

## Disfungsi Kognitif *Post Operatif* pada Geriatri

Nurmala Dewi Maharani<sup>\*)</sup>, Radian A. Halimi<sup>\*\*)</sup>, Rose Mafiana<sup>\*)</sup>, Syafruddin Gaus<sup>\*\*\*)</sup>

<sup>\*)</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Sriwijaya- RSUP Mohammad Hoesin Palembang, <sup>\*\*)</sup>Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Padjadjaran-RSUP Dr. Hasan Sadikin Bandung, <sup>\*\*\*)</sup>Departemen Anestesiologi & Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin- RSUP RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar

### Abstrak

*Postoperative Cognitive Dysfunction* (POCD) adalah gangguan neurokognitif yang ditandai dengan penurunan kinerja kognitif setelah operasi dan anestesi. POCD ditandai dengan gangguan memori, penurunan proses informasi, berkurangnya perhatian, serta perubahan suasana hati dan kepribadian. Insidensi POCD pada pasien lanjut usia (> 60 tahun) sekitar 25,8% dalam tujuh hari setelah operasi dan 10% dalam tiga bulan setelah operasi. Faktor risiko dan etiologi yang menyebabkan POCD dapat dikurangi dengan edukasi pasien yang baik, perawatan pasien, dan sanitasi yang tepat sehingga dapat mencegah kecenderungan gejala POCD pada pasien tersebut. Pemeriksaan dapat dilakukan dengan tes pembelajaran kata, tes pembuatan Jejak, tes ketangkasan manual, dan tes kemampuan untuk mengingat urutan angka. *Mini Mental State Examination* (MMSE) sebagai tes untuk melakukan skrining demensia. MMSE terkadang digunakan untuk mengukur POCD. MMSE dapat digunakan dalam praktik klinis rutin untuk mengidentifikasi demensia subklinis pra operasi yang akan menempatkan pasien pada risiko yang lebih tinggi untuk berkembang menjadi POCD. Penatalaksanaan pada POCD meliputi dua pendekatan yaitu penegakkan diagnosis secara cepat dan pencegahan gejala POCD. Pencegahan dapat dilakukan dengan mengetahui faktor risiko preoperatif, intraoperatif, dan postoperatif. Pasien dengan POCD persisten mengalami dampak negatif pada kualitas hidup, kinerja memori subjektif, emosional, dan mungkin didapatkan konsekuensi kesehatan seperti demensia dan kematian dini.

**Kata kunci:** POCD, Geriatri, kognitif, MMSE

JNI 2021; 10 (3): 228–39

## Post Operative Cognitive Dysfunction among Elderly Patients

### Abstract

Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is a neurocognitive disorder characterized by decreased cognitive performance after surgery and anesthesia. POCD is a complication characterized by memory impairment, decreased information processing and reduced attention, accompanied by changes in mood and personality. The incidence of POCD in elderly patients (> 60 years) was approximately 25.8% within seven days after surgery and 10% within three months after surgery. The risk factors and etiology that lead to POCD can be reduced by good patient education, patient care and proper sanitation can prevent the tendency of POCD symptoms in these patients. Examination can be done with the learning test, the word learning test, the tracing test, the manual dexterity test, the ability test to remember a sequence of numbers. Mini Mental Status Examination (MMSE) as a screening test for dementia. MMSE is sometimes used to measure POCD. MMSE can be used in routine clinical practice to identify preoperative subclinical dementia that would put patients at a higher risk of developing POCD. Management in POCD includes two approaches, namely rapid diagnosis and prevention of POCD symptoms. Prevention by knowing the risk factors preoperative, intraoperative and postoperative. In patients with persistent POCD, it has a negative impact on quality of life, subjective memory performance, emotional symptoms, and possible health consequences such as dementia and premature death.

**Key words:** POCD, Geriatrics, Cognitive, MMSE

JNI 2021; 10 (3): 228–39

## I. Definisi

*Postoperative Cognitive dysfunction* (POCD) adalah gangguan neurokognitif yang ditandai dengan penurunan kinerja kognitif setelah operasi dan anestesi.<sup>1</sup> POCD hanya dapat didiagnosis apabila pasien telah dilakukan pemeriksaan neuropsikologis sebelum dan sesudah operasi. DSM-V (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*) menyatakan bahwa gangguan neurokognitif ringan hanya dapat didiagnosis jika gangguan kognitif tidak memenuhi kriteria untuk tiga kondisi lain (delirium, demensia, atau gangguan amnestik).<sup>1</sup> POCD merupakan komplikasi yang ditandai dengan gangguan memori, penurunan penanganan informasi dan berkurangnya perhatian, dan adanya perubahan suasana hati dan kepribadian.<sup>2</sup>

## II. Epidemiologi

Pada tahun 1955, Bedford adalah orang pertama yang melaporkan bahwa anestesi umum dapat menyebabkan disfungsi kognitif jangka panjang pada orang tua. *The International Study of Post-operative Cognitive Dysfunction* juga melakukan studi multisentrik menyimpulkan bahwa pasien geriatri rentan terhadap disfungsi kognitif jangka pendek setelah operasi dan anestesi. Insidensi POCD pada pasien lanjut usia (> 60 tahun) sekitar 25,8% setelah operasi dan 10% dalam tiga bulan setelah operasi. Pada operasi kraniotomi pada lesi supratentorial yang dilakukan secara anestesi umum dan *awake craniotomy* secara berturut-turut menunjukkan sekitar 4.2% dan 1.4% pasien mengalami adanya komplikasi defisit kognitif. Pada operasi kraniotomi glioma yang dilakukan secara *awake craniotomy* maupun anestesi umum secara berturut-turut menunjukkan sekitar

11% dan 6.5% pasien mengalami adanya defisit kognitif yang baru muncul pasca operasi.<sup>3</sup> Pada operasi *Deep Brain Stimulation* (DBS) pasien dengan parkinson, insidensi penurunan fungsi kognitif pascaoperasi adalah 1.3% pada DBS nukleus subtalampus dan 0.9% pada DBS globus pallidus internus.<sup>4</sup> Penelitian yang menilai fungsi kognitif setelah kraniotomi *unruptured intracranial aneurysm* (UIA) melaporkan bahwa sekitar 16% pasien mengalami penurunan fungsi kognitif yang dinilai sebelum pasien pulang. Penilaian kembali fungsi kognitif tiga hingga enam bulan pascaoperasi, insiden gangguan kognitif menjadi sebesar 4% atau 1 dari 25 pasien.<sup>5</sup> Pada pasien pendarahan subarachnoid yang menjalani operasi neck clipping aneurisma, insidensi POCD adalah berkisar 40% hingga 55%. Penelitian lainnya pada operasi yang sama namun terdapat perbedaan pemberian anestetika menunjukkan bahwa insidensi POCD pada kelompok yang mendapat anestetika propofol dan desfluran secara berturut-turut adalah 65,4% dan 82,6%.<sup>6</sup>

## III. Faktor Risiko

Faktor risiko dan etiologi yang menyebabkan POCD dapat dikurangi dengan melakukan edukasi pasien dengan baik, perawatan pasien, dan sanitasi yang tepat, sehingga dapat mencegah kecenderungan gejala POCD pada pasien tersebut. Berbagai faktor risiko dan etiologi POCD baik saat preoperative, intraoperative, dan postoperatif adalah sebagai berikut.<sup>6</sup>

Transmisi kolinergik serebral memainkan peranan penting dalam fungsi kognitif. Obat antikolinergik yang diberikan perioperatif diperkirakan menyebabkan POCD dengan mengganggu

**Tabel 1. Faktor risiko dan etiologi POCD<sup>6</sup>**

Faktor Preoperatif	Faktor Intraoperatif	Faktor Postoperatif
Usia > 70 tahun	Perdarahan hebat (> 1000 mL)	Nyeri hebat
Operasi orthopedi, aneurisma aorta abdominalis, dan operasi jantung	Kontrol glukosa intra-operatif	Benzodiazepin dan anti- kolinergik narkoba
Riwayat penyalahgunaan alkohol	Hipotensi intraoperative	<i>Delayed ambulation</i>
Gangguan elektrolit Penyakit Alzheimer (AD)	Hipokapnia	Malnutrisi

transmisi kolinergik. Obat antikolinergik tersebut adalah atropine, skopolamin, dan obat-obatan dengan sifat antikolinergik lainnya seperti antidepresan trisiklik dan benzodiazepine. Obat opioid (morfin, kodein, dan meperidine), yang diketahui memiliki sifat antikolinergik, juga berperan dalam menyebabkan gangguan kognitif post operatif jangka pendek. Penelitian pada pasien yang menjalani operasi non-kardiak menunjukkan bahwa pasien yang mengkonsumsi obat antikolinergik atau sedatif hipnotik sebelum operasi merupakan faktor risiko POCD.<sup>8</sup>

#### IV. Patofisiologi POCD

Patofisiologi dan mekanisme yang bertanggung jawab atas POCD bergantung pada kecukupan suplai oksigen dan nutrisi, keefektifan pembuangan produk sisa, dan memadainya keadaan lingkungan kimiawi saraf. Setiap obat yang menyebabkan gangguan (misalnya hipoksia dan/atau hipoglikemia) atau mempengaruhi status metabolik otak dan homeostasisnya secara umum, dapat menyebabkan disfungsi secara keseluruhan. Disfungsi tersebut dapat terjadi dalam bentuk penurunan fungsi kemampuan mental pascaoperasi.<sup>7</sup>

##### *Perubahan anatomi pada geriatri*

Daerah otak yang berhubungan dengan POCD mencakup daerah hipokampus, thalamus, dan serebelum. Operasi dapat menyebabkan hilangnya duri dendritik yang terlihat secara jelas di daerah hipokampus dan neuron girus dentata pada tikus tua. POCD berpengaruh terhadap terjadinya peradangan dan neurotoksisitas hipokampus. Talamus berperan dalam transmisi, pemrosesan, dan pelaksanaan perintah pada daerah korteks. Penurunan volume talamus dan hipokampus yang diamati dalam analisis kasus terkait POCD menunjukkan adanya hubungan antara talamus dengan kejadian POCD.

##### *Hipoventilasi*

Penelitian menemukan bahwa hipokapnia ekstrim yang terjadi selama proses anestesi berkorelasi dengan waktu disfungsi kognitif yang berkepanjangan selama minimal 3 sampai 6 hari

setelah hiperventilasi. Hipoksia akut pada sel endotel mengakibatkan terjadi inflamasi endotel. Dengan dilakukan reperfusi, maka metabolit aktif akan diproduksi. Konsekuensi dari pelepasan mobilisasi kemotaktik adalah terjadi migrasi neutrofil aktif sehingga menggumpal dengan sel endotel. Hal ini menyebabkan terjadi perkembangan mikrotrombi dan pelepasan zat pressor yang kuat, sehingga pada akhirnya menyebabkan penyumbatan kapiler dan pembuluh darah besar. Neutrofil menyebabkan kerusakan dengan adhesi mereka pada endotel kapiler, sekresi enzim proteolitik seperti elastase, kolagenase,  $\beta$ -glukuronidase, N-Asetil- $\beta$ -glukosaminidase, sitokin, dan leukotrien. Zat-zat tersebut mengaktifkan atau bersifat sitotoksik ke dinding arteri sel, ke trombosit, dan ke sel polimorfonuklear itu sendiri. Proses patogenesis ini tampaknya berperan dalam terjadinya cedera sistem saraf selama periode perioperatif. Proses ini juga dapat berperan dalam patogenesis penyakit neurodegeneratif seperti penyakit alzheimer, sklerosis ganda, dan demensia AIDS setelah infeksi HIV. Oleh karena itu, reaksi SSP terhadap mediator inflamasi sistematis dapat menyebabkan keterlambatan pemulihan atau disfungsi SSP jangka panjang setelah operasi. Hal inilah yang menjelaskan bagaimana kejadian POCD bisa diinduksi.<sup>7</sup>

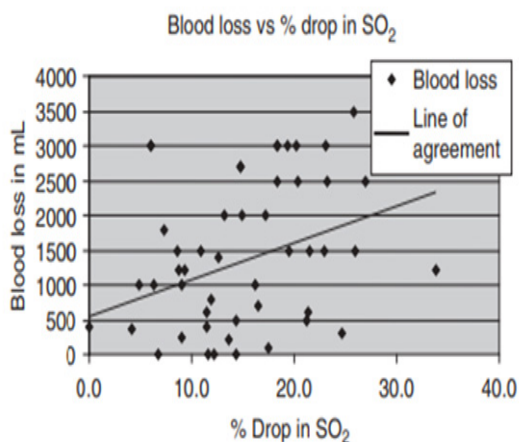
##### *Hipotensi*

International Study Of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) mengungkap hipotensi dan hipoksemia yang terjadi sementara diketahui merupakan faktor risiko POCD. Fisiologi oksigenasi serebral bergantung pada aliran darah otak (ADO), konsentrasi hemoglobin, dan saturasi oksigen arteri. Aliran darah otak yang cukup dijaga oleh tekanan darah dan autoregulasi serebral. Mekanisme autoregulasi serebral akan menjaga agar aliran darah otak tetap stabil meskipun terjadi perubahan tekanan darah sistemik, sehingga perfusi otak tetap terjaga dan dapat mencegah otak dari kerusakan. Mekanisme ini normalnya dapat dilihat jika tekanan arteri rerata berada diantara 60 hingga 150 mmHg dan dapat terganggu pada lansia, aterosklerosis difus, atau disfungsi endotel. Oleh karena itu, hipotensi dan/atau hipokapnia intraoperatif dapat

menyebabkan penurunan aliran darah otak, sehingga akhirnya menyebabkan hipoperfusi jaringan. Kehilangan darah intraoperatif dalam jumlah besar juga berperan dalam menyebabkan hipotensi, terutama pada lansia. Penelitian pada operasi gastroenterotomi kehilangan darah intraoperatif  $\geq 500$  mL merupakan faktor risiko independen POCD. Pendarahan intraoperatif memiliki korelasi yang signifikan dengan penurunan indeks saturasi regional otak (rSO<sub>2</sub>) atau penurunan oksigen serebral (gambar 1).<sup>6</sup> Nilai rSO<sub>2</sub> kurang dari 50% atau penurunan rSO<sub>2</sub> sebesar 20% dibandingkan nilai baseline merupakan prediktor terjadinya iskemi serebral. Penurunan rSO<sub>2</sub> selama operasi kardiak memiliki korelasi yang signifikan dengan POCD dan tatalaksana terhadap penurunan rSO<sub>2</sub> akan mengurangi insidensi POCD.<sup>7,9</sup>

#### *Mikroemboli serebral*

*Cardiopulmonary bypass* (CPB) dan tindakan



**Gambar 1.** Hubungan jumlah pendarahan intraoperatif dan penurunan saturasi oksigen.<sup>9</sup>

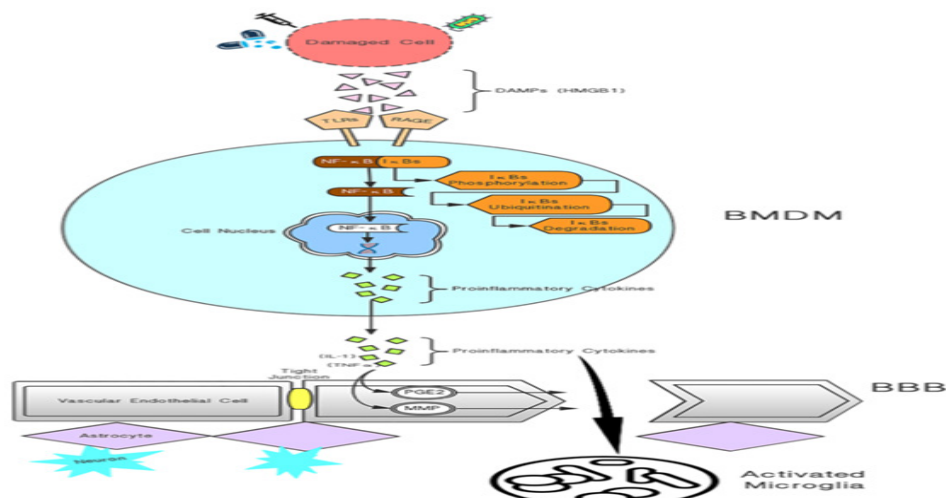
bedah dalam bedah jantung termasuk salah satu sumber mikroemboli (gumpalan, lemak atau gelembung udara). Selain itu, mikroemboli dapat diturunkan dari plak aterosklerotik aorta selama penjepitan silang dan manipulasi aorta selama pembedahan. Terdapat sebuah hipotesis yang menyatakan bahwa penyumbatan pembuluh darah otak dapat menyebabkan tanda-tanda neurologis fokal. Mikroemboli serebral dapat menyebabkan defisit neurologis yang berhubungan dengan

penurunan fungsi kognitif pascaoperasi.<sup>7</sup>

#### *Mekanisme inflamasi*

Setiap cedera jaringan akan diikuti oleh reaksi inflamasi yang berkaitan dengan aktivasi sistem imun. Iskemia serebral fokal dapat terjadi sebagai akibat dari respon inflamasi lokal, dengan manifestasi meliputi delirium dan ensefalopati septik. Gejala klinis mulai dari defisit kognitif ringan hingga koma dengan penekanan aktivitas EEG. Berdasarkan penelitian sitokin proinflamasi plasma akan memuncak pada 6 jam setelah operasi, interleukin (IL)-1b meningkat tujuh kali lipat, serta IL-6 meningkat 20 kali lipat dan tetap tinggi 24 jam pascaoperasi. Neuroinflamasi yang berlebihan dapat merusak sinapsis dan neuron dan akhirnya mengarah ke POCD namun biomarker ini bukanlah biomarker yang spesifik. Gangguan perfusi *blood brain barrier* melalui pelepasan TNF- $\alpha$  akan menyebabkan migrasi makrofag ke hipokampus. TNF- $\alpha$  memulai kaskade sitokin perifer yang menyebabkan penurunan kognitif yang dimediasi NF- $\kappa$ B. Profilaksis untuk menurunkan proses inflamasi ini adalah dengan menggunakan *antitumor necrosis factor* (anti-TNF) Terjadinya respons inflamasi sistemik yang berlebihan mengakibatkan peningkatan neurodegenerasi melalui ekspresi dan transkripsi faktor inflamasi oleh mikroglia. Lipopolisakarida (LPS) menghasilkan respon yang berlebihan dan peningkatan sitokin SSP. Mikroglia otak sendiri diaktifkan oleh inflamasi perifer yang diinduksi LPS dimana TNF- $\alpha$  memiliki peran penting dalam transmisi. Peningkatan LPS menambah inflamasi pada SSP.<sup>8</sup>

S100A12 merupakan biomarker yang dapat digunakan untuk POCD pada hubungannya yang independen dengan serum C-reactive protein. S100B dapat meningkat di bawah tekanan, dan peningkatan S100B dalam cairan tubuh telah dianggap sebagai penanda biologis keadaan patologis seperti cedera otak dan neurodegenerasi. Pada orang tua, peningkatan serum HMGB1 dan IL-6 dapat menyebabkan ancaman terjadinya gangguan kognitif. Proses penuaan, aktivasi, dan peningkatan mikroglia diduga terkait peningkatan transkripsi gen terkait NLRP3. NLRP3 yang meningkat seiring



**Gambar 2. Faktor inflamasi yang disekresikan oleh sel imun perifer mengaktifkan mikroglia melalui sawar darah otak .**

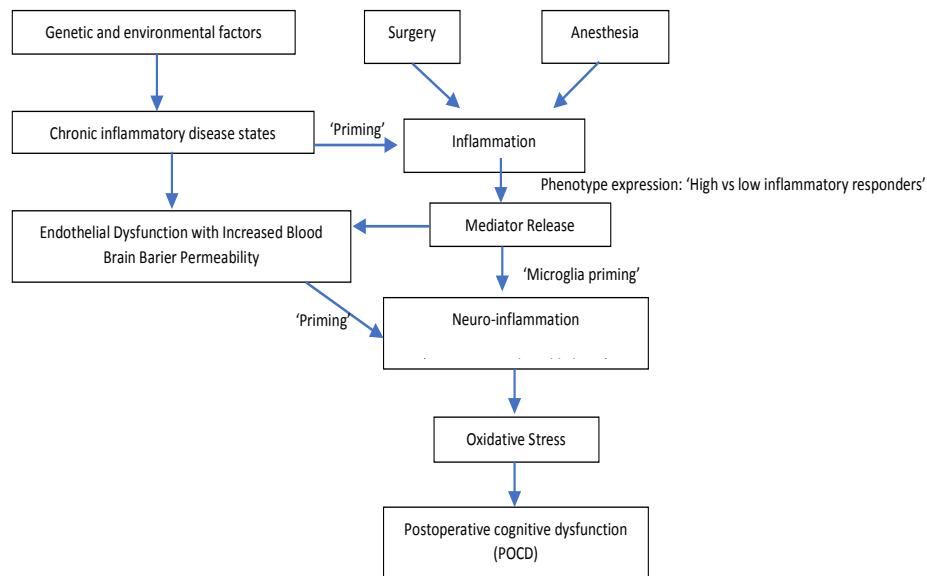
dengan inflamasi internal. Hal ini berhubungan dengan kejadian disfungsi kognitif yang terjadi pada orang tua setelah operasi. Setelah aktivasi, terjadi penyesuaian morfologis dan fungsional yang dilakukan di mikroglia. Keadaan inflamasi internal dapat terjadi pada penuaan disertai stres oksidatif, glikasi dan inflamasi kronis, serta sistem kekebalan berkembang pada orang tua. Tindakan yang berisiko tinggi seperti pembedahan dapat menyebabkan perubahan jalur penting yang mengatur autofagi pada mikroglia, sehingga mengakibatkan berbagai fenotipe penuaan pada permukaan sel. Mikroglia dengan defisiensi autofagi dapat menyebabkan kesalahan proses protein fold serta akumulasi protein dan lipid yang tidak berguna. Disfungsi autofagi berkontribusi pada toksisitas lingkungan mikro dan meningkatkan hasil apoptosis melalui jalur nekrotik mitokondria.<sup>2</sup>

Penuaan dan stress signal dapat menyebabkan kerusakan mitokondria. Oleh karena itu, sejumlah perubahan terkait usia pada miokondria dapat terjadi pada mikroglia, seperti penurunan potensial membran mitokondria ( $\Delta\Psi_m$ ), depolarisasi mitokondria dan penurunan mitofagi. Atas dasar inilah efek anestesi dan operasi akan mempengaruhi fungsi seluler, dimana terjadi gangguan pada rantai respiratori dan terbentuknya mtROS. Penuaan penyebab utama hubungan antara penurunan fungsi kognitif pada orang tua

dengan stres retikulum endoplasma. Penuaan mengganggu metabolisme energi, reabsorpsi glutamat dan fungsi antioksidan, mempengaruhi saluran pensinyalan kolinergik dan kadar ion, seperti kalium dan kalsium. Lingkungan metabolisme hipokampus juga mengalami perubahan di bawah pengaruh penuaan dan stimulasi tindakan bedah. Produksi hormon neurosteroid yang tidak diatur dan kerusakan astrosit yang tidak dapat diperbaiki memperburuk kondisi iskemia serebral pada orang tua, sehingga dapat menyebabkan gangguan kognitif. Mikroglia dan astrosit sendiri diaktifkan di sistem saraf pusat. Mereka berperan dalam pada perkembangan kerusakan saraf di area otak yang terluka melalui peradangan, stres oksidatif, kerusakan organel, peningkatan fosforilasi protein, dan ekspresi gen apoptosis. Penurunan aktivitas metabolik dopamin pada astrosit yang mengelilingi neuron nigrostriatal dopamine (NSDA) berhubungan dengan usia dan bersifat neurotoksik.<sup>7</sup>

#### Diagnosis

Diagnosis POCD dikonfirmasi dengan melakukan tes kinerja kognitif sebelum pembedahan dan dibandingkan dengan status kognitifnya setelah operasi. Beberapa alat diagnostik yang digunakan yaitu Pemeriksaan neuropsikologis: *Mini-Mental State Examination* (MMSE), *Frontal Assessment Battery* (FAB), *Wechsler Intelligence Scale* (WIS), *Trail Making Test A*



**Gambar 2. Patogenesis POCD<sup>8</sup>**

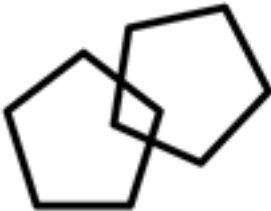
dan B, tes pembelajaran *verbal auditory* (tes pembelajaran kata), tes pembuatan jejak, bagian a dan b (kemampuan untuk melakukan tugas gabungan), *tes pegboard* beralur (ketangkasan manual), *digit span test* (kemampuan untuk mengingat urutan angka). Pemeriksaan Status Mental Mini (MMSE) sebagai tes skrining untuk demensia. Dibutuhkan sekitar lima menit untuk melakukan pemeriksaan ini. MMSE terkadang digunakan untuk mengukur POCD. MMSE dapat digunakan dalam praktik klinis rutin untuk mengidentifikasi demensia subklinis praoperasi yang akan menempatkan pasien kepada risiko yang lebih tinggi dari biasanya untuk berkembang menjadi POCD. MMSE mengandung pertanyaan yang berkaitan dengan orientasi temporal dan spasial, tugas yang berkaitan dengan konsentrasi, serta penilaian bahasa, kemampuan menulis, dan menggambar.<sup>9</sup> Berdasarkan systematic review yang dilakukan oleh Sinderen dkk, waktu yang paling banyak digunakan untuk melakukan pemantauan fungsi kognitif adalah tujuh hari pascaoperatif. Tes neurokognitif yang paling banyak digunakan untuk mendiagnosis POCD pada berbagai penelitian adalah MMSE, tes hitung digit mundur, tes hitung digit maju, dan trail making test bagian A. Deteksi biomarker seperti biomarker terkait inflamasi, risk protein, dan penanda kerusakan neurosit, pemeriksaan imagelological, pemeriksaan neuroelektrofisiologi

potensi membran mitokondria dan *event-related potential* (ERP).<sup>9</sup> *Mini Mental State Examination* (MMSE) adalah pemeriksaan yang paling sering digunakan untuk mengetahui fungsi kognitif dan status mental pasien. MMSE diperkenalkan oleh Folstein pada tahun 1975. MMSE dipakai untuk melakukan skrining pada pasien dengan gangguan kognitif, menelusuri perubahan dalam fungsi kognitif dari waktu ke waktu, dan seringkali untuk menilai efek dari agen terapeutik pada fungsi kognitif. MMSE merupakan penilaian yang sederhana dan sangat banyak digunakan untuk menilai status mental pasien. MMSE dilakukan untuk menilai bagaimana orientasi waktu dan tempat, pengujian memori jangka pendek dan jangka panjang, berhitung, kemampuan bahasa, dan kemampuan konstruksional. Sensitivitas dan spesifisitas MMSE memuaskan dengan rincian sensitivitas 83% dan spesifisitas 87%. Instrumen pemeriksaan ini disebut mini karena hanya fokus pada aspek kognitif dan fungsi mental tanpa menanyakan tentang pola pikiran dan *mood*. Format pengkajian MMSE seperti pada tabel 2 berikut ini.<sup>8-10</sup>

#### *Diagnosis Banding*

Disfungsi kognitif pascaoperasi didefinisikan sebagai gangguan kognitif baru yang timbul setelah pembedahan. Diagnosisnya membutuhkan tes psikometri pada praoperasi dan pascaoperasi.

Tabel 1. Format Pengkajian MMSE

Item	Tes	Nilai maks.	Nilai
	<b>ORIENTASI</b>		
1	Sekarang (tahun), (musim), (bulan), (tanggal), hari apa?	5	---
2	Kita berada dimana? (negara), (propinsi), (kota), (rumah sakit), (lantai/kamar)	5	---
	<b>REGISTRASI</b>		
3	Sebutkan 3 buah nama benda (jeruk, uang, mawar), tiap benda 1 detik, pasien disuruh mengulangi ketiga nama benda tadi. Nilai 1 untuk tiap nama benda yang benar. Ulangi sampai pasien dapat menyebutkan dengan benar dan catat jumlah pengulangan	3	---
	<b>ATENSI DAN KALKULASI</b>		
4	Kurangi 100 dengan 7. Nilai 1 untuk tiap jawaban yang benar. Hentikan setelah 5 jawaban. Atau disuruh mengeja terbalik kata "WAHYU" (nilai diberi pada huruf yang benar sebelum kesalahan; misalnya uyahw=2 nilai)	5	---
	<b>MENGINGAT KEMBALI (RECALL)</b>		
5	Pasien disuruh menyebut kembali 3 nama benda di atas	3	---
	<b>BAHASA</b>	2	
6	Pasien diminta menyebutkan nama benda yang ditunjukkan (pensil, arloji)		---
7	Pasien diminta mengulang rangkaian kata : " <b>tanpa kalau dan atau tetapi</b> "	1	---
8	Pasien diminta melakukan perintah: "Ambil kertas ini dengan tangan kanan, lipatlah menjadi dua dan letakkan di lantai"	3	---
9	Pasien diminta membaca dan melakukan perintah "Angkatlah tangan kiri anda"	1	---
10	Pasien diminta menulis sebuah kalimat (spontan)	1	
	Pasien diminta meniru gambar dibawah ini 	1	---
	Skor Total	30	

Pedoman Skor kognitif global (secara umum):

Nilai: 24 -30: normal

Nilai: 17-23 : probable gangguan kognitif

Nilai: 0-16: definite gangguan kognitif

Catatan: dalam penilaian fungsi kognitif harus diperhatikan tingkat pendidikan dan usia responden

Manifestasi klinisnya tergantung pada domain kognitif yang terganggu. Umumnya terjadi gangguan memori dan gangguan aktivitas pada tugas intelektual. Diagnosis banding pada POCD

dapat dilihat pada tabel dibawah ini.<sup>9</sup>

#### *Tatalaksana*

POCD biasanya dipengaruhi proses inflamasi,

**Tabel 2. Diagnosis Banding POCD<sup>9</sup>**

	Gejala Klinis	Metode diagnostik	<i>Onset</i>	Prognosis
POCD	Defisit kognitif pascaoperasi. (gangguan memori, kemampuan psiko motorik, dll.)	Tes psikometri pre dan postoperatif	Muncul setelah operasi, bisa bertahan hingga 6 bulan	Dapat membaik dalam beberapa hari sampai bulan
Delirium	Defisit kognitif, halusinasi, penurunan kesadaran, dan manifestasi lainnya	Berbagai skala delirium, misalnya; Nu-DESC, Cam-ICU	Hitungan hari hingga minggu, tergantung Penyebabnya (misalnya, Komplikasi infeksi)	Reversibel jika kondisi yang mendasari bisa diobati
Central Anti cholinergic syndrom	Tipe gelisah atau tipe somnolen/koma	Membaik manifestasi pada dengan physostigmine	Segera muncul setelah operasi	Reversibel dengan obat-obatan
Demensia	Gangguan memori, gangguan abstrak pemikiran dan penilaian, afasia, apraxia, agnosia, perubahan kepribadian	Pemeriksaan Status <i>Mental-Mini</i> (MMSE), <i>Short Syndrome Test</i> , <i>Dementia Detection Test</i>	Berkembang secara progresif dalam hitungan bulan hingga tahun	Prognosis buruk, tidak ada obat yang tersedia
Akinetic Crisis	Parkinsonisme dengan akinesia yang ditandai Dengan ketidakmampuan untuk Berbicara	riwayat gangguan obat-obatan anti parkinson pada saat operasi	Segera setelah operasi atau dalam beberapa jam	Dapat membaik dengan anti Parkinson

fungsi endotel SSP akan kembali seperti semula apabila terjadi perbaikan inflamasi, sehingga gejala pun akan berkurang. Strategi untuk mencegah POCD dengan penambahan agen farmakologis yang memiliki profil keamanan yang tinggi merupakan strategi yang ideal. Namun demikian hingga saat ini belum ada agen farmakologis yang teridentifikasi.<sup>11</sup> Thiopental, propofol, nimodipine, GM1 glycoside, lexicafant, glutamate, xenon, erythropoietin, remacemide, piracetam, magnesium, rivastigmine, pegorgotein, dan 17-bestradiole merupakan semua agen telah dicoba, tetapi tidak ada yang dapat memberikan manfaat yang jelas. Oleh karena kurangnya pengobatan yang efektif untuk POCD, maka harus difokuskan untuk melakukan pencegahan terjadinya POCD. Selama beberapa tahun terakhir, beberapa penelitian telah diarahkan untuk mengidentifikasi strategi baru untuk mencegah POCD.<sup>9,10</sup> Oleh karena itu penatalaksanaan pada POCD meliputi 2 pendekatan, yaitu penegakkan

diagnosis secara cepat dan pencegahan gejala POCD. Dikarenakan etiologi POCD bersifat multifaktorial, maka pendekatan untuk melakukan pencegahan POCD sebaiknya dilakukan secara multidisiplin. Ada beberapa cara pencegahan yang dapat dipertimbangkan terkait dengan kejadian POCD.<sup>9</sup>

#### Pencegahan Praoperatif

Kondisi POCD menjadi perhatian pada populasi usia lanjut sehingga penting bagi dokter spesialis anestesi dan bedah untuk mengurangi insidensi dan melakukan diskusi mengenai risiko POCD dengan pasien saat sebelum operasi. Penelitian mengenai perubahan fungsi kognitif setelah operasi dengan melakukan pendekatan dengan prehabilitasi yang optimal praoperatif masih terus dilakukan. Penelitian lainnya mengenai program orientasi praoperatif pada operasi pediatrik menunjukkan bahwa program ini berpotensi untuk mengurangi tingkat kecemasan dan meningkatkan kepuasan pasien. Faktor risiko vaskular yang



berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif pada populasi umum adalah hipertensi, obesitas, diabetes melitus, dan merokok. Dengan demikian, mengoptimalkan manajemen faktor-faktor risiko tersebut dapat membantu dalam menurunkan risiko terjadinya POCD. Faktor risiko tersebut juga merupakan faktor risiko untuk terjadinya komplikasi postoperatif berupa luka yang terinfeksi dan perburukan fungsi pernafasan, dimana kedua komplikasi ini juga dihubungkan dengan kejadian POCD. Faktor-faktor risiko lain yang berpotensi meningkatkan risiko POCD seperti nyeri dan ketidakseimbangan elektrolit juga harus diatasi.<sup>11,12</sup>

Konsumsi alkohol yang berlebihan memiliki hubungan yang kuat dengan kejadian delirium, gangguan kognitif jangka panjang, dan demensia akibat proses atrofi otak dan defisiensi vitamin B12. Terdapat beberapa bukti yang mendukung konsumsi alkohol secara berlebih merupakan faktor risiko POCD terutama pada populasi diatas usia 55 tahun. Oleh karena itu, konseling praoperatif mengenai perlunya mengurangi konsumsi alkohol secara terkontrol perlu dilakukan, bahkan jika mungkin konseling dilakukan agar pasien dapat menghentikan konsumsi alkohol secara total.<sup>12</sup> Pertimbangan keputusan untuk melakukan prosedur pembedahan ekstensif pada usia lanjut dan pada pasien yang memiliki penyakit komorbid harus dilakukan berdasarkan evaluasi kritis terhadap potensi manfaat operasi tersebut dan mempertimbangkan potensi bahaya. Pemeriksaan neurologis harus dilakukan termasuk tes fungsi kognitif praoperatif.

Cemas preoperatif merupakan faktor risiko terjadinya POCD pada pasien yang menjalani operasi onkologi. Domain POCD yang paling terpengaruh adalah domain fungsi eksekutif, sedangkan domain fungsi memori merupakan domain yang paling sedikit mengalami penurunan. Depresi preoperatif tidak berhubungan dengan disfungsi neurokognitif tiga bulan setelah operasi onkologi pada populasi dewasa. Hal ini dapat disebabkan pada pasien depresi seringkali kurang termotivasi untuk berpartisipasi dalam mengikuti tes penilaian fungsi kognitif, sehingga dapat

membuat hasil menjadi bias.<sup>9,13</sup>

#### Pencegahan Intraoperatif

Penelitian menunjukkan penggunaan monitoring dengan *processed electroencephalogram* (pEEG) dapat mengurangi insidensi POCD. Penggunaan *near infrared spectroscopy* (NIRS) pada operasi jantung untuk mengurangi saturasi oksigen otak yang rendah mungkin dapat bermanfaat dalam kasus POCD. POCD diketahui paling sering terjadi setelah operasi ekstensif. Belum ada penelitian sistematis mengenai penyebab yang diduga dapat meningkatkan kejadian POCD pada operasi dengan metode minimal invasif. Metode ini mungkin cenderung jarang menyebabkan POCD karena trauma jaringan lebih sedikit, sehingga dapat mengurangi respon inflamasi pascaoperasi.<sup>9</sup> Ukuran molekul dari anestetika yang digunakan juga sekarang diketahui merupakan faktor yang signifikan dalam pencegahan POCD. Agen anestetika dengan ukuran yang lebih kecil seperti isoflurane dan desfluran dapat menyebabkan oligomerisasi amyloid beta yang lebih hebat. Anestetika ukuran besar, seperti propofol, ketika diberikan bersamaan dengan agen anestetika dengan ukuran kecil seperti halothane, isoflurane, dan desfluran juga menyebabkan oligomerisasi, sehingga berperan dalam perkembangan terjadinya POCD. Sevofluran atau bahkan desfluran dihipotesiskan dapat digunakan sebagai alternative isoflurane yang aman. Oleh karena itu, sevofluran, desfluran, thiopental intravena, dan infus propofol merupakan agen anestetika yang lebih dipilih dalam mencegah POCD. Nitrogen oksida lebih dipilih untuk tidak dipakai terutama jika digunakan untuk durasi yang lama. Semakin pendek durasi anestetika yang digunakan untuk anestesi, semakin pendek durasi gangguan kognitifnya gangguan setelah operasi. Dalam sebuah penelitian ditemukan bahwa gangguan memori didapatkan satu hari setelah operasi pada pasien yang telah mendapatkan midazolam pada perawatan sebelumnya dan kemudian diberikan anestesi umum 1-2 jam dengan propofol dan remifentanil. Walaupun secara intuitif terlihat bahwa anestesi regional dapat memberikan efek protektif terhadap fungsi kognitif, namun belum ada bukti klinis yang mendukung hal ini.<sup>3,9,12</sup> Penelitian pada

128 pasien yang menjalani operasi kardiak on- pump melaporkan bahwa ketika digunakan sebagai anestetika rumatan, dibandingkan propofol, penggunaan sevoflurane berhubungan dengan kejadian POCD secara signifikan pada satu minggu pertama pascaoperatif. Hasil yang kontradiktif dilaporkan pada 180 pasien yang menjalani operasi lumbal. Kelompok sevoflurane menunjukkan perkembangan menjadi *mild cognitive impairment* (MCI) yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Pada kelompok propofol tidak didapatkan penurunan fungsi kognitif yang signifikan.<sup>14,15</sup>

Beberapa penelitian juga meneliti perbedaan risiko POCD pada anestesi umum menggunakan agen inhalasi dan *total intravenous anesthesia* (TIVA). Berdasarkan meta-analisis yang menggabungkan data dari tujuh penelitian didapatkan bahwa TIVA mungkin dapat menurunkan risiko POCD dengan *odd ratio* (OR) sebesar 0,52. Namun demikian, dikarenakan variabilitas dari alat diagnostik yang digunakan, waktu melakukan tes fungsi kognitif, dan pelaporan data yang inkonsisten menyebabkan tingkat kepastian dari kesimpulan ini rendah.<sup>16</sup> Dexmedetomidine merupakan agonis adrenoreseptor  $\alpha_2$ . Dexmedetomidine bekerja pada locus coeruleus, sehingga menyebabkan sedasi dan bekerja pada cornu posterior medulla spinalis, sehingga mengurangi pelepasan substansi P dan menyebabkan efek analgesik. Dexmedetomidine memiliki efek sedasi dan analgesia yang luar biasa dengan efek depresi nafas yang minimal. Pemberian agen anestetika ini pada operasi non-kardiak dengan anestesi umum menurunkan kemungkinan terjadinya disfungsi kognitif dan tingkah laku pascaoperasi mulai dari 43% hingga 77%.<sup>17</sup>

Rekomendasi yang dapat digunakan untuk pencegahan dan pengobatan POCD adalah mengoptimalkan status mental dan fisik sebelum operasi dan memberikan konseling pada pasien dengan risiko tinggi serta mengambil tindakan untuk menghindari delirium pascaoperasi. Manajemen anestesi dengan menggunakan agen anestesi intravena lebih disarankan dibandingkan dengan anestesi inhalasi. Agen yang dapat digunakan misal Dexmedetomidine 0,2–0,3

mcg/kg/jam. Tatalaksana POCD dapat dilakukan dengan sebelumnya menyingkirkan penyebab lain dari kemunduran kognitif dengan tes neuropsikologis & skrining depresi/kecemasan. Pertimbangkan pemberian SSRI dan/atau pendekatan pengobatan standar lainnya untuk depresi/kecemasan.<sup>11</sup>

## V. Komplikasi

Pasien dengan POCD persisten diketahui mengalami dampak negatif dalam activity daily living, kualitas hidup, kinerja memori subjektif, dan gejala emosional. Penelitian yang dilakukan oleh Borges dkk mengenai kualitas hidup pada pasien pascaoperasi menunjukkan terdapat peningkatan kualitas hidup pada pasien tanpa POCD tiga bulan setelah operasi. Pasien dengan POCD persisten mungkin juga dapat mengalami konsekuensi kesehatan yang lebih parah seperti demensia dan kematian dini. POCD juga berhubungan dan berperan dalam peningkatan mortalitas, durasi ventilasi yang lebih lama, bertambahnya waktu perawatan di ICU, dan biaya pengobatan yang lebih mahal. Pasien dengan penurunan fungsi kognitif saat 1 minggu pascaoperasi memiliki peningkatan risiko untuk keluar dari pekerjaannya lebih cepat dan ketergantungan terhadap bantuan sosial. Fungsi memori dan kemampuan berkonsentrasi sangat diperlukan pada sebagian besar pekerjaan, sehingga adanya disfungsi neurokognitif dapat menyebabkan penurunan kemampuan pasien untuk bekerja dan tidak bergantung terhadap bantuan sosial.<sup>3,18,20</sup>

## VI. Simpulan

*Postoperative Cognitive dysfunction* (POCD) hanya dapat didiagnosis apabila pasien telah dilakukan pemeriksaan neuropsikologis sebelum dan sesudah operasi. Pasien geriatri rentan terhadap disfungsi kognitif jangka pendek setelah operasi dan anestesi. Faktor risiko dan etiologi yang menyebabkan POCD saat preoperatif, intraoperative, dan postoperatif dapat dikurangi dengan melakukan edukasi pasien dengan baik, perawatan pasien, dan sanitasi yang tepat,

sehingga dapat mencegah kecenderungan gejala POCD. Rekomendasi pencegahan dan pengobatan POCD adalah mengoptimalkan status mental dan fisik sebelum operasi dan memberikan konseling pada pasien dengan risiko tinggi serta mengambil tindakan untuk menghindari delirium paska operasi. Manajemen anestesi dengan menggunakan agen anestesi intravena lebih disarankan dibandingkan dengan anestesi inhalasi.

#### Daftar Pustaka

1. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr opin crit care*. 2011;17(4):3768-75
2. Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp gerontol*. 2020;130:110791.
3. Sacko O, Lauwers-Cances V, Brauge D, Sesay M, Brenner A, Roux FE. Awake craniotomy vs surgery under general anesthesia for resection of supratentorial lesions. *Neurosurg* 2011;68(5):1192–99.
4. Videnovic A, Metman LV. Deep brain stimulation for Parkinson's disease: prevalence of adverse events and need for standardized reporting. *Mov Disord* 2008;23(3):343–9.
5. Kubo Y, Ogasawara K, Kashimura H, Otawara Y, Kakino S, Sugawara A, Ogawa A. Cognitive function and anxiety before and after surgery for asymptomatic unruptured intracranial aneurysms in elderly patients. *World neurosurg* 2010;73(4):350–53.
6. Sharma N, Wig J, Mahajan S, Chauhan R, Mohanty M, Bhagat H. Comparison of postoperative cognitive dysfunction with the use of propofol versus desflurane in patients undergoing surgery for clipping of aneurysm after subarachnoid hemorrhage. *Surg. Neurol. Int* 2020;11(174):1–7.
7. Pappa M, Theodosiadis N, Tsounis A, Sarafis P. Pathogenesis and treatment of postoperative cognitive dysfunction. *Electron Physician*. 2017;9(2):3768–75.
8. Shoair OA, Grasso II ZP, Lahaye LA, Daniel R, Biddle CJ, Slatum PW. Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: a prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2015;31(1):30.
9. Green DW. A retrospective study of changes in cerebral oxygenation using a cerebral oximeter in older patients undergoing prolonged major abdominal surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2017;24(3):230–34.
10. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014 Feb 21;111(8):119–25.
11. Van Sinderen K, Schwarte LA, Schober P. Diagnostic criteria of postoperative cognitive dysfunction: a focused systematic review. *Anesthesiol Res Pract* 2020;1-13.
12. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Hypertension and risk of post-operative cognitive dysfunction (POCD): a systematic review and metaanalysis. *Clin Pract Epidemiol Ment Health*. 2017;13:27-42.
13. Needham MJ, Webb CE, Bryden DC. Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br. J. Anaesth*. 2017;119(suppl\_1):i115- i125.
14. Du J, Plas M, Absalom AR, Van Leeuwen BL, de Bock GH. The association of preoperative anxiety and depression with neurocognitive disorder following oncological surgery. *J. Surg. Oncol.* 2020;121(4):676-687.
15. Yang CW, Fuh JL. Exposure to general anesthesia and the risk of dementia. *J Pain Res* 2015; 8:711–8.
16. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-

- Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD012317.
17. Goveia, CS, Miranda, DBD, Oliveira LV, Praxedes FB, Moreira LG, Guimaraes GMN. Dexmedetomidine reduces postoperative cognitive and behavioral dysfunction in adults submitted to general anesthesia for non-cardiac surgery: meta-analysis of randomized clinical trials. *Braz. j. anesth.* 2021.
  18. Li D, Liu H. Cognitive function assessment should be included in preoperative evaluation. *J. Biomed. Res.* 2018;32(3):161.
  19. Borges J, Moreira J, Moreira A, Santos A, Abelha FJ. Impact of postoperative cognitive decline in quality of life: a prospective study. *Rev Bras Anesthesiol.* 2017;67(4):362-369.
  20. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology.* 2009;110(3):548–55.