

Pengaruh Penggunaan Sevofluran dan Isofluran terhadap *Postoperative Cognitive Dysfunction* pada Pasien yang Menjalani Operasi Laparotomi Salpingo Ooforektomi

The Effect of Sevoflurane and Isoflurane on Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Salphingo-Oophorectomy Laparotomy

Adhi Gunawan Baskoro[✉], Widya Istanto Nurcahyo, Satrio Adi Wicaksono

Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

✉Korespondensi: adhigbaskoro@gmail.com

ABSTRACT

Background: *Post-operative cognitive dysfunction (POCD) is a decrease in post-operative cognitive abilities that related to patient's health, length of treatment, morbidity, mortality, delay in healing, and decreased quality of life. POCD can occur in 15-25% of patients with surgery, especially in surgery that use general anesthesia. POCD can be diagnosed using a mild cognitive dysfunction screening instrument, including MOCA-INA test which has high specificity and sensitivity. Inhalational anesthetic agents are often cited as one of the triggering factors for POCD because of their role in increasing A β aggregation and their ability to prevent cholinergic transmission. Theoretically, isoflurane is superior to sevoflurane because it has neuroprotective properties.*

Objective: *To determine the different effect of sevoflurane and isoflurane on the incidence of POCD in patients undergoing salphingo-oophorectome laparotomy.*

Methods: *Twenty patients underwent salphingo-oophorectomy laparotomy were included in a randomized clinical trial study. Patients were divided into two groups, groups with sevoflurane (group 1) and isoflurane (group 2) for maintenance of anesthesia. The two groups were interviewed using the MOCA-INA questionnaire one day before and three days after surgery to assess their cognitive level. The occurrence of POCD is marked as a decrease in MOCA-INA value of at least 20% from the initial value.*

Results: *There are no subjects that experienced POCD, and there are no significant changes in cognitive value between this two groups.*

Conclusion: *There is no different effect of sevoflurane and isoflurane to the incidence of POCD significantly, in patients undergoing salphingo-oophorectomy laparotomy.*

Keywords: *inhalation agent; isoflurane; MOCA-INA; POCD; sevoflurane*

ABSTRAK

Latar Belakang: *Postoperative cognitive dysfunction* (POCD) merupakan penurunan kemampuan kognitif seseorang pascaoperasi yang berhubungan erat dengan kesehatan pasien, lama perawatan, tingkat morbiditas, mortalitas, keterlambatan penyembuhan, dan penurunan kualitas hidup. POCD dapat terjadi pada 15-25% pasien yang menjalani operasi, umumnya pada operasi dengan pembiusan umum. POCD dapat didiagnosa menggunakan instrumen skrining disfungsi kognitif ringan, diantaranya adalah menggunakan tes MOCA-INA yang memiliki nilai spesifisitas dan sensitivitas yang tinggi. Agen anestesi inhalasi sering disebut sebagai salah satu faktor pemicu POCD karena perannya dalam peningkatan agregasi A β dan kemampuannya dalam mencegah transmisi kolinergik. Secara teoritis, isofluran lebih unggul daripada sevofluran karena memiliki sifat neuroprotektif.

Tujuan: Mengetahui perbedaan pengaruh penggunaan sevofluran dan isofluran terhadap kejadian POCD pada pasien yang menjalani operasi laparotomi salpingo ooforektomi.

Metode: Sebanyak 20 pasien yang menjalani operasi laparotomi salpingo ooforektomi dimasukkan dalam penelitian *randomized clinical trial*. Pasien dibagi menjadi dua kelompok yaitu kelompok yang menggunakan agen anestesi inhalasi sevofluran (kel. 1 dan isofluran (kel. 2) untuk pemeliharaan anestesi. Kedua kelompok dilakukan wawancara menggunakan kuesioner MOCA-INA satu hari sebelum dan tiga hari sesudah operasi untuk menilai tingkat kognitifnya. Kejadian POCD ditandai dengan penurunan nilai MOCA-INA minimal sebesar 20% dari nilai awal.

Hasil: Dari kedua kelompok tidak didapatkan subjek yang mengalami POCD, dan tidak ada perbedaan perubahan nilai kognitif yang bermakna antara kelompok 1 dan kelompok 2.

Kesimpulan: Tidak ada perbedaan pengaruh penggunaan sevofluran dan isofluran yang bermakna secara statistik terhadap kejadian POCD pada pasien yang menjalani operasi laparotomi salpingo ooforektomi.

Kata Kunci: agen inhalasi; isofluran; MOCA-INA; POCD; sevofluran

PENDAHULUAN

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) merupakan penurunan kemampuan kognitif seseorang pascaoperasi, yang dapat diukur dengan menggunakan tes neurofisiologi pascaanestesi dan pembedahan.¹

POCD memiliki beberapa karakter, diantaranya adalah adanya gangguan ingatan, gangguan kemampuan konsentrasi, gangguan pemahaman dalam berbahasa dan hubungan sosial.²⁻⁵ POCD dapat terjadi pada 15-25% pasien yang menjalani operasi.⁶ POCD dapat terjadi baik pada pasien berusia muda maupun tua, akan tetapi lebih sering

terjadi pada pasien berusia tua.^{1,2,3} Kondisi penurunan fungsi kognitif pada seorang pasien berhubungan erat dengan kesehatan pasien, lama perawatan, tingkat morbiditas, mortalitas, keterlambatan penyembuhan, dan penurunan kualitas hidup.^{7,8,9}

Sampai saat ini, faktor-faktor yang mempengaruhi terjadinya POCD masih belum bisa dipastikan. Akan tetapi, dari beberapa penelitian, ada beberapa faktor yang menunjukkan keterkaitan dengan kejadian POCD. Salah satu faktor tersebut adalah, penggunaan agen anestesi inhalasi.^{2,10,11}

Selama puluhan tahun, agen anestesi inhalasi merupakan agen anestesi yang paling sering digunakan dalam komunitas anestesi. Agen anestesi inhalasi yang paling sering digunakan saat ini adalah agen-agen anestesi inhalasi (sevofluran, isofluran, desfluran) dan gas dinitrogen oksida (N₂O).

Penelitian menunjukkan bahwa, agen anestesi inhalasi berperan dalam peningkatan agregasi A β , atau mencegah transmisi kolinergik yang berpotensi menjadi mediator POCD.^{2,12} Akan tetapi, masih belum banyak yang meneliti efek penggunaan agen anestesi inhalasi terhadap kondisi kognitif pascaoperasi.¹³

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kadoi dkk,¹⁴ penggunaan sevofluran tidak berhubungan dengan kejadian POCD. Akan tetapi hasil penelitian yang dilakukan oleh Yong dkk,¹⁵ menunjukkan bahwa insidensi POCD lebih tinggi pada pasien-pasien yang menjalani operasi menggunakan sevofluran dibandingkan dengan propofol. Hasil dari penelitian yang dilakukan oleh Bin dkk,¹⁶ menunjukkan bahwa isofluran menimbulkan POCD pada beberapa pasien pascaoperasi, akan tetapi tidak untuk kelompok yang menggunakan *desflurane*.

Dengan masih adanya perbedaan pendapat mengenai efek agen inhalasi terhadap POCD dan masih minimnya penelitian yang membandingkan agen inhalasi sevofluran dan isofluran terhadap POCD, perlu dilakukan penelitian 1 lebih 1 anjutan untuk mengetahui perbedaan pengaruh penggunaan sevofluran dan isofluran terhadap kondisi POCD pascaoperasi.

METODE

Penelitian ini menggunakan teknik *randomized clinical trial*. Penelitian ini dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok 1 adalah kelompok sevofluran, kelompok 2 adalah kelompok isofluran. Setelah dilakukan perhitungan jumlah dengan formula rumus penelitian analitik dengan skala data numerik tidak berpasangan, didapatkan 10 sampel yang diperlukan tiap kelompok.

Sampel penelitian ini dilakukan di ruang perawatan serta ruang operasi bedah sentral RSUP Dr. Kariadi Semarang antara bulan Oktober hingga November 2019. Dengan menetapkan kriteria inklusi adalah pasien yang akan dilakukan operasi laparotomi salpingo ooforektomi dengan anestesi umum, usia 18-55 tahun, *body mass index* (BMI) 18,5-30 kg/m², tidak terdapat riwayat penyakit hipertensi, kencing manis, stroke, dan asma bronkiale. Sedangkan untuk kriteria eksklusi adalah penggunaan ventilator pascaoperasi dan penggunaan obat-obatan sedasi pascaoperasi. Sehingga didapatkan sampel *eligibel* yang ditargetkan sebanyak 10 orang tiap kelompok.

Subjek dipilih sesuai kriteria inklusi dan eksklusi yang akan menjalani operasi laparotomi salpingo ooforektomi elektif sehari sebelumnya. Subjek diberikan penjelasan *informed consent* mengenai penelitian dan prosedur penelitian yang akan dilakukan. Sehari sebelum operasi dilakukan wawancara menggunakan kuesioner *montreal cognitive assessment indonesia* (MOCA-INA) untuk menilai tingkat kognisi modal subjek. Untuk persiapan operasi, subjek dipuasakan 6 jam sebelumnya. Sebelum induksi, subjek dipasang kateter epidural yang digunakan untuk memasukkan bupivakain isobarik 0,25% sebagai analgetik rumatan durante operasi dan

bupivakain isobarik 0,125% sebagai analgetik pascaoperasi. Induksi anestesi menggunakan propofol (2-2,5 mg/kgBB), pelumpuh otot *rocuronium* (0,6-0,8 mg/kgBB) dan analgetik fentanyl (2 mcg/kgBB) serta ketorolak 30 mg intravena. Setelah tertidur, dilakukan intubasi endotrakeal. Pemeliharaan selama operasi menggunakan agen anestesi inhalasi serta oksigen dan udara dengan perbandingan 50:50. Untuk kelompok 1, pemeliharaan sedasi menggunakan agen inhalasi sevofluran 1 *mean alveolar concentration* (MAC) (2 vol%) sedangkan pada kelompok 2 menggunakan isofluran 1 MAC (1,2 vol%). *Setting* ventilator pada subjek volume tidal: 6-8 ml/kgBB. Laju napas: 12-14 x/menit. I: E rasio 1:2, FiO₂: 50%, PEEP: 4 cmH₂O. Setelah operasi selesai dilakukan ekstubasi, dan di ruang pemulihan sampai subjek sadar penuh. Untuk analgetik pascaoperasi, diberikan bupivakain isobarik 0,125% jalan 4 ml/jam melalui kateter epidural dan ketorolak 30 mg/8 jam intravena. Tiga hari pascaoperasi, kedua kelompok dilakukan wawancara kembali untuk menilai tingkat kognisi menggunakan kuesioner MOCA-INA. Dilakukan penghitungan selisih perubahan nilai kognitif sebelum dan sesudah operasi masing-masing responden untuk menilai kejadian POCD.

Variabel bebas pada penelitian ini adalah pemberian agen anestesi inhalasi sevofluran dan isofluran sebagai agen maintenance sedasi saat operasi dengan skala nominal. Variabel tergantung dari penelitian ini adalah perubahan nilai

kognisi sebelum operasi dan tiga hari setelah operasi berdasarkan tes MOCA-INA dengan skal numerik.

Definisi operasional penggunaan agen anestesi inhalasi sevofluran adalah penggunaan agen anestesi inhalasi sevofluran 1 MAC selama durasi operasi berlangsung. Definisi operasional penggunaan agen anestesi inhalasi isofluran adalah penggunaan agen inhalasi isofluran 1 MAC selama durasi operasi berlangsung. Definisi operasional perubahan nilai kognitif adalah pengukuran nilai kognitif pasien sebelum dan tiga hari setelah operasi dengan menggunakan kuesioner MOCA-INA. Definisi operasional kejadian POCD adalah adanya penurunan nilai kognitif pascaoperasi sebesar lebih dari 20% dibandingkan nilai kognitif sebelum operasi.

HASIL

Sebanyak 20 sampel telah berhasil menjalani prosedur penelitian dan tidak ada sampel yang mengalami *drop out*. Tabel 1 memperlihatkan data dasar subjek. Hasil uji normalitas dengan Saphiro-Wilk didapatkan data umur dan *body mass index* (BMI) terdistribusi normal, maka dilanjutkan dengan uji t independen. Umur rerata kelompok 1 adalah $35,60 \pm 9,59$ tahun dan kelompok 2 yaitu $21,96 \pm 2,69$ tahun dengan uji t independen secara statistik tidak ada perbedaan yang bermakna ($p=0,791$). BMI rerata pada kelompok 1 adalah $21,96 \pm 2,69$ kg/m² dan kelompok 2 $22,73 \pm 2,16$ kg/m² dengan uji t independen secara statistik tidak ada perbedaan bermakna ($p=0,490$).

Tabel 1. Karakteristik Subjek Penelitian

Variabel	Agen Inhalasi		P
	sevofluran	isofluran	
Umur	35,60 ± 9,59	36,90 ± 11,94	0,791 [§]
BMI	21,96 ± 2,69	22,73 ± 2,16	0,490 [§]

Keterangan: Data umur dan BMI ditampilkan dengan nilai rerata ± SD; § Independent t

Dari 20 subjek yang telah menjalani penelitian, 7 dari 10 subjek dari kelompok sevofluran mengalami penurunan fungsi kognitif pascaoperasi, sedangkan pada kelompok isofluran, 7 dari 10 subjek mengalami penurunan fungsi kognisi dibandingkan dengan hasil pemeriksaan fungsi kognisi sebelum operasi berdasarkan pemeriksaan menggunakan kuesioner MOCA-INA. Akan tetapi, dari keseluruhan subjek penelitian, tidak ada yang mengalami kondisi POCD yang ditandai dengan penurunan nilai kognitif pascaoperasi sebesar lebih dari 20% nilai

kognitif sebelum operasi. Tabel 2 menampilkan hasil uji *Saphiro-Wilk* deskriptif dan normalitas perubahan nilai kognitif (%). Dikarenakan oleh hasil yang tidak normal pada kelompok isofluran, maka dilakukan uji *Mann Whitney* pada perbandingan perubahan nilai kognitif berdasarkan agen inhalasi (Tabel 3). Berdasarkan uji *Mann Whitney*, tidak ada perbedaan bermakna antara perubahan nilai kognitif pada kelompok yang menggunakan sevofluran dengan kelompok yang menggunakan isofluran ($p > 0,05$).

Tabel 2. Deskriptif dan normalitas perubahan nilai kognitif (%)

Inhalasi	Mean ± SD	Median (min – max)	p _i
sevofluran	-3,18 ± 2,49	-3,6 (-8,1 – 0)	0,169*
isofluran	-2,96 ± 2,34	-3,7 (-7,4 – 0)	0,021

Keterangan: * Normal ($p > 0,05$); ⁱ Shapiro-wilk

Tabel 3. Perbedaan perubahan nilai kognitif berdasarkan agen inhalasi

Inhalasi	Mean ± SD	p _‡
sevofluran	-3,18 ± 2,49	0,908
isofluran	-2,96 ± 2,34	

Keterangan: * Signifikan ($p < 0,05$); ‡ *Mann whitney*

PEMBAHASAN

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) merupakan penurunan kemampuan kognitif seseorang pascaoperasi yang dapat disebabkan oleh banyak faktor.¹ Salah satu yang diduga menjadi faktor terjadinya POCD adalah penggunaan agen-agen anestesi inhalasi yang di antaranya adalah sevofluran dan isofluran yang berperan dalam

peningkatan agregasi A β atau mencegah transmisi koinerjik yang berpotensi menjadi mediator POCD.^{2,12} Kondisi penurunan fungsi kognitif pada seorang pasien berhubungan erat dengan kesehatan pasien, lama perawatan, t tingkat morbiditas, mortalitas, keterlambatan penyembuhan, dan penurunan kualitas hidup.^{7,8,9}

POCD bukan merupakan diagnosis psikiatri formal dan hanya dianggap sebagai gangguan neurokognitif ringan.¹⁷ Oleh sebab itu, diagnosis POCD dapat ditegakkan menggunakan beberapa instrumen *screening* untuk mengetahui disfungsi kognitif ringan, di antaranya adalah *montreal cognitive assessment* versi Indonesia (MoCA-INA).¹⁸

MoCA-INA merupakan sebuah instrumen yang didesain untuk mengetahui disfungsi kognitif ringan. Instrumen ini memiliki angka sensitifitas dan spesifisitas lebih tinggi untuk mendeteksi disfungsi kognitif ringan yang diantaranya adalah POCD, dibandingkan dengan instrumen lain yang serupa.¹⁸

Sebanyak 20 pasien ginekologi onkologi di RSUP Dr. Kariadi Semarang yang menjalani operasi laparotomi salpingo ooforektomi masuk ke dalam kriteria inklusi dalam sampel penelitian yang dibagi ke dalam (dua) kelompok perlakuan yaitu kelompok 1 (sevofluran) dan kelompok 2 (isofluran). Pada penelitian ini dilakukan pencatatan skor MOCA-INA satu hari sebelum dan tiga hari sesudah operasi.

Pada penelitian ini, kejadian POCD dinilai dari selisih skor MOCA-INA sehari sebelum dan tiga hari sesudah operasi. Kejadian POCD ditentukan berdasarkan penurunan nilai kognitif pascaoperasi sebesar lebih dari 20% dibandingkan dengan nilai kognitif sebelum operasi.

Pada penelitian kami, tidak terdapat subjek yang mengalami POCD tiga hari pascaoperasi, baik pada kelompok sevofluran maupun isofluran. Dari hasil penelitian kami juga menunjukkan bahwa 7 dari 10 subjek baik dari

kelompok sevofluran maupun isofluran, mengalami penurunan nilai kognitif. Meskipun begitu, penurunan nilai kognitif tersebut tidak ada yang mencapai 20%, dengan nilai penurunan kognitif tertinggi adalah 8,1% pada kelompok sevofluran dan 7,4% pada kelompok isofluran. Hal ini tidak sejalan dengan survei yang dilakukan oleh Monk, dkk yang dilakukan pada tahun 2008 menyatakan bahwa angka kejadian POCD pada pasien kelompok usia 18-39 tahun sebesar 36,6% dan 30,4% pada kelompok usia 40-59 tahun.¹⁹ Hal tersebut mungkin dikarenakan oleh pada penelitian ini, subjek-subjek yang memiliki faktor risiko lain untuk terjadinya POCD (mis. hipertensi, diabetes, obesitas, dll) sudah dieliminasi di awal penelitian, sehingga kemungkinan terjadinya penurunan kemampuan kognitif yang disebabkan oleh faktor-faktor selain penggunaan agen inhalasi dapat disingkirkan, serta keterbatasan jumlah subjek penelitian dibandingkan dengan penelitian tersebut. Sedangkan pada penelitian yang dilakukan oleh Monk, dkk tidak merinci faktor risiko POCD lain (mis. hipertensi, diabetes, obesitas, dll) yang mungkin terdapat pada subjek penelitian.

Dari hasil penelitian, didapatkan juga bahwa tidak ada perubahan nilai kognitif yang bermakna antara satu hari sebelum dan tiga hari setelah operasi, baik pada kelompok sevofluran maupun isofluran. Hal ini mungkin disebabkan penggunaan agen inhalasi sebagai faktor tunggal risiko terjadinya penurunan fungsi kognitif pada penelitian, yang bekerja dengan cara meningkatkan agregasi A β , atau mencegah transmisi kolinergik, tidak dapat berperan banyak dalam menginisiasi penurunan fungsi kognitif, dimana pada penelitian ini, faktor risiko lain sudah dieliminasi di awal penelitian.^{2,12} Pada penelitian-penelitian

lain yang meneliti tentang kejadian POCD, umumnya subjek merupakan kelompok risiko tinggi terjadinya POCD (mis. geriatri, hipertensi, dll). Keterbatasan pada penelitian ini adalah faktor kondisi hemodinamik saat operasi yang mungkin dapat mempengaruhi kemampuan kondisi kognitif pasca operasi tidak dinilai. Hal tersebut dapat menjadi acuan sebagai dasar untuk penelitian selanjutnya.

KESIMPULAN

Pengaruh penggunaan sevofluran dan isofluran terhadap kejadian POCD pada pasien yang menjalani operasi laparotomi salpingo ooforektomi berbeda tak bermakna. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai hubungan penggunaan agen anestesi inhalasi terhadap kejadian POCD dengan menggunakan jumlah sampel yang lebih besar.

DAFTAR PUSTAKA

1. Silbert BS, Evered LA, Scott DA. *Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. Br J Anaesth.* 2014;113(5): 784-91
2. Nesaratnam A, Nesaratnam N, Agius M. *Cognitive impairment following use of anaesthetic agents: A review of the literature, and implications for future practice. In: Psechiatra Da- nubina.* 2014;26(1): 53-5
3. Szokol J. *Postoperative cognitive dysfunction. Revista Mexicana de Anestesiologia,* 2010;33(1): 249-53
4. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. *Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. Clin Interv Aging.* 2018;13: 2267-73
5. Phillips-Bute B, Mathew JP, Blumenthal JA, et al. *Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass Graft (CABG) surgery. Psechosom Med.* 2006;68: 369-75
6. Bryson GL, Wyand A. *Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. Can J Anesth.* 2006;53(7): 669-77
7. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. *Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary artery bypass surgery. N Engl J Med.* 2001;344(6): 395-402
8. Shoair OA, Grasso MP, Lahaye LA, Daniel R, Biddle CJ, Slattum PW. *Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major non-cardiac surgery: A prospective study. J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(1): 30
9. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. *Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly IS- POCD1 study. ISPOCD investigators. International study of Post-Operative Cognitive dysfunction. Lancet.* 1998; 351(9106): 857-61
10. Bekker AY, Weeks EJ. *Cognitive function after anaesthesia in the elderly. Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2003;17(2): 259-72
11. Geng YJ, Wu QH, Zhang RQ. *Effect of propofol, sevoflurane, and isoflurane on postoperative cognitive dysfunction following laparoscopic cholecystectomy in elderly patients: A randomized controlled trial. J Clin Anesth.* 2017; 38: 165-171
12. Hellström-Lindh E. *Modulation of β -amyloid precursor protein processing and tau phosphorylation of acetylcholine receptors.*

- European Journal of pharmacology*. 2000;393: 255–63
13. Kanbak M, Saricaoglu F, Akinci SB, Oc B, Balci H, Çelebioglu B, et al. *The effects of isoflurane, sevoflurane, and desflurane anesthesia on neurocognitive outcome after cardiac surgery: A pilot study*. Heart Surg Forum. 2007;10(1): E36-41
 14. Kadoi Y, Goto F. *Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery*. J Anaesth. 2007;21(3): 330-5
 15. Qiao Y, Feng H, Zhao T, Yan H, Zhang H, Zhao X. *Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation*. BMC Anesthesiol. 2015;15 (1) :154
 16. Zhang B, Tian M, Zhen Y, Yue Y, Sherman J, Zheng H, et al. *The effects of isoflurane and desflurane on cognitive function in humans*. Anesth Analg. 2012;114(2): 410-5.
 17. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, Terrando N, Ponnusamy V, Cohen HJ, et al. *Postoperative cognitive dysfunction: minding the gaps in our knowledge of a common postoperative complication in the elderly*. Anesthesiology Clinics. 2015;33(3): 517-50
 18. Rambe AS, Fitri FI. *Correlation between the montreal cognitive assessment-indonesian version (Moca- INA) and the mini-mental state examination (MMSE) in elderly*. Open Access Maced J Med Sci. 2017; 5(7): 915-9
 19. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, dkk.: *Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery*. Anesthesiology. 2008; 108: 18– 30