menit dan durasi lebih dari 20 menit (1.18 [IK95%, 1.06-1.31], 1.19[1.03-1.39], 1.32[1.11-1.56], dan 1.51[1.24-1.84]), dengan kesimpulan penurunan MAP kurang dari 55 mmHg walaupun hanya sesaat berhubungan dengan terjadinya AKI dan *Myocard Injury* (Michael, Philip J, *et al.*, 2013). Sedangkan tekanan perfusi serebral (*cerebral perfusion pressure*, CPP) didapatkan dari *mean arterial pressure* (MAP) dikurangi *Intra Cerebral Pressure* (ICP). Pada penelitian ini tampak seiring meningkatnya durasi hipotensi, presentasi kejadian POCD juga meningkat (0-5 menit sebesar 9.5%, 6-10menit sebesar 14.3%, 11-20 menit sebesar 16.7%, >20 menit sebesar 28.6%) namun hal ini tidak bermakna secara statistik dengan nilai $p = 0.14$ ($p > 0.05$).

Walau hipotensi tidak berhubungan dengan POCD pada penelitian ini, namun ditemukan pada kelompok kontrol kejadian hipotensi >5 menit lebih kecil dibandingkan dengan kelompok perlakuan, hal ini dapat berarti Teknik anestesi yang digunakan sudah sesuai sehingga dapat mempertahankan MAP dan sirkulasi serebral selama operasi.

Respon stres adalah usaha tubuh menanggapi suatu stressor, satunya adalah perdarahan (Dobson, 2015), selain itu perdarahan juga dapat mengakibatkan hipotensi dan hipoksia yang dapat menginduksi iskemia serebral.pada penelitian ini tidak ditemukan adanya perbedaan bermakna dari ke empat kelas perdarahan dengan kejadian POCD pada kedua kelompok dengan nilai $p = 0.181$ ($p > 0.05$).

Pada sebuah systematic review yang dilakukan oleh Yang dkk pada tahun 2019 ditemukan variasi dosis penggunaan dexmedetomidine dalam rentang 0.2 hingga 1.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jam}$. Waktu pemberian bervariasi, namun Sebagian besar diberikan *loading dose* selama 10 menit dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan hingga akhir operasi. Sesuai dengan PNPK anestesi pada penelitian ini digunakan *loading dose* 0.8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ dilanjutkan dengan dosis pemeliharaan 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{jam}$ hal ini serupa dengan penelitian yang dilakukan Xu dkk pada tahun 2017. Perbedaan dosis dan waktu pemberian dapat menyebabkan kadar plasma dexmedetomidine yang tidak optimal menurunkan proses inflamasi serta pelepasan katekolamin. Hal ini sesuai dengan belum adanya rentang dosis penggunaan dexmedetomidine yang disepakati untuk dapat menurunkan respon inflamasi khususnya pada usia dewasa ras melayu. Pemberian dosis dexmedetomidine yang rendah tentu tidak akan mencapai efek terapeutik, sebaliknya pemberian dosis berlebih dapat menyebabkan bradikardi, hipotensi sehingga dapat meningkatkan terjadinya POCD.

Pasternak, Li dkk serta Gold dan Forryan mengungkapkan bahwa pemberian golongan benzodiazepin (midazolam) dapat mempengaruhi meningkatkan kejadian gangguan kognitif pascaoperasi baik POCD ataupun delirium, namun hal ini disangkal oleh Cruz dkk pada tahun 2017 yang menyatakan midazolam dapat melemahkan respon inflamasi seperti inhibisi fungsi neutrophil dan aktivasi sel mast. Pada penelitian ini tidak dilakukan pencatatan ataupun eksklusi dari pemberian obat yang dapat mempengaruhi respon inflamasi seperti benzodiazepine.

Nyeri merupakan salah satu pencetus jalur inflamasi menurut Safavynia dan Goldstein, hal ini searah dengan pendapat Dobson serta Roussel dimana nyeri

merupakan salah satu faktor terjadinya POCD. Nyeri sendiri dapat merupakan hasil dari proses inflamasi yang dapat mencetuskan kaskade inflamasi lebih lanjut. pada penelitian ini didapatkan skala nyeri terendah pada hari pertama penelitian ini adalah NRS nol, dengan kejadian POCD sebanyak 1 pasien (33.3%) , pada NRS 1 didapatkan POCD sebanyak 3 pasien (21.4%), pada NRS 2 didapatkan POCD sebanyak 4 pasien (13.8%), pada NRS 3 didapatkan POCD sebanyak 2 pasien (8.0%), pada NRS 4 didapatkan POCD sebanyak 0 pasien, dan pada NRS 5 didapatkan POCD sebanyak 0 pasien. Dengan menggunakan uji *Chi Square*, didapatkan nilai p 0.036 ($p > 0.05$) dimana secara statistik bermakna, semakin kecil NRS didapatkan semakin besar kejadian POCD. Hal ini berlawanan dengan hipotesa dimana dengan nyeri semakin kecil diharapkan inflamasi yang terjadi lebih kecil sehingga kejadian POCD menurun, namun hasil ini dapat terjadi dimana dexmedetomidine mempunyai efek analgetik sehingga nilai NRS pascaoperasi lebih kecil. Dexmedetomidine selain mempunyai efek analgetik juga mempunyai efek hipotensi sehingga dapat memperberat POCD.

POCD ditemukan terutama pada hari pertama pascaoperasi, dan hal ini bermakna dengan p 0.007, sedangkan pada pada hari kedua tidak ditemukan perbedaan bermakna secara statistik. Hal ini sejalan dengan penelitian Xu dkk dimana kadar marker inflamasi (IL-6, CRP, NSE, HMGB1) tertinggi pada 3 hari pertama pascaoperasi dibandingkan dengan hari ketujuh pascaoperasi (Xu, Fu and Wu, 2017). Hal ini menunjukkan bahwa POCD yang terjadi pada penelitian ini bersifat sementara (transient), dimana POCD tidak tampak pada hari ketiga pascaoperasi. Namun evaluasi berkala lebih lanjut diperlukan karena POCD dapat

berkembang menjadi demensia pada rentang waktu yang tidak diketahui. Hal ini sesuai dengan rekomendasi nomenklatur yang baru oleh Gropper,dkk. Rekomendasi ini mencakup batasan waktu, perubahan nomenklatur serta perubahan kriteria diagnosis. Sayang rekomendasi ini belum digunakan secara umum.

Sedangkan untuk teknik anestesi yang digunakan di RSUP Sanglah saat ini sudah cukup baik dalam mencegah POCD, hal ini tampak rendahnya kejadian POCD pada kelompok kontrol. Hal ini mencakup penggunaan propofol sebagai agen induksi dan pemeliharaan, penggunaan IOC dengan batas 40-60 dapat menekan kejadian POCD pada penelitian ini.

Penyebab hasil penelitian ini tidak sesuai hipotesa dapat disebabkan oleh beberapa hal berikut. Pertama perbedaan tingkat pendidikan pada kedua kelompok. Kedua, rentang kedalaman anestesi yang masih lebar. Ketiga, kurangnya faktor eksklusi yang dapat meningkatkan atau menurunkan inflamasi perioperatif. Keempat, instrument pemeriksaan tunggal dalam menegakkan diagnosa POCD. Kelima, dosis dexmedetomidine yang diberikan kurang tepat.

6.2. Manfaat dan Keterbatasan Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah membuktikan bahwa POCD disebabkan oleh multifaktorial, tampak penggunaan Dexmedetomidine saja tidaklah cukup untuk menekan kejadian POCD.

Keterbatasan Penelitian meliputi beberapa hal. Pertama desain penelitian *Quasi-experimental* dengan rancangan yang digunakan *follow up study*, sehingga masih terdapat bias pada kedua kelompok. Kedua, karena tidak dilakukan

pemeriksaan marker inflamasi secara kuantitatif, maka proses inflamasi yang terjadi tidak dapat dinilai dengan objektif, sehingga efek antiinflamasi dexmedetomidine tidak tampak. Ketiga, bias juga terjadi akibat tidak dicatat ataupun eksklusi penggunaan obat-obatan yang dapat mempengaruhi proses inflamasi ataupun POCD seperti penggunaan anestesi lokal pada epidural. Tentunya hambatan proses inflamasi tersebut juga akan mengaburkan pemeriksaan kognitif sebagai hasil luaran klinis inflamasi. Keempat, belum ditemukan rentang dosis yang sesuai untuk menekan respon inflamasi khususnya pada ras melayu, sehingga dapat terjadi overdosis. Kelima, perlunya suatu rangkaian pemeriksaan selain MMSE untuk menegakkan diagnosa POCD, karena domain kognitif pada MMSE terbatas pada orientasi, registrasi, memori, Bahasa, atensi dan kalkulasi. Keenam, terdapat bias akibat perbedaan tingkat pendidikan terakhir pada kedua kelompok.

BAB VII

SIMPULAN DAN SARAN

7.1 Simpulan

Berdasarkan hasil penelitian, analisis, dan pembahasan pada penelitian efektivitas dexmedetomidine dalam menurunkan POCD pada pasien laparotomi dengan anestesi umum dapat disimpulkan bahwa dexmedetomidine tunggal tidak efektif dalam menurunkan kejadian POCD pada operasi laparotomi dengan anestesi umum.

POCD merupakan suatu proses multifaktorial sehingga pencegahan POCD hendaknya bersifat holistik. Hal ini mencakup deteksi faktor resiko serta optimalisasi preoperatif, pilihan teknik operasi, menjaga hemodinamik serta homeostasis selama operasi, dan perawatan pascaoperasi. Penggunaan Dexmedetomidine saja tidak dapat menurunkan kejadian POCD dikarenakan masih terdapat hal lain yang dapat mempengaruhi proses inflamasi selain Dexmedetomidine. Selain proses inflamasi terdapat pula faktor pendidikan dimana pendidikan rendah masih menjadi faktor resiko.

Pada penelitian ini didapatkan pula bahwa POCD dapat pula terjadi tidak hanya pada usia lanjut, pada penelitian ini didapatkan kejadian POCD pada usia dewasa 18-60 tahun, dan kejadian ini bersifat transient dimana tampak menurun pada hari kedua, dan ketiga. Pada penelitian ini dapat pula disimpulkan bahwa penggunaan

teknik anestesi umum yang sudah dilakukan di RSUP Sanglah saat ini sudah cukup baik dalam mencegah timbulnya POCD.s

Keterbatasan desain *Quasi-experimental* adalah adanya bias akibat tidak dilakukan randomisasi. sedangkan kelemahan lain dari *follow up study* adalah peneliti pasif melakukan pengamatan. Diperlukan desain penelitian yang lebih baik disertai kriteria eksklusi yang memadai.

7.2. Saran

Saran yang dapat diberikan untuk kelanjutan penelitian ini antara lain:

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan desain penelitian yang lebih baik.
2. Perlu dilakukan penelitian mengenai hubungan POCD dengan marker inflamasi baik sistemik maupun intraserebral.

DAFTAR PUSTAKA

- An, R., Pang, Q. and Liu, H. (2019) 'Effects of anesthetic depth on postoperative cognitive dysfunction (POCD) in non-cardiac surgical patients: a meta-analysis', *Int J Clin Exp Med*, 12(9), pp. 11169–11177.
- Andriyanto, L., Wijoto, W. and Margereta Rehatta, N. (2012) 'Disfungsi Kognitif Pascaoperasi Pada Pasien Operasi Elektif', *JNI*, 1(2), pp. 67–75.
- Androsova, G. *et al.* (2015) 'Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction', *Front. Aging Neurosci.*, 7(JUN), pp. 1–16.
- Belrose, J. C. and Noppens, R. R. (2019) 'Anesthesiology and cognitive impairment: A narrative review of current clinical literature', *BMC Anesthesiology*. *BMC Anesthesiology*, 19(1), pp. 1–12.
- Borozdina, A. *et al.* (2018) 'Perioperative cognitive evaluation', *Curr opin anaesthesiol*, 31(6), pp. 756–761.
- Cascella, M. *et al.* (2018) 'Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Updates in pathophysiology, potential translational approaches to clinical practice and further research perspectives', *Minerva Anestesiologica*, 84(2), pp. 246–260.
- Choileain, N. N. and Redmond, H. P. (2006) 'Cell response to surgery', *Arch Surg*, 141(11), pp. 1132–1140.

Dobson, G. P. (2015) 'Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery', *Frontiers in Surgery*, 2(September), pp. 1–26.

Evered, L. A. and Silbert, B. S. (2018) 'Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery', *Anesth Analg*, 127(2), pp. 496–505.

Gold, S. and Forryan, S. (2019) 'Postoperative cognitive decline: A current problem with a difficult future', *Trends in Anaesthesia and Critical Care*. Elsevier Ltd, 24, pp. 49–58.

Golubovska, I. and Vanags, I. (2008) 'Anaesthesia and Stress Response to Surgery', *Proc. Latvian Acad. Sci., Section B*, 62(4–5), pp. 141–147.

Gong, Z. *et al.* (2018) 'Effects of dexmedetomidine on postoperative cognitive function in patients undergoing coronary artery bypass grafting', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 16(6), pp. 4685–4689. doi: 10.3892/etm.2018.6778.

Greene, N. H. *et al.* (2009) 'Measures of executive function and depression identify patients at risk for postoperative delirium', *Anesthesiology*, 110(4), pp. 788–795. doi: 10.1097/ALN.0b013e31819b5ba6.

Gropper, M. A. *et al.* (2020) *MILLER'S ANESTHESIA*. 9th edn.

Gursoy, S. *et al.* (2011) 'Effects of alpha 2-adrenoceptor agonists dexmedetomidine and guanfacine on morphine analgesia and tolerance in rats', *Upsala Journal of Medical Sciences*, 116(4), pp. 238–246.

Kim, J. *et al.* (2016) 'Postoperative Cognitive Dysfunction and the Change of

Regional Cerebral Oxygen Saturation in Elderly Patients Undergoing Spinal Surgery', *Anesthesia and Analgesia*, 123(2), pp. 436–444. doi: 10.1213/ANE.0000000000001352.

Krzych, Ł. J. *et al.* (2020) 'Investigating Association between Intraoperative Hypotension and Postoperative Neurocognitive Disorders in Non-Cardiac Surgery: A Comprehensive Review', *J. Clin. Med.*

Kumar, M. *et al.* (2018) *Neurocritical Care Management of the Neurosurgical Patient.*

Laksmidewi, A. A. A. P. *et al.* (2019) 'Brain Vitalization Gymnastics Improved Cognitive Function Marked By Increased BDNF, Decreased Serum Interleukin-6 and Decreased S-100 β Expression Among Elderly in West Denpasar Primary Health Clinic', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(21), pp. 3596–3602. doi: 10.3889/oamjms.2019.733.

Lei, D. *et al.* (2020) 'Dexmedetomidine May Reduce IL-6 Level and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients After Surgery: A Meta-Analysis', *SAGE*, 18(1), pp. 1–8.

Li, Y. *et al.* (2015) 'Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy', *Experimental and Therapeutic Medicine*, 10(5), pp. 1635–1642. doi: 10.3892/etm.2015.2726.

Liu, X., Yu, Y. and Zhu, S. (2018) 'Inflammatory markers in postoperativedelirium

(POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies', *PLOS ONE*, 13(4), pp. 1–22. doi: 10.1371/journal.pone.0195659.

Magni, G. and Bilotta, F. (2016) 'Postoperative Cognitive Dysfunction', *Complications in Neuroanesthesia*, pp. 411–427. doi: 10.1016/B978-0-12-804075-1.00041-9.

Michael, W., PJ, D., *et al.* (2013) 'Intraoperative Hypotension and Patient Outcome', (3), pp. 495–497.

Michael, W., Philip J, D., *et al.* (2013) 'Relationship between Intraoperative Mean', *Anesthesiology*, (3), pp. 507–515.

Musizza, B. and Ribaric, S. (2010) 'Monitoring the depth of anaesthesia', *Sensors*, 10(12), pp. 10896–10935. doi: 10.3390/s101210896.

Pasternak, J. J. (2019) 'Neuroanesthesiology Update', *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 31(2), pp. 178–198. doi: 10.1097/ANA.0000000000000581.

Pasternak, J. J. (2020) 'Neuroanesthesiology Update', *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*, 32(2), pp. 97–119. doi: 10.1097/ANA.0000000000000676.

Prihatno, M. R., Lian, A. and Umar, N. (2012) 'Penggunaan Dexmedetomidin pada Neurotrauma', *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 1(3), pp. 234–40.

Puustinen, J. *et al.* (2016) 'The Use of MoCA and Other Cognitive Tests in Evaluation of Cognitive Impairment in Elderly Patients Undergoing Arthroplasty', *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 7(4), pp. 183–187. doi:

10.1177/2151458516669203.

Qiao, Y. *et al.* (2015) 'Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery : the influence of anesthetic technique , cerebral injury and systemic inflammation', *BMC Anesthesiology*. BMC Anesthesiology, pp. 1–7. doi: 10.1186/s12871-015-0130-9.

Rambe, A. S. and Fitri, F. I. (2017) 'Correlation between the Montreal Cognitive Assessment-Indonesian Version (Moca-INA) and the Mini-Mental State Examination (MMSE) in Elderly', *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 5(7), pp. 915–919. doi: 10.3889/oamjms.2017.202.

Roussel J, K. S. (2015) 'Postoperative Cognitive Dysfunction: An Updated Review', *Journal of Neurology & Neurophysiology*, 06(03). doi: 10.4172/2155-9562.1000290.

Safavynia, S. A. and Goldstein, P. A. (2019) 'The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: Moving from hypothesis to treatment', *Frontiers in Psychiatry*, 9(January). doi: 10.3389/fpsy.2018.00752.

Sahoo, A. K. *et al.* (2019) 'Effect of Anesthetic Agents on Cognitive Function and Peripheral Inflammatory Biomarkers in Young Patients Undergoing Surgery for Spine Disorders', *Asian Journal of Neurosurgery*. doi: 10.4103/ajns.AJNS.

Sepviyanti Sumardi, F. *et al.* (2017) 'Peranan Index of Consciousness (IoC) dalam Tatalaksana Total Intravenous Anesthesia pada Operasi Mikrovaskular Dekompresi', *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 6(2), pp. 85–92. doi:

10.24244/jni.vol6no2.134.

Subramaniyan, S. (2019) 'Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders', *Anesth Analg*, 128(4), pp. 781–788. doi: 10.1213/ANE.0000000000004053.

Suyasa, I. K., Ryalino, C. and Pradnyani, N. P. N. (2018) 'Dexmedetomidine Provides Better Hemodynamic Stability Compared To Clonidine in Spine Surgery', *Bali Journal of Anesthesiology*, 2(3), p. 90. doi: 10.15562/bjoa.v2i3.100.

Wang, K. *et al.* (2019) 'Effects of dexmedetomidine on perioperative stress, inflammation, and immune function: systematic review and meta-analysis', *British Journal of Anaesthesia*. Elsevier Ltd, 123(6), pp. 777–794. doi: 10.1016/j.bja.2019.07.027.

Weerink, M. A. S. *et al.* (2017) 'Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine', *Clinical Pharmacokinetics*. Springer International Publishing, 56(8), pp. 893–913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7.

Xu, H. ying, Fu, G. hua and Wu, G. sheng (2017) 'Effect of dexmedetomidine-induced anesthesia on the postoperative cognitive function of elder patients after laparoscopic ovarian cystectomy', *Saudi Journal of Biological Sciences*. King Saud University, 24(8), pp. 1771–1775. doi: 10.1016/j.sjbs.2017.11.010.

Yang, W. *et al.* (2019) 'Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia', 0(March).

Lampiran 1 Jadwal Penelitian

NO	Kegiatan	Oktober 2021	November 2021	Desember 2021	Januari 2021	Februari 2021	Maret 2021	April 2021
1	Pembuatan Proposal							
2	Seminar Proposal							
3	Koreksi/ijin Penelitian							
4	Pelaksanaan penelitian							
5	Pengolahan Data							
6	Ujian Tesis							
7	Penyempurnaan Tesis							

Lampiran 2 Surat Kelaikan Etik

KOMISI ETIK PENELITIAN (KEP)
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA/
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH DENPASAR

Jalan P. Serangan Denpasar Bali (80114) Telp. (0361) 227911-15 (P.227), (0361) 244534

Nomor : 2353 /UNUN.14.2.2.VII.14/LT/2020
 Lampiran : 1 lembar
 Perihal : Penyerahan *Ethical Clearance*

Kepada Yth
 Christian Soesilo
 di-Tempat
 Dengan hormat,

Bersama ini kami menyerahkan *Ethical Clearance*/Keterangan Kelaikan Etik Nomor: 2353/UN14.2.2.VII.14/LT/2020, tertanggal 26 Nopember 2020
 Hal-hal yang perlu diperhatikan:

1. Setelah selesai penelitian wajib menyerahkan 1 (satu) copy hasil penelitiannya.
2. Jika ada perubahan yang menyangkut dengan hal penelitian tersebut mohon melaporkan Ke Komisi Etik Penelitian (KEP) FK. UNUD/RSUP Sanglah Denpasar

Demikian kami sampaikan, atas perhatian dan kerjasamanya kami ucapkan terima kasih.

Denpasar, 26 - 11 - 2020
 Komisi Etik Penelitian (KEP) FK. UNUD/
 RSUP Sanglah Denpasar
 Ketua
 Prof. Dr. dr. I Gde Raka Widiana, Sp.PD-KGH
 NIP. 195607071982111001

Tembusan :

1. Dirut RSUP Sanglah Denpasar c.q. Ka. Bagian Diklat
2. Ka. Departemen/KSM Anestesiologi dan Terapi Intensif FK. UNUD/RSUP Sanglah Denpasar
3. Koordinator Program Studi Pendidikan Dokter Spesialis-1 Anestesiologi dan Terapi Intensif FK. UNUD/RSUP Sanglah Denpasar
4. Arsip,-



UNIVERSITAS UDAYANA

KOMISI ETIK PENELITIAN (KEP)

FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS UDAYANA/

RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH DENPASAR

Jalan P. Serangan Denpasar Bali (80114) Telp. (0361) 227911-15 (P.227), (0361) 244534

KETERANGAN KELAIKAN ETIK

(ETHICAL CLEARANCE)

No:2353/UN14.2.2.VII.14/LT/2020

Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, setelah mempelajari dengan seksama rancangan penelitian yang diusulkan dengan ini menyatakan bahwa penelitian dengan judul :

"EFEKTIVITAS DEXMEDETOMIDINE DALAM MENURUNKAN POCD PADA PASIEN LAPAROTOMI DENGAN ANESTESI UMUM"

Peneliti Utama : Christian Soesilo
 Unit/Lembaga/Tempat Penelitian : RSUP Sanglah Denpasar
 Nomor : 2020.02.1.1003

Dinyatakan **Laik Etik**. Surat Keterangan ini berlaku selama satu tahun sejak ditetapkan. Adapun jenis laporan yang harus disampaikan kepada komisi etik :


Progress report setiap..... bulan
 Final report

Denpasar, 26 Nopember 2020
 Komisi Etik Penelitian
 Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/
 Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar

St. Ketua


Prof. Dr. (c) Gde Raka Widiana, Sp.PD-KGH
 NIP. 195607071982111001

Lampiran 3 Surat Ijin Penelitian

**KEMENTERIAN KESEHATAN RI**
DIREKTORAT JENDERAL PELAYANAN KESEHATAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAH DENPASAR
Jalan Diponegoro Denpasar Bali (80114)
Telepon. (0361) 227911-15, 225482, 223869, Faximile. (0361)224206
Email : info@sanglahhospitalbali.com, Website : www.sanglahhospitalbali.com

SURAT IJIN
No: LB.02.01/XIV.2.2.1/153/16/2020

Sesuai dengan Surat Keterangan Laik Etik/ *Ethical Clearance* No:2353/UN14.2.2.VII.14/LT/2020 yang dikeluarkan oleh Komisi Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/ Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah Denpasar, dengan ini diberikan Ijin Penelitian kepada:

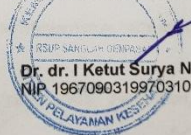
Peneliti Utama : dr Christian Soesilo
Judul Penelitian : **EFEKTIVITAS DEXMEDETOMIDINE DALAM MENURUNKAN POCD PADA PASIEN LAPAROTOMI DENGAN ANESTESI UMUM**
Prodi/Bagian/KSM : Anestesiologi dan Terapi Intensif FK UNUD/RSUP Sanglah Denpasar
Unit/Tempat Penelitian : Ruang IBS, IGD, Instalasi Wing Amertha dan Ruang IRNA RSUP Sanglah Denpasar
Masa Berlaku : 15 Desember 2020 s/d 25 November 2021 (sampai dengan masa berakhir Ethical Clearance)

Peneliti diwajibkan untuk memenuhi persyaratan sebagai berikut:

- 1 Ijin Penelitian diberikan hanya untuk penelitian yang dilakukan di RSUP Sanglah
- 2 Melakukan penelitian sesuai dengan peraturan yang berlaku di RSUP Sanglah Denpasar
- 3 Menyimpan Informed consent penelitian untuk pemeriksaan sewaktu – waktu dan menyerahkan laporan perkembangan penelitian yang disyaratkan oleh Komisi Etik Penelitian FK UNUD/ RSUP Sanglah dan Bagian Diklit RSUP Sanglah Denpasar (formulir laporan dapat diambil di Bagian Diklit)
- 4 Mengumpulkan hasil penelitian (soft copy) ke Bagian Diklit RSUP Sanglah Denpasar

Demikian surat ijin ini kami buat untuk dapat dipergunakan sebagaimana mestinya.

15 Desember 2020
Direktur-SDM, Pendidikan, dan Penelitian


Dr. dr. I Ketut Surya Negara, Sp. OG (K), MARS
NIP. 196709031997031001

Tembusan (foto copy) :
1 Ka IBS, Ka IGD, Ka Instalasi Wing Amertha (ruang OK), Ka IRNA RSUP Sanglah Denpasar
2 Yang Bersangkutan

Lampiran 4 Sertifikat Penelitian



KEMENTERIAN KESEHATAN RI
DIREKTORAT JENDERAL BINA UPAYA KESEHATAN
RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAHDENPASAR
Jalan Diponegoro, Denpasar Bali (80114)
Telpun. (0361) 227911-15, 225482, 223869; Faximile. (0361) 224206
Email : info@sanglahhospitalbali.com. Website : www.sanglahhospitalbali.com

Surat Tanda Tamat Pelatihan
Nomor : DM.04.06/INT.C5.D11/014/2016
Diberikan kepada :
dr. Christian S
Sebagai Peserta

PELATIHAN
ETIKA DASAR PENELITIAN
Yang diselenggarakan pada tanggal 16 Januari 2016
DI RUMAH SAKIT UMUM PUSAT SANGLAHDENPASAR

Direktur Utama
Dr. Anak Ayu Sri Saraswati, M.Kes
NIP. 195603211982112001

Kepala Bagian
Pendidikan dan Penelitian
Komang Ayu Mustriwati, S.Kp.MPH
NIP. 196710261992032001

2021-3-21 19:38



**PERSETUJUAN SETELAH PENJELASAN
(INFORMED CONSENT)
SEBAGAI PESERTA PENELITIAN**

Lampiran 5 Inform Consent

EFEKTIVITAS DEXMEDETOMIDINE DALAM MENURUNKAN POCD PADA PASIEN LAPAROTOMI DENGAN PEMBIUSAN UMUM	
Peneliti Utama	dr. Christian Soesilo
Prodi/ Fakultas/ Univ/ Departmen/ Instansi	Program Studi Pembiusan dan Terapi Intensif / Fakultas Kedokteran / Universitas Udayana
Peneliti Lain	Tidak ada
Lokasi Penelitian	OK IBS, OK Wing, ruang rawat inap RSUP Sanglah Denpasar
Sponsor/ Sumber pendanaan	Tidak ada

Saat ini di RSUP Sanglah Denpasar sedang dilakukan penelitian oleh tim peneliti dari Bagian Pembiusan dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui dan membandingkan reaksi pembedahan terhadap fungsi kognitif pada pembedahan rongga perut dengan pembiusan umum.

Penelitian ini dilaksanakan karena stres pembedahan akan mencetuskan proses peradangan, yang dapat menyebabkan penurunan fungsi kognitif otak. Pemilihan teknik pembiusan umum dapat menghambat respons peradangan. Dexmedetomidine sebagai salah satu obat pembiusan diketahui memiliki efek anti peradangan dan dapat mengurangi nyeri pascaoperasi. Jumlah peserta yang akan dilibatkan pada penelitian ini adalah 86 orang, yang akan dibagi dalam 2 kelompok, yaitu kelompok DEX dimana pasien mendapatkan Dexmedetomidine saat dimulai pembiusan umum, dan kelompok KTR yang tidak mendapatkan Dexmedetomidine. Pada semua peserta penelitian akan dilakukan pemeriksaan fungsi kognitif sebelum operasi, 24, 48, dan 72 jam setelah operasi. Dari kedua kelompok peserta penelitian, akan dilihat perubahan fungsi kognitif dan skala nyeri.

Manfaat yang didapat oleh peserta penelitian

Penelitian ini tidak bermanfaat langsung terhadap peserta penelitian, tetapi dapat digunakan sebagai dasar untuk pemilihan obat pembiusan sehingga dapat mencegah penurunan fungsi kognitif setelah operasi serta menurunkan nyeri setelah operasi. Selain itu, penelitian ini juga dapat digunakan untuk menilai reaksi peradangan tubuh dengan membandingkan luaran klinis berupa skala nyeri setelah operasi.

Ketidnyamanan dan resiko/kerugian yang mungkin akan dialami oleh peserta penelitian

Prosedur yang dilakukan pada peserta penelitian ini termasuk prosedur yang berisiko rendah. Kerugian yang dapat terjadi antara lain terganggunya waktu istirahat.

Alternatif tindakan/pengobatan

Apabila setelah dijelaskan manfaat dan resiko dari tindakan ini, pasien menolak, maka tindakan untuk penelitian tidak akan dilakukan. Pasien akan diberikan obat sebagaimana mestinya.

Kompensasi, Biaya Pemeriksaan/Tindakan dan ketersediaan perawatan medis bila terjadi akibat yang tidak diinginkan

Tidak ada kompensasi finansial atas kepesertaan anda dalam penelitian ini. Peneliti menanggung biaya pemeriksaan dan **tidak akan ada tambahan biaya** diluar biaya perawatan yang seharusnya.

Prosedur medis yang dilakukan pada penelitian ini adalah prosedur yang berisiko rendah. Tetapi apabila terjadi dampak medis sebagai akibat langsung dari prosedur pengambilan darah, maka **peneliti akan menanggung biaya pengobatannya** sesuai dengan standar pengobatan yang berlaku.

Kerahasiaan Data Peserta Penelitian

Informasi yang dikumpulkan untuk penelitian ini akan dijaga kerahasiaannya. Hanya peneliti yang memiliki akses terhadap data-data yang dikumpulkan. Hasil penelitian atau publikasi terhadap penelitian ini tidak akan mencantumkan identitas peserta penelitian.

Kepesertaan pada penelitian ini adalah sukarela.

Kepesertaan Bapak/Ibu pada penelitian ini bersifat sukarela. Bapak/ Ibu dapat menolak untuk menjawab pertanyaan yang diajukan pada penelitian atau menghentikan kepesertaan dari penelitian kapan saja tanpa ada sanksi. Keputusan Bapak/Ibu untuk berhenti sebagai peserta penelitian tidak akan mempengaruhi mutu dan akses/kelanjutan pengobatan ke RSUP Sanglah.

JIKA SETUJU UNTUK MENJADI PESERTA PENELITIAN

Jika setuju untuk menjadi peserta penelitian ini, Bapak/Ibu diminta untuk menandatangani formulir 'Persetujuan Setelah Penjelasan (*Informed Consent*)' sebagai *Peserta Penelitian/ *Wali' setelah Bapak/Ibu benar-benar memahami tentang penelitian ini. Bapak/Ibu akan diberi salinan dari persetujuan yang sudah ditandatangani ini.

Bila selama berlangsungnya penelitian terdapat perkembangan baru yang dapat mempengaruhi keputusan Bapak/Ibu untuk kelanjutan kepesertaan dalam penelitian, peneliti akan menyampaikan hal ini kepada Bapak/Ibu.

Bila ada pertanyaan yang perlu disampaikan kepada peneliti, silakan hubungi **dr. Christian Soesilo**, melalui nomer telepon **082122407963** atau melalui surat elektronik ke alamat email **christ.soesilo@gmail.com**

Tanda tangan Bapak/Ibu dibawah ini menunjukkan bahwa Bapak/Ibu telah membaca, telah memahami, dan telah mendapat kesempatan untuk bertanya kepada peneliti tentang penelitian ini dan **menyetujui untuk menjadi peserta penelitian.**

Peserta Penelitian,

Wali,

Tanda Tangan dan Nama

Tanda Tangan dan Nama

Tanggal (wajib diisi) : / /

Tanggal (wajib diisi) : / /

Hubungan dengan Peserta Penelitian:

Peneliti

dr. Christian Soesilo

Tanda Tangan dan Nama

Tanggal

Tanda tangan saksi diperlukan pada formulir Consent ini hanya bila (Diisi oleh peneliti)

Peserta Penelitian memiliki kemampuan untuk mengambil keputusan, tetapi tidak dapat membaca/ tidak dapat bicara atau buta

- Wali dari peserta penelitian tidak dapat membaca/ tidak dapat bicara atau buta
- Komisi Etik secara spesifik mengharuskan tanda tangan saksi pada penelitian ini (misalnya untuk penelitian risiko tinggi dan atau prosedur penelitian invasif)

Catatan:

Saksi harus merupakan keluarga peserta penelitian, tidak boleh anggota tim penelitian.

Saksi:

Saya menyatakan bahwa informasi pada formulir penjelasan telah dijelaskan dengan benar dan dimengerti oleh peserta penelitian atau walinya dan persetujuan untuk menjadi peserta penelitian diberikan secara sukarela.

Nama dan Tanda tangan saksi

Tanggal

(Jika tidak diperlukan tanda tangan saksi, bagian tanda tangan saksi ini dibiarkan kosong)

Lampiran 6 Form Pengumpul Data

Lembar Penelitian

EFEK DEXMEDETOMIDINE TERHADAP FUNGSI KOGNITIF PASCAOPERASI LAPAROTOMI

DATA UMUM

1. No Rekam Medis : No Sampel :
2. Nama Pasien :
3. Tempat/Tgl Lahir : Umur :
4. Jenis Kelamin :
5. Berat Badan : kg, Tinggi Badan:cm
6. Status Fisik ASA :
7. Pendidikan terakhir :
8. Pekerjaan :


DATA KHUSUS

1. Diagnosis :
2. Jenis Operasi :
3. Hemodinamik sebelum pembedahan: TD mmHg, MAP mmHg,
Nadi x/menit, Saturasi %
4. Durasi operasi : menit
Durasi anestesi : menit
durasi hipotensi (penurunan MAP <20mmHg) menit
Perdarahan : ml

Nama / RM :

NRS :

	Preop	H+1	H+2	H+3
0-10				

BUTIR	TES	NILAI MAKS	NILAI	H+1	H+2	H+3
	ORIENTASI					
1	Sekarang (tahun), (musim), (bulan), (tanggal), hari apa?	5				
2	Kita berada dimana? (negara), (propinsi), (kota), (gedung), (ruang) (tanyakan pada responden)	5				
	REGISTRASI					
3	Pemeriksa menyebut 3 benda yang berbeda kelompoknya selang 1 detik (misal apel, uang, meja), responden diminta mengulangnya. Nilai 1 untuk tiap nama benda yang benar. Ulangi sampai responden dapat menyebutkan dengan benar dan catat jumlah pengulangan	3				
	ATENSI DAN KALKULASI					
4	Pengurangan 100 dengan 7 secara berturut-turut. Nilai 1 untuk tiap jawaban yang benar. Hentikan setelah 5 jawaban. Atau responden diminta mengeja terbalik kata "WAHYU" (nilai diberi pada huruf yang benar sebelum kesalahan; misalnya uyahw=2 nilai)	5				
	MENGINAT KEMBALI (RECALL)					
5	Responden diminta menyebut kembali 3 nama benda di atas	3				
	BAHASA					
6	Responden diminta menyebutkan nama benda yang ditunjukkan (perlihatkan pensil dan jam tangan)	2				
7	Responden diminta mengulang kalimat: "tanpa kalau dan atau tetapi"	1				
8	Responden diminta melakukan perintah: "Ambil kertas ini dengan tangan anda, lipatlah menjadi dua dan letakkan di lantai".	3				
9	Responden diminta membaca dan melakukan yang dibacanya: "Pejamkanlah mata anda"	1				
10	Responden diminta menulis sebuah kalimat secara spontan	1				
11	Responden diminta menyalin gambar	1				
						
	Skor Total	30				

Tandailah tingkat kesadaran responden pada garis aksis:

Sadar	Somnolen	Stupor	Koma

Catatan pemeriksa:

.....

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT-Versi Indonesia (MoCA-Ind)		NAMA: Pendidikan: Jen. Kelamin:	Tgl Lahir: Tgl Pemeriksaan:					
VISUOSPASIAL/EKSEKUTIF		salin gambar	Gambar jam (11 lebih 10 menit) (3 poin)			POIN		
	[]	[]	[] bentuk	[] angka	[] jarum jam5		
PENAMAAN		[]	[]	[]3			
MEMORI	Baca kata berikut dan minta subjek mengulanginya. lakukan 2 kali, meski berhasil pada percobaan ke-1. lakukan recall setelah 5 menit	wajah	Sutera	Masjid	anggrek	merah		
		ke-1						
		ke-2						
ATENSI	Baca daftar angka (1 angka/detik)	Subjek harus mengulangi dari awal		[] 2	[] 1	[] 8	[] 5	[] 4
		Subjek harus mengulangi dari belakang		[] 7	[] 4	[] 22	
	Baca daftar huruf. subjek harus mengetuk dengan tangannya setiap kali huruf A muncul. poin nol jika ≥ 2 kesalahan	[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B				1	
	Pengurangan berurutan dengan angka 7. Mulai dari 100	[] 93	[] 86	[] 79	[] 72	[] 653	
	4,5 hasil benar: 3 poin, 2 atau 3 benar: 2 poin; 1 benar: 1 poin, 0 benar: 0 poin							
BAHASA	Ulangi: Wati membantu saya menyapu lantai hari ini.	[]				2	
	Tikus bersembunyi di bawah dipan ketika kucing datang.	[]						
	Sebutkan sebanyak mungkin kata yang dimulai dengan huruf F	[]..... (N ≥ 11 kata)				1	
ABSTRAKSI	Kemiripan antara, contoh pisang - jeruk = buah	[] kereta - sepeda		[] jam tangan - penggaris	2		
DELAYED RECALL	Harus mengingat kata TANPA PETUNJUK	[]	[]	[]	[]	[]	poin untuk recall tanpa petunjuk	
Opsional	petunjuk kategori							
	petunjuk pilihan ganda							
ORIENTASI	[] Tanggal	[] Bulan	[] Tahun	[] Hari	[] Tempat	[] Kota6	
Normal ≥ 26 / 30			Total		30		
Dilakukan oleh.....			Tambahkan 1 poin jika pend. ≤12 tahun					

H+1	H+2	H+3

Alur dan Prosedur Penelitian

1. Pengumpulan data dalam penelitian ini dengan *consecutive sampling* semua pasien yang menjalani operasi laparotomi dan memenuhi kriteria inklusi.
2. Setelah pasien memenuhi kriteria inklusi dan tidak termasuk dalam kriteria eksklusi, pasien dilakukan evaluasi kognitif preoperasi dan pascaoperasi menggunakan skor MMSE.
3. Pasien dibawa ke kamar operasi dan dipindahkan ke meja operasi, dipasang monitor tanda vital, monitor kedalaman anestesi. Pasien dilakukan Induksi anestesi dan intubasi. Kedalaman anestesi selama operasi dipertahankan menggunakan alat *Index of Consciousness* (IoC) pada rentang nilai 40-60 selama operasi. Pada pasien yang mendapat adjuvant dexmedetomidine dimasukkan kedalam kelompok DEX. Pasien yang tidak mendapat adjuvant dexmedetomidine masuk ke dalam kelompok KTR. Dilakukan pencatatan data durasi operasi, durasi anestesi, jumlah perdarahan dan durasi hipotensi selama tindakan operasi.
4. Dilakukan evaluasi nyeri dan fungsi kognitif 24 jam, 48 jam dan 72 jam pascaoperasi
5. Dilakukan analisis data statistik untuk membandingkan kedua kelompok perlakuan.

Lampiran 7 Analisis Statistik

Frequencies

Notes

Output Created		26-FEB-2021 19:04:10
Comments		
Input	Data	C:\Users\user\Documents\Kon sultasi\dr. Cristian Anestesi\Data tesis.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	83
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on all cases with valid data.
Syntax	FREQUENCIES VARIABLES=Kelompok /ORDER=ANALYSIS.	
Resources	Processor Time	00:00:00.02
	Elapsed Time	00:00:00.03

Statistics

Kelompok

N	Valid	83
	Missing	0

Kelompok

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	D	41	49.4	49.4	49.4
	K	42	50.6	50.6	100.0
	Total	83	100.0	100.0	

DATASET ACTIVATE DataSet1.

Explore

Notes

Output Created	26-FEB-2021 19:08:26
Comments	
Input	Data C:\Users\user\Documents\Konsultasi\dr. Cristian Anestesi\Data tesis.sav
Active Dataset	DataSet1
Filter	<none>
Weight	<none>
Split File	<none>
N of Rows in Working Data File	83

Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values for dependent variables are treated as missing.
	Cases Used	Statistics are based on cases with no missing values for any dependent variable or factor used.
Syntax		<pre> EXAMINE VARIABLES=USIA BMI DurasiOperasimenit DurasiAnestesimenit Durasihipotensi BY Kelompok /PLOT NPLOT /STATISTICS DESCRIPTIVES /CINTERVAL 95 /MISSING LISTWISE /NOTOTAL. </pre>
Resources	Processor Time	00:00:06.77
	Elapsed Time	00:00:03.48

Kelompok

Case Processing Summary

	Kelompok	Cases					Total N
		Valid		Missing			
		N	Percent	N	Percent		
USIA	D	41	100.0%	0	0.0%	41	
	K	42	100.0%	0	0.0%	42	
BMI	D	41	100.0%	0	0.0%	41	

	K	42	100.0%	0	0.0%	42
Durasi Operasi (menit)	D	41	100.0%	0	0.0%	41
	K	42	100.0%	0	0.0%	42
Durasi Anestesi (menit)	D	41	100.0%	0	0.0%	41
	K	42	100.0%	0	0.0%	42
Durasi hipotensi	D	41	100.0%	0	0.0%	41
	K	42	100.0%	0	0.0%	42

Case Processing Summary

	Kelompok	Cases
		Total Percent
USIA	D	100.0%
	K	100.0%
BMI	D	100.0%
	K	100.0%
Durasi Operasi (menit)	D	100.0%
	K	100.0%
Durasi Anestesi (menit)	D	100.0%
	K	100.0%
Durasi hipotensi	D	100.0%
	K	100.0%

Descriptives

	Kelompok		Statistic	Std. Error	
USIA	D	Mean	46.44	1.819	
		95% Confidence Interval for Mean	Lower Bound	42.76	
			Upper Bound	50.12	
		5% Trimmed Mean	46.90		
		Median	48.00		
		Variance	135.702		
		Std. Deviation	11.649		
		Minimum	11		
		Maximum	71		
		Range	60		
		Interquartile Range	16		
		Skewness	-.709	.369	
		Kurtosis	1.771	.724	
		K	Mean	48.38	1.106
			Lower Bound	46.15	

		95% Confidence Interval for Upper Bound Mean	50.62	
		5% Trimmed Mean	48.71	
		Median	47.50	
		Variance	51.412	
		Std. Deviation	7.170	
		Minimum	25	
		Maximum	60	
		Range	35	
		Interquartile Range	11	
		Skewness	-.630	.365
		Kurtosis	1.309	.717
BMI	D	Mean	23.155933380000000	.53042342700000
		95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	22.083907650000000	
		Upper Bound	24.227959110000000	
		5% Trimmed Mean	23.016231760000000	
		Median	23.111111110000000	

	Variance	11.535	
	Std. Deviation	3.396367098000 000	
	Minimum	16.64932362000 0000	
	Maximum	33.49768527000 0000	
	Range	16.84836165000 0000	
	Interquartile Range	3.674794024000 000	
	Skewness	.549	.369
	Kurtosis	1.295	.724
K	Mean	23.32281745000 0000	.6127922280000 00
	95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	22.08525844000 0000	
	Upper Bound	24.56037646000 0000	
	5% Trimmed Mean	23.06072583000 0000	
	Median	22.75669643000 0000	
	Variance	15.772	
	Std. Deviation	3.971347534000 000	

		Minimum	16.44736842000 0000	
		Maximum	36.05191476000 0000	
		Range	19.60454634000 0000	
		Interquartile Range	4.171106425000 001	
		Skewness	1.195	.365
		Kurtosis	1.984	.717
Durasi Operasi (menit)	D	Mean	201.20	10.025
		95% Confidence Interval for Mean	180.93	
		Lower Bound		
		Upper Bound	221.46	
		5% Trimmed Mean	202.31	
		Median	205.00	
		Variance	4120.311	
		Std. Deviation	64.190	
		Minimum	60	
		Maximum	315	
		Range	255	
		Interquartile Range	83	

		Skewness	- .306	.369
		Kurtosis	-.336	.724
K		Mean	200.36	9.807
		95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	180.55	
		Upper Bound	220.16	
		5% Trimmed Mean	201.32	
		Median	210.00	
		Variance	4039.699	
		Std. Deviation	63.559	
		Minimum	45	
		Maximum	350	
		Range	305	
		Interquartile Range	66	
		Skewness	-.197	.365
		Kurtosis	.410	.717
Durasi Anestesi (menit)	D	Mean	246.76	11.494
		95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	223.53	
		Upper Bound	269.99	

	5% Trimmed Mean	247.19	
	Median	240.00	
	Variance	5416.689	
	Std. Deviation	73.598	
	Minimum	70	
	Maximum	410	
	Range	340	
	Interquartile Range	83	
	Skewness	.024	.369
	Kurtosis	.322	.724
K	Mean	231.86	10.206
	95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	211.25	
	Upper Bound	252.47	
	5% Trimmed Mean	232.66	
	Median	237.50	
	Variance	4374.516	
	Std. Deviation	66.140	

		Minimum	60	
		Maximum	395	
		Range	335	
		Interquartile Range	68	
		Skewness	-.136	.365
		Kurtosis	.803	.717
Durasi hipotensi	D	Mean	7.51	1.800
		95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	3.87	
		Upper Bound	11.15	
		5% Trimmed Mean	6.14	
		Median	1.00	
		Variance	132.906	
		Std. Deviation	11.528	
		Minimum	0	
		Maximum	50	
		Range	50	
		Interquartile Range	10	

	Skewness	1.946	.369
	Kurtosis	3.810	.724
K	Mean	3.00	.948
	95% Confidence Interval for Lower Bound Mean	1.09	
	Upper Bound	4.91	
	5% Trimmed Mean	2.10	
	Median	.00	
	Variance	37.756	
	Std. Deviation	6.145	
	Minimum	0	
	Maximum	25	
	Range	25	
	Interquartile Range	5	
	Skewness	2.242	.365
	Kurtosis	4.392	.717

Tests of Normality

Kelompok

Kolmogorov-Smirnov^a

Shapiro-Wilk

		Statistic	df	Sig.	Statistic	df
USIA	D	.111	41	.200*	.952	41
	K	.093	42	.200*	.953	42
BMI	D	.107	41	.200*	.964	41
	K	.172	42	.003	.915	42
Durasi Operasi (menit)	D	.091	41	.200*	.973	41
	K	.093	42	.200*	.982	42
Durasi Anestesi (menit)	D	.119	41	.153	.978	41
	K	.121	42	.130	.977	42
Durasi hipotensi	D	.257	41	.000	.702	41
	K	.402	42	.000	.564	42

Tests of Normality

	Kelompok	Shapiro-Wilk ^a Sig.
USIA	D	.085
	K	.080
BMI	D	.214
	K	.004
Durasi Operasi (menit)	D	.434
	K	.731
Durasi Anestesi (menit)	D	.607
	K	.555

Durasi hipotensi	D	.000
	K	.000

*. This is a lower bound of the true significance.

a. Lilliefors Significance Correction

Crosstabs

Notes

Output Created	26-FEB-2021 19:13:30	
Comments		
Input	Data	C:\Users\user\Documents\Kon sultasi\dr. Cristian Anestesi\Data tesis.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	83
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.

Syntax		CROSSTABS
		/TABLES=JK ASA PendidikanTerakhir Kelas durhipokat BY Kelompok
		/FORMAT=AVALUE TABLES
		/STATISTICS=CHISQ
		/CELLS=COUNT COLUMN
		/COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00.05
	Elapsed Time	00:00:00.04
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	524245

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
JK * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
ASA * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
Pendidikan Terakhir * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
Kelas * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
durhipokat * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%

JK * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
JK	Laki-laki	Count	6	7	13
		% within Kelompok	14.6%	16.7%	15.7%
	Perempuan	Count	35	35	70
		% within Kelompok	85.4%	83.3%	84.3%
Total	Count	41	42	83	
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.065 ^a	1	.799		
Continuity Correction ^b	.000	1	1.000		
Likelihood Ratio	.065	1	.799		
Fisher's Exact Test				1.000	.519
Linear-by-Linear Association	.064	1	.800		
N of Valid Cases	83				

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.42.

b. Computed only for a 2x2 table

ASA * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
ASA	1	Count	7	7	14
		% within Kelompok	17.1%	16.7%	16.9%
	2	Count	25	17	42
		% within Kelompok	61.0%	40.5%	50.6%
	3	Count	9	18	27
		% within Kelompok	22.0%	42.9%	32.5%
Total	Count	41	42	83	
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	4.512 ^a	2	.105
Likelihood Ratio	4.579	2	.101
Linear-by-Linear Association	1.983	1	.159
N of Valid Cases	83		

a. 0 cells (0.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 6.92.

Pendidikan Terakhir * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
Pendidikan Terakhir	S1	Count	4	11	15
		% within Kelompok	9.8%	26.2%	18.1%
	SD	Count	10	5	15
		% within Kelompok	24.4%	11.9%	18.1%
	SMA	Count	10	14	24
		% within Kelompok	24.4%	33.3%	28.9%
	SMK	Count	0	1	1
		% within Kelompok	0.0%	2.4%	1.2%
	SMP	Count	15	6	21
		% within Kelompok	36.6%	14.3%	25.3%
	SMU	Count	2	5	7
		% within Kelompok	4.9%	11.9%	8.4%
	Total	Count	41	42	83
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)

Pearson Chi-Square	11.733 ^a	5	.039
Likelihood Ratio	12.453	5	.029
N of Valid Cases	83		

a. 4 cells (33.3%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .49.

Kelas * Kelompok

Crosstab

		Kelompok		
		D	K	Total
Kelas 0	Count	1	0	1
	% within Kelompok	2.4%	0.0%	1.2%
1	Count	26	26	52
	% within Kelompok	63.4%	61.9%	62.7%
2	Count	8	14	22
	% within Kelompok	19.5%	33.3%	26.5%
3	Count	4	1	5
	% within Kelompok	9.8%	2.4%	6.0%
4	Count	2	1	3

	% within Kelompok	4.9%	2.4%	3.6%
Total	Count	41	42	83
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	4.758 ^a	4	.313
Likelihood Ratio	5.299	4	.258
Linear-by-Linear Association	.120	1	.729
N of Valid Cases	83		

a. 6 cells (60.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .49.

durhipokat * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
durhipokat	0-5mnt	Count	27	36	63
		% within Kelompok	65.9%	85.7%	75.9%
	6-10mnt	Count	6	1	7
		% within Kelompok	14.6%	2.4%	8.4%

11-20mnt	Count	2	4	6
	% within Kelompok	4.9%	9.5%	7.2%
>20mnt	Count	6	1	7
	% within Kelompok	14.6%	2.4%	8.4%
Total	Count	41	42	83
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	9.085 ^a	3	.028
Likelihood Ratio	9.883	3	.020
Linear-by-Linear Association	3.592	1	.058
N of Valid Cases	83		

a. 6 cells (75.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.96.

T-Test

Notes

Output Created	26-FEB-2021 19:16:08
Comments	

Input	Data	C:\Users\user\Documents\Konsultasi\dr. Cristian Anestesi\Data tesis.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	83
Missing Value Handling	Definition of Missing	User defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each analysis are based on the cases with no missing or out-of-range data for any variable in the analysis.
Syntax		<p>T-TEST</p> <p>GROUPS=Kelompok(1 2)</p> <p>/MISSING=ANALYSIS</p> <p>/VARIABLES=USIA BMI</p> <p>DurasiOperasimenit</p> <p>DurasiAnestesimenit</p> <p>/CRITERIA=CI(.95).</p>
Resources	Processor Time	00:00:00.02
	Elapsed Time	00:00:00.02

Group Statistics

	Kelompok	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error Mean
USIA	D	41	46.44	11.649	1.819
	K	42	48.38	7.170	1.106
BMI	D	41	23.155933380000	3.3963670980000	.53042342700000
	K	42	23.322817450000	3.9713475340000	.61279222800000
Durasi Operasi (menit)	D	41	201.20	64.190	10.025
	K	42	200.36	63.559	9.807
Durasi Anestesi (menit)	D	41	246.76	73.598	11.494
	K	42	231.86	66.140	10.206

Independent Samples Test

		Levene's Test for Equality of Variances		t-test for Equality of Means
		F	Sig.	t
USIA	Equal variances assumed	4.433	.038	-.917
	Equal variances not assumed			-.912
BMI	Equal variances assumed	.657	.420	-.206
	Equal variances not assumed			-.206

Durasi Operasi (menit)	Equal variances assumed	.105	.746	.060
	Equal variances not assumed			.060
Durasi Anestesi (menit)	Equal variances assumed	.395	.531	.971
	Equal variances not assumed			.969

Independent Samples Test

t-test for Equality of Means

		df	Sig. (2-tailed)	Mean Difference
USIA	Equal variances assumed	81	.362	-1.942
	Equal variances not assumed	66.222	.365	-1.942
BMI	Equal variances assumed	81	.838	-.166884069000000
	Equal variances not assumed	79.633	.837	-.166884069000000
Durasi Operasi (menit)	Equal variances assumed	81	.952	.838
	Equal variances not assumed	80.905	.953	.838
Durasi Anestesi (menit)	Equal variances assumed	81	.335	14.899
	Equal variances not assumed	79.640	.335	14.899

Independent Samples Test

t-test for Equality of Means

		Std. Error Difference	95% Confidence Interval of the Difference	
			Lower	Upper
USIA	Equal variances assumed	2.118	-6.155	2.271
	Equal variances not assumed	2.129	-6.193	2.309
BMI	Equal variances assumed	.81200603300000 0 1.7825213680000 00	- 1.4487532290000 00	00
	Equal variances not assumed	.81047105200000 0 1.7798869860000 00	- 1.4461188470000 00	00
Durasi Operasi (menit)	Equal variances assumed	14.023	-27.062	28.738
	Equal variances not assumed	14.024	-27.066	28.742
Durasi Anestesi (menit)	Equal variances assumed	15.351	-15.645	45.443
	Equal variances not assumed	15.371	-15.693	45.490

Crosstabs

Notes

Output Created	26-FEB-2021 19:19:47
Comments	
Input	Data C:\Users\user\Documents\Konsultasi\dr. Cristian Anestesi\Data tesis.sav
Active Dataset	DataSet1
Filter	<none>

	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	83
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<p>CROSSTABS</p> <p>/TABLES=POCD1 POCD2 POCD3 BY Kelompok</p> <p>/FORMAT=AVALUE TABLES</p> <p>/STATISTICS=CHISQ</p> <p>/CELLS=COUNT COLUMN</p> <p>/COUNT ROUND CELL.</p>
Resources	Processor Time	00:00:00.02
	Elapsed Time	00:00:00.04
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	524245

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
POCD1 * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%

POCD2 * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
POCD3 * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%

POCD1 * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
POCD1	Tidak	Count	32	41	73
		% within Kelompok	78.0%	97.6%	88.0%
	Ya	Count	9	1	10
		% within Kelompok	22.0%	2.4%	12.0%
Total	Count	41	42	83	
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	7.499 ^a	1	.006		
Continuity Correction ^b	5.766	1	.016		
Likelihood Ratio	8.462	1	.004		
Fisher's Exact Test				.007	.007

Linear-by-Linear Association	7.408	1	.006	
N of Valid Cases	83			

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4.94.

b. Computed only for a 2x2 table

POCD2 * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
POCD2	Tidak	Count	39	42	81
		% within Kelompok	95.1%	100.0%	97.6%
	Ya	Count	2	0	2
		% within Kelompok	4.9%	0.0%	2.4%
Total	Count	41	42	83	
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2.099 ^a	1	.147		
Continuity Correction ^b	.537	1	.464		

Likelihood Ratio	2.872	1	.090		
Fisher's Exact Test				.241	.241
Linear-by-Linear Association	2.074	1	.150		
N of Valid Cases	83				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .99.

b. Computed only for a 2x2 table

POCD3 * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
POCD3	Tidak	Count	41	42	83
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
Total	Count		41	42	83
	% within Kelompok		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	83

- a. No statistics are computed because
POCD3 is a constant.

Crosstabs

Notes

Output Created		26-FEB-2021 19:34:27
Comments		
Input	Data	C:\Users\user\Documents\Kon sultasi\dr. Cristian Anestesi\Data tesis.sav
	Active Dataset	DataSet1
	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	83
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.

Syntax		CROSSTABS /TABLES=duropkat durankat durhipokat Kelas NRS1 BY POCD1 /FORMAT=AVALUE TABLES /STATISTICS=CHISQ /CELLS=COUNT ROW /COUNT ROUND CELL.
Resources	Processor Time	00:00:00.03
	Elapsed Time	00:00:00.05
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	524245

Case Processing Summary

	Cases					
	Valid		Missing		Total	
	N	Percent	N	Percent	N	Percent
duropkat * POCD1	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
durankat * POCD1	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
durhipokat * POCD1	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
Kelas * POCD1	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
NRS1 * POCD1	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%

duropkat * POCD1

Crosstab

			POCD1		
			Tidak	Ya	Total
duropkat	<=180mnt	Count	26	6	32
		% within duropkat	81.3%	18.8%	100.0%
	>180mnt	Count	47	4	51
		% within duropkat	92.2%	7.8%	100.0%
Total	Count		73	10	83
	% within duropkat		88.0%	12.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	2.207 ^a	1	.137		
Continuity Correction ^b	1.298	1	.255		
Likelihood Ratio	2.142	1	.143		
Fisher's Exact Test				.173	.128
Linear-by-Linear Association	2.181	1	.140		
N of Valid Cases	83				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3.86.

b. Computed only for a 2x2 table

durankat * POCD1

Crosstab

			POCD1		Total
			Tidak	Ya	
durankat	<=180mnt	Count	12	1	13
		% within durankat	92.3%	7.7%	100.0%
	>180mnt	Count	61	9	70
		% within durankat	87.1%	12.9%	100.0%
Total		Count	73	10	83
		% within durankat	88.0%	12.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.276 ^a	1	.599		
Continuity Correction ^b	.004	1	.951		
Likelihood Ratio	.305	1	.581		
Fisher's Exact Test				1.000	.511
Linear-by-Linear Association	.273	1	.602		
N of Valid Cases	83				

a. 1 cells (25.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.57.

b. Computed only for a 2x2 table

durhipokat * POCD1

Crosstab

			POCD1		Total
			Tidak	Ya	
durhipokat	0-5mnt	Count	57	6	63
		% within durhipokat	90.5%	9.5%	100.0%
	6-10mnt	Count	6	1	7
		% within durhipokat	85.7%	14.3%	100.0%
	11-20mnt	Count	5	1	6
		% within durhipokat	83.3%	16.7%	100.0%
	>20mnt	Count	5	2	7
		% within durhipokat	71.4%	28.6%	100.0%
Total	Count	73	10	83	
	% within durhipokat	88.0%	12.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	2.336 ^a	3	.506
Likelihood Ratio	1.919	3	.589

Linear-by-Linear Association	2.181	1	.140
N of Valid Cases	83		

a. 3 cells (37.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .72.

Kelas * POCD1

Crosstab

			POCD1		
			Tidak	Ya	Total
Kelas	1	Count	48	5	53
		% within Kelas	90.6%	9.4%	100.0%
	2	Count	19	3	22
		% within Kelas	86.4%	13.6%	100.0%
	3	Count	4	1	5
		% within Kelas	80.0%	20.0%	100.0%
	4	Count	2	1	3
		% within Kelas	66.7%	33.3%	100.0%
Total		Count	73	10	83
		% within Kelas	88.0%	12.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2-sided)
Pearson Chi-Square	1.975 ^a	3	.578
Likelihood Ratio	1.599	3	.660
Linear-by-Linear Association	1.791	1	.181
N of Valid Cases	83		

a. 5 cells (62.5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .36.

NRS1 * POCD1

Crosstab

			POCD1		
			Tidak	Ya	Total
NRS1	0	Count	2	1	3
		% within NRS1	66.7%	33.3%	100.0%
1	Count	11	3	14	
	% within NRS1	78.6%	21.4%	100.0%	
2	Count	25	4	29	
	% within NRS1	86.2%	13.8%	100.0%	
3	Count	23	2	25	
	% within NRS1	92.0%	8.0%	100.0%	
4	Count	11	0	11	
	% within NRS1	100.0%	0.0%	100.0%	

5	Count	1	0	1
	% within NRS1	100.0%	0.0%	100.0%
Total	Count	73	10	83
	% within NRS1	88.0%	12.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)
Pearson Chi-Square	4.559 ^a	5	.472
Likelihood Ratio	5.494	5	.359
Linear-by-Linear Association	4.379	1	.036
N of Valid Cases	83		

a. 8 cells (66.7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is .12.

Crosstabs

Notes

Output Created	26-FEB-2021 19:38:08
Comments	
Input	Data C:\Users\user\Documents\Kon sultasi\dr. Cristian Anestesi\Data tesis.sav
Active Dataset	DataSet1

	Filter	<none>
	Weight	<none>
	Split File	<none>
	N of Rows in Working Data File	83
Missing Value Handling	Definition of Missing	User-defined missing values are treated as missing.
	Cases Used	Statistics for each table are based on all the cases with valid data in the specified range(s) for all variables in each table.
Syntax		<p>CROSSTABS</p> <p>/TABLES=POCD1moca POCD2moca POCD3moca BY Kelompok</p> <p>/FORMAT=AVALUE TABLES</p> <p>/STATISTICS=CHISQ</p> <p>/CELLS=COUNT COLUMN</p> <p>/COUNT ROUND CELL.</p>
Resources	Processor Time	00:00:00.00
	Elapsed Time	00:00:00.02
	Dimensions Requested	2
	Cells Available	524245

Case Processing Summary

	Cases		
	Valid	Missing	Total

	N	Percent	N	Percent	N	Percent
POCD1moca * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
POCD2moca * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%
POCD3moca * Kelompok	83	100.0%	0	0.0%	83	100.0%

POCD1moca * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		
			D	K	Total
POCD1moca	Tidak	Count	38	40	78
		% within Kelompok	92.7%	95.2%	94.0%
	Ya	Count	3	2	5
		% within Kelompok	7.3%	4.8%	6.0%
Total	Count	41	42	83	
	% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymptotic Significance (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	.239 ^a	1	.625		
Continuity Correction ^b	.001	1	.978		
Likelihood Ratio	.241	1	.624		

Fisher's Exact Test				.676	.488
Linear-by-Linear Association	.236	1	.627		
N of Valid Cases	83				

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2.47.

b. Computed only for a 2x2 table

POCD2moca * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
POCD2moca	Tidak	Count	41	42	83
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
Total		Count	41	42	83
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	83

a. No statistics are computed because
POCD2moca is a constant.

POCD3moca * Kelompok

Crosstab

			Kelompok		Total
			D	K	
POCD3moca	Tidak	Count	41	42	83
		% within Kelompok	100.0%	100.0%	100.0%
Total	Count		41	42	83
	% within Kelompok		100.0%	100.0%	100.0%

Chi-Square Tests

	Value
Pearson Chi-Square	. ^a
N of Valid Cases	83

a. No statistics are computed because
POCD3moca is a constant.