

Efek Penggunaan Propofol terhadap Kejadian Disfungsi Kognitif Pasca Operasi pada Pasien Lanjut Usia: Sebuah Telaah Sistematis

Riyadh Firdaus^{*)}, Aida Rosita Tantri^{*)}, Daffa Abhista Wicaksana^{**)}, Sandy Theresia^{*)}, Vircha Anakotta^{*)}

^{*)}Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia – RSUPN Cipto Mangunkusumo, Jakarta, ^{**)}Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

Abstrak

Latar Belakang dan Tujuan: Disfungsi kognitif pascaoperasi/*Postoperative Cognitive Dysfunction* (POCD) umum terjadi pada pasien usia lanjut setelah operasi. Propofol merupakan salah satu agen anestesi yang sering digunakan, namun keterkaitannya dengan kejadian POCD. Telaah sistematis ini bertujuan mengetahui efek anestesi propofol terhadap POCD pada pasien lanjut usia.

Subjek dan Metode: Penelusuran literatur melalui database PubMed, Cochrane, dan ScienceDirect untuk mengidentifikasi semua uji acak yang membandingkan tingkat kejadian POCD pada pasien lanjut usia ≥ 55 tahun yang menerima agen anestesi propofol dengan agen anestesi lainnya dan dipublikasikan dalam Bahasa Inggris. Artikel sekunder yang bukan merupakan jurnal dan artikel penelitian akan dieksklusi. Cochrane Risk of Bias digunakan untuk menilai potensi bias.

Hasil: Kami mengidentifikasi 3 uji acak dengan total 478 pasien yang menjalani pembedahan. 478 pasien yang menjalani operasi non-kardiak. 212 subjek mendapatkan intervensi propofol, 266 mendapat intervensi agen anestesi lain seperti dexmedetomidine, midazolam, atau sevoflurane. Mayoritas membahas perbandingan propofol dan agen anestesi lain terhadap kejadian POCD pada bedah non-kardiak

Simpulan: Propofol dan agen anestesi lain seperti dexmedetomidine, midazolam, dan sevoflurane tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan terhadap insidensi POCD pada pasien lanjut usia. Namun, propofol terbukti memiliki insidensi POCD jangka pendek yang lebih rendah dibandingkan dengan agen anestesi lain.

Kata kunci: *Postoperative Cognitive Dysfunction* (POCD), propofol, dan lanjut usia

JNI 2022; 11 (3):144-51

Effects of Propofol Use on the Incidence of Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients: A Systematic Study

Abstract

Background and Objective: and Objective: Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is common in elderly patients after surgery where the use of anesthetic agents is one of the risk factors. Propofol is one of the commonly used anesthetic agents, but its association with the incidence of POCD is still unclear. This systematic study aims to determine the anesthetic effect of propofol on POCD in elderly patients.

Subject and Method: A literature search was conducted through the PubMed, Cochrane, and ScienceDirect databases to identify all randomized trials comparing the incidence of POCD in elderly patients 55 years of age receiving the anesthetic propofol with other anesthetic agents and published in English. Secondary articles that are not journals and research articles will be excluded. The Cochrane Risk of Bias was used to assess potential bias.

Results: We identified 3 randomized trials with a total of 478 patients undergoing surgery. 478 patients who underwent non-cardiac surgery. 212 subjects received propofol intervention, 266 received other anesthetic agents such as dexmedetomidine, midazolam, or sevoflurane. Subjects ranged from 80 patients to 234 patients. The majority discussed the comparison of propofol and other anesthetic agents on the incidence of POCD in non-cardiac surgeries such as hip or knee arthroplasty, surgical resection of thoracic, gastrointestinal, gynecological, and hepatobiliary tumors.

Conclusion: Propofol and other anesthetic agents such as dexmedetomidine, midazolam, and sevoflurane did not show a significant difference in the incidence of POCD in elderly patients. However, propofol has been shown to have a lower incidence of short-term POCD compared to other anesthetic agents

Key words: Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD), propofol, and the elderly

JNI 2022; 11 (3):144-51

I. Pendahuluan

Disfungsi kognitif pascaoperasi/*Postoperative Cognitive Dysfunction* (POCD) adalah gangguan halus berupa penurunan proses berpikir, yang mungkin mempengaruhi domain kognisi yang terisolasi, seperti memori verbal, memori visual, pemahaman bahasa, abstraksi visuospasial, perhatian, atau konsentrasi dalam serangkaian tes neuropsikologis sebelum dan sesudah operasi.¹ POCD merupakan komplikasi pasca operasi yang umum pada pasien usia lanjut, dengan insiden 25–40%, 10% dan 1% pada 1 minggu, 3 bulan, dan 1 tahun setelah operasi.²

Penilaian POCD menggunakan sejumlah tes kognitif yang diberikan sebelum dan sesudah operasi dan ditentukan batas untuk penurunan signifikan pada jumlah tes minimum. POCD ditegakkan ketika pasien tidak dapat kembali ke kognisi dasar seperti yang telah ditentukan oleh serangkaian nilai tes neuropsikologis.² POCD memiliki dampak sosial dan ekonomi yang luas dimana penurunan kognitif dikaitkan dengan hilangnya kemandirian, penurunan kualitas hidup, hingga kematian.³ POCD juga mengganggu kepatuhan pengobatan pasca operasi dan mengganggu prognosis pasien. Pasien lanjut usia, khususnya, rentan terhadap gangguan memori dan jenis gangguan kognitif lainnya setelah operasi bedah.³ Faktor risiko utama POCD meliputi operasi invasif besar, durasi anestesi, usia lanjut, riwayat alkoholisme, penggunaan obat antikolinergik, dan faktor perioperatif lainnya.

Salah satu faktor perioperatif yang mempengaruhi adalah pemilihan agen anestesi yang digunakan.⁴ Studi lebih lanjut menunjukkan bahwa isoflurane dapat mengaktifasi jalur IL-1 β dan menyebabkan kerusakan sel hipokampus, yang dapat menyebabkan gangguan kognitif terkait.⁵ Penelitian pada hewan menunjukkan bahwa anestesi inhalasi dengan sevofluran atau isofluran dapat menginduksi disfungsi kognitif pada tikus tua, tidak demikian dengan propofol;⁶⁻⁸ namun, dalam model bedah tikus usia tua, fungsi kognitif setelah anestesi inhalasi tidak berbeda dengan setelah anestesi propofol.⁹ Sebuah meta-analisis

baru-baru ini menunjukkan bahwa kejadian POCD lebih rendah pada pasien usia lanjut yang menjalani operasi pembedahan setelah anestesi propofol daripada setelah anestesi dengan agen lain¹⁰, tetapi tingkat buktinya rendah karena hanya beberapa artikel yang dimasukkan, dan titik waktu dari POCD yang dilaporkan dalam uji coba ini tidak konsisten. Prosedur pembedahan menyebabkan peradangan perifer, meningkatkan permeabilitas sawar darah-otak, dan menyebabkan peradangan saraf, yang berkontribusi pada perkembangan POCD.¹¹ Beberapa studi klinis telah melaporkan dampak anestesi inhalasi dan propofol pada peradangan sistemik pasca operasi atau peradangan saraf pada pasien bedah pembedahan lanjut usia.¹² Belum diketahui apakah efek anestesi umum pada peradangan pasca operasi konsisten dengan efek pada POCD dan kebutuhan tingkat kognitif pasca operasi.

II. Subjek dan Metode

Telaah sistematis ini dilakukan dengan mengacu pada *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions* dan disusun sesuai dengan alur penapisan *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis* (PRISMA). Semua kriteria artikel, kata kunci pencarian, dan item data telah ditentukan sebelumnya.

Kriteria Eligibilitas

Semua artikel uji randomisasi acak yang membandingkan efek propofol dengan agen anestesi lain terhadap kejadian POCD pada pasien usia lanjut diskriminasi melalui kriteria artikel. Kriteria inklusi yang digunakan, antara lain: (1) Populasi lanjut usia usia ≥ 55 tahun; (2) Desain penelitian uji randomisasi acak/*Randomized Control Trial* (RCT); (3) Keluaran berupa kejadian *Post-Operative Cognitive Dysfunction* (POCD); (4) Studi terapeutik. Kriteria eksklusi yang ditetapkan adalah: (1) Artikel yang bukan merupakan jurnal dan *research article* (misalnya editorial, perspektif dan surat untuk editor, berupa tinjauan pustaka, telaah sistematis dan meta-analisis); (2) Artikel yang dipublikasikan selain dalam bahasa Inggris.

Strategi Pencarian

Penelusuran literatur melalui beberapa database antara lain PubMed, Cochrane, dan ScienceDirect. Tabel 1 mencantumkan istilah pencarian yang digunakan sebagai strategi pencarian. Pencarian dilakukan dengan menggunakan kata kunci yang

dari intervensi yang dimaksudkan, data luaran yang hilang, pengukuran hasil, dan pemilihan hasil yang dilaporkan. Risiko bias dinilai oleh dua peninjau, dan jika ada ketidaksetujuan akan diselesaikan dengan konsensus.

Tabel 1. Kata Kunci yang digunakan pada masing-masing database

Database	Kata Kunci	Hasil Pencarian
PubMed	((((POCD) OR (Post-Operative Cognitive Dysfunction)) AND ((propofol[MeSH Terms]) OR (propofol[Title/Abstract])) AND ((elderly[Title/Abstract]) OR (older[Title/Abstract])))	3
Cochrane	MeSH descriptor: [Propofol] explore all tress AND MeSH descriptor: [Elderly] explore all tress AND ((Post-Operative Cognitive Dysfunction) OR (POCD))	13
Science Direct	("POCD" OR " Post-Operative Cognitive Dysfunction ") AND "Propofol" AND "Elderly")	579

disusun dengan operator *boolean* "AND" dan "OR", yang disesuaikan dengan format pencarian setiap database.

Proses Seleksi

Hasil pencarian diunggah ke perangkat lunak Mendeley (Mendeley-Desktop-1.19.8-OSX-Universal). Duplikat diidentifikasi melalui Mendeley kemudian disingkirkan. Judul dan abstrak dipilah oleh 2 orang peninjau secara independent dilanjutkan pemilahan artikel penuh apakah memenuhi syarat atau tidak. Perselisihan pendapat antar dua peninjau diselesaikan oleh peninjau ketiga.

Ekstraksi Data

Informasi yang diekstraksi dari literatur yang didapatkan adalah penulis dan tahun publikasi, desain penelitian, jumlah subjek, agen anestesi yang digunakan, dan luaran primer (insidensi POCD).

Risiko Bias

Kualitas masing-masing studi dianalisis menggunakan *Risk of Bias tool for randomized trials* (RoB2). Penilaian meliputi 5 domain yaitu bias yang timbul dari proses randomisasi, deviasi

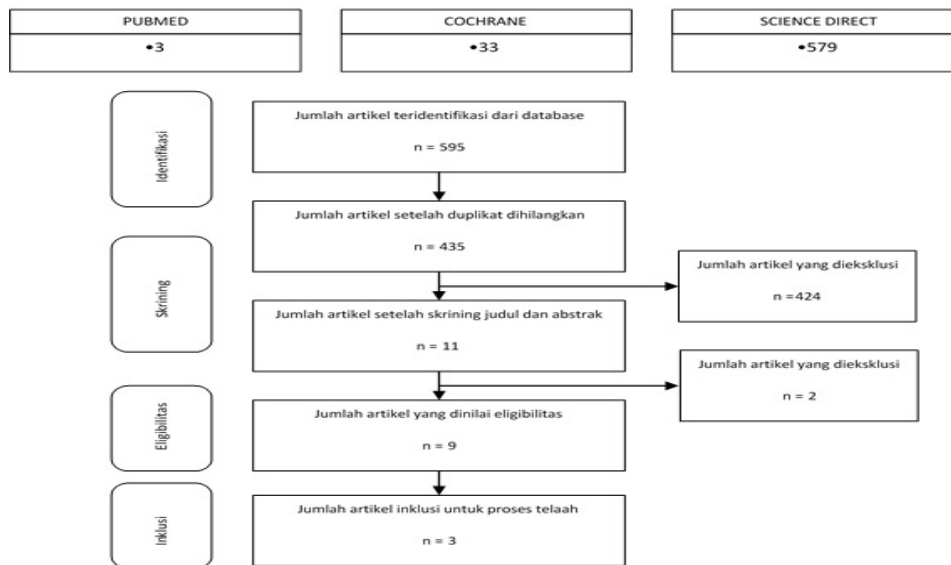
III. Hasil

Pencarian kata kunci pada database Pubmed, Cochrane, dan ScienceDirect menghasilkan 595 artikel. Setelah skrining judul, abstrak, menyaring duplikat, dan menyaring artikel yang memiliki naskah lengkap, didapatkan 3 artikel yang memenuhi kriteria tersebut. Total terdapat 595 artikel yang kami dapatkan dari pencarian artikel bersumber dari database Pubmed, Cochrane, dan ScienceDirect. Gambar 1 menunjukkan hasil diagram PRISMA. Setelah duplikat artikel dihilangkan, terdapat 435 artikel. Dengan skrining judul dan abstrak, kami mengeksklusi 424 artikel karena tidak memenuhi kriteria inklusi. Dari 11 artikel yang terskrining, terdapat 9 artikel yang dipilah berdasarkan kriteria eligibilitas. Hasil akhir yang didapat adalah 3 artikel penelitian. Tiga artikel merupakan studi randomisasi acak sejak tahun 2019 hingga 2020, dengan total pasien sebanyak 478 pasien yang menjalani operasi non-kardiak. 212 subjek mendapatkan intervensi propofol, 266 mendapat intervensi agen anestesi lain seperti dexmedetomidine, midazolam, atau sevoflurane.

Tabel 1. Karakteristik Artikel Penelitian

Karakteristik	n (%)
Negara penelitian	
India	1 (33,3%)
China	2 (66,7%)
Bahasa publikasi	
Inggris	3 (100%)
Pembagian kelompok intervensi	
2	1 (33,3%)
3	2 (66,7%)
Desain	
Grup paralel	3 (100%)
Perbandingan intervensi	
Dexmedetomidine	2 (66,7%)
Midazolam	1 (33,3%)
Sevoflurane	1 (33,3%)

Karakteristik dari artikel penelitian dapat dilihat pada tabel 1. Seluruh studi merupakan uji randomisasi acak, berasal dari 2 negara, yaitu China dengan 2 studi (66,7%) dan hanya 1 studi (33,3%) berasal dari India. Semua studi dipublikasikan dalam bahasa Inggris sesuai dengan kriteria inklusi dan eligibilitas. Jumlah populasi pasien tiap artikel bervariasi dari yang paling sedikit 80 pasien, hingga paling banyak 234 pasien. Mayoritas membahas perbandingan propofol dan agen anestesi lain terhadap kejadian POCD pada bedah non-kardiak seperti operasi *hip* atau *knee arthroplasty*, operasi reseksi tumor toraks, gastrointestinal, ginekologi, dan hepatobilier. Penilaian risiko bias pada masing-masing 5 domain dan risiko bias keseluruhan dapat dilihat pada gambar 2. Secara keseluruhan, artikel yang digunakan memiliki risiko bias rendah.



Gambar 1. Diagram Alir PRISMA dalam Pemilihan Artikel

Unique ID	Study ID	Experimental	Comparator	Outcome	Weight	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	
RCT1	Chawdhary et al. 2019	Propofol	Dexmedetomidine	NA	1	+	+	+	+	+	+	Low risk
RCT2	Li et al. 2019	Propofol	Dexmedetomidine, midazolam	NA	1	+	+	+	+	+	+	Some concerns
RCT3	Guo et al. 2019	Propofol	Sevoflurane	NA	1	+	+	+	+	+	+	High risk

Gambar 2. Analisis Risiko Bias

Tabel 2. Hasil Luaran Studi Inklusi

Penulis	Desain	Jenis operasi	Subjek	Intervensi	Tes neuropsikologi	Luaran
Chawdhary A, et al. (2020)	RCT	Operasi elektif non-kardiak.	80 (usia \geq 55 tahun)	Grup dexmedetomidine (40 pasien) , grup propofol (40 pasien).	MMSE, VVLT, DSST, Trail making test, Stroop colour word test.	POCD pada hari ketiga pasca-operasi: dexmedetomidine 32,5%; propofol 22.5% (p=0,31).
						POCD pada hari ketujuh pasca-operasi: dexmedetomidine 20%; propofol 27,5% (p=0,43).
Li W, et al. (2019)	RCT	<i>Hip atau knee arthroplasty.</i>	164 pasien (usia \geq 65 tahun)	Dexmedetomidine (55 pasien), midazolam (54 pasien), dan propofol (55 pasien)	MoCA, Stroop colour word test, Digit span test, Digit symbol test, Associative learning and memory test	POCD pada 7 hari pasca operasi: propofol 18,2%, dexmedetomidine 40%, midazolam 51,9% (p=0,012 antara dex vs pro; p<0,001 antara pro vs mid).
						POCD 1 tahun pasca operasi: propofol 14%, dexmedetomidine 10,6%, midazolam 14,9% (p=0,631 antara dex vs pro; p=0,536 antara pro vs mid).
Guo L, et al. (2020)	RCT	reseksi tumor toraks, gastrointestinal, ginekologi, dan hepatobilier.	234 pasien (usia 65-86 tahun)	Sevoflurane (117 pasien), propofol (117 pasien)	MMSE, <i>Beck Depression Inventory, State Trait Anxiety Inventory, Verbal learning test, Concept shifting task, Stroop colour word test, letter digit coding</i>	POCD pada 7 hari pasca operasi: sevoflurane 29,1%, propofol 27,3% (p=0,764; OR 1,094). POCD 3 bulan pasca operasi: sevoflurane 11,3%, propofol sebesar 9,2% (p=0,604; OR 1,264).

IV. Pembahasan

POCD umum terjadi setelah anestesi umum dan prosedur bedah besar dan ditandai dengan kesulitan mengingat, penurunan kinerja intelektual, ketidakmampuan untuk menyelesaikan tugas, kesulitan berkonsentrasi, gangguan pemahaman bahasa, dan masalah integrasi sosial. Durasi POCD bervariasi dan dapat bersifat sementara, persisten atau permanen.¹³ Sebuah penelitian mendapatkan kelompok propofol memiliki insidensi POCD yang lebih rendah dan tidak signifikan pada hari ketiga (22,5% vs 32,5%; $p=0,31$) dan kelompok dexmedetomidine menunjukkan penurunan kejadian POCD pada hari ketujuh (27,5% vs 20%; $p=0,43$).¹⁴ Secara keseluruhan, pasien pada kedua kelompok tidak mengembangkan POCD yang signifikan sampai hari ketujuh pasca operasi. Namun yang menjadi catatan adalah terdapat peningkatan insidensi kejadian POCD pada hari ketujuh dibandingkan dengan hari ketiga pada kelompok propofol. Penelitian lain melaporkan hasil yang lebih bermakna dimana insidensi POCD pada 7 hari pasca operasi pada kelompok propofol lebih rendah secara signifikan daripada kelompok dexmedetomidine dan midazolam (18,2% vs 40% vs 51,9%; $p=0,012$; $p<0,001$).¹ Ketika pasien diuji ulang 1 tahun pasca operasi, kejadian POCD tidak berbeda secara signifikan di antara 3 kelompok tersebut (14% vs 10,6% vs 14,9%; $p=0,631$; $p=0,536$). Sebuah penelitian lain juga menemukan pada 7 hari pasca operasi tidak ada perbedaan yang signifikan dalam kejadian POCD antara pasien yang menerima anestesi sevoflurane atau propofol (29,1% vs 27,3%; $p=0,764$).¹⁵ Lalu 3 bulan setelahnya, juga tidak didapat perbedaan yang berarti pada kejadian POCD diantara 2 kelompok tersebut (11,3% vs 9,2%; $p=0,604$). Dari penjelasan hasil ketiga RCT yang telah ditelaah, propofol dan agen anestesi lain seperti dexmedetomidine, midazolam, dan sevoflurane tidak memberikan perbedaan yang signifikan terhadap insidensi POCD pada pasien lanjut usia. Namun, propofol hampir selalu menunjukkan hasil persentase insidensi yang lebih kecil dibandingkan agen anestesi lainnya.

Propofol memiliki efek protektif dengan mengaktifkan reseptor GABA, memodulasi sistem neurotransmitter eksitatorik asam amino, dan melindungi sel-sel otak terhadap stres oksidatif. Selain itu, kadar IL-6 dan TNF- α yang sangat tinggi berkaitan erat dengan POCD. Propofol telah dilaporkan menghambat aktivasi dan pelepasan astrosit IL-6 dan TNF- α di sistem saraf pusat.¹⁶ POCD mungkin terkait dengan banyak faktor risiko, seperti ketidakseimbangan homeostasis kalsium, peradangan sistemik dan saraf dari trauma bedah, dan kerusakan neurodegenerasi endogen, di mana peran peradangan sangat penting. Pembedahan menyebabkan kerusakan jaringan perifer, dan kemudian *damage-associated molecular patterns* (DAMPs) dilepaskan dan berikatan dengan *pattern recognition receptors* (PRR), yang dapat mengaktifkan NF- κ B, mendorong sintesis dan pelepasan TNF- α dan IL-6 dari makrofag, dan meningkatkan permeabilitas sawar darah otak, yang akhirnya menyebabkan peradangan saraf.¹⁷ Dampak agen anestesi umum pada peradangan sistemik dan peradangan saraf sangat rumit. Dalam percobaan pada hewan, propofol tidak menyebabkan peradangan saraf atau disfungsi kognitif, sedangkan sevoflurane atau midazolam dapat secara langsung menyebabkan peradangan saraf dan gangguan kognitif.¹⁸ Sedangkan pada dexmedetomidine, yang merupakan agonis reseptor adrenergik alfa-2 yang sangat selektif, terkenal karena efek sedatif dan analgesiknya selama periode perioperatif dan dalam perawatan kritis. Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa studi klinis Cina telah mengeksplorasi efek pencegahan dexmedetomidine pada POCD pada periode perioperatif,^{19,20} dan hasilnya menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kejadian POCD. Hal ini sejalan dengan propofol yang memiliki insidensi POCD yang lebih rendah dibandingkan dengan agen anestesi lain seperti yang disampaikan di ketiga penelitian yang telah ditelaah, terutama kejadian jangka pendek POCD. Terdapat beberapa keterbatasan dalam telaah sistematis ini, antara lain, studi yang digunakan merupakan uji acak dengan jumlah sampel relatif kecil, dosis agen anestesi dan rute pemberian yang digunakan dalam beberapa studi juga berbeda dan berpotensi menimbulkan perbedaan hasil secara klinis. Tidak adanya kriteria formal

praoperasi maupun pasca operasi untuk evaluasi dan diagnosis POCD juga dapat menimbulkan bias. Selain itu, kebanyakan penelitian yang telah disebutkan di atas merupakan penelitian yang dilakukan pada pasien yang menjalani pembedahan non-kardiak, dan temuan-temuan tersebut tidak dapat diterapkan pada pasien yang menjalani pembedahan kardiak.

V. Simpulan

Kriteria formal pemeriksaan neuropsikiatri praoperasi maupun pascaoperasi perlu ditegaskan untuk evaluasi dan diagnosis POCD. Pada ketiga RCT yang telah ditelaah, propofol dan agen anestesi lain seperti dexmedetomidine, midazolam, dan sevoflurane tidak didapatkan perbedaan yang signifikan terhadap insidensi POCD pada pasien lanjut usia. Namun, jika kejadian POCD dalam jangka pendek, mayoritas penelitian membuktikan propofol memiliki insidensi POCD yang lebih rendah dibandingkan dengan agen anestesi lain.

Daftar Pustaka

1. Li WX, Luo RY, Chen C, Li X, Ao JS, Liu Y, et al. Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chin Med J (Engl)*. 2019;132(4):437–45.
2. Evered LA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction and noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2018;127(2):496–505.
3. Hua M, Min J. Postoperative cognitive dysfunction and the protective effects of enriched environment: a systematic review. *Neurodegener Dis*. 2020;20(4):113–22.
4. Wang W, Wang Y, Wu H, Lei L, Xu S, Shen X, et al. Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. *Med Sci Monit*. 2014;20:1908–12.
5. Lin D, Zuo Z. Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats. *Neuropharmacology*. 2011;61(8):1354–59.
6. 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. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):517–50.
7. Hansen MV. Chronobiology, cognitive function and depressive symptoms in surgical patients. *Dan Med J*. 2014;61(9):B4914.
8. Hu N, Guo D, Wang H, Xie K, Wang C, Li Y, et al. Involvement of the blood-brain barrier opening in cognitive decline in aged rats following orthopedic surgery and high concentration of sevoflurane inhalation. *Brain Res*. 2014;1551:13–24.
9. Zhang J, Tan H, Jiang W, Zuo Z. The choice of general anaesthetics may not affect neuroinflammation and impairment of learning and memory after surgery in rats. *J Neuroimmune Pharmacol*. 2015;10(1):179–89.
10. 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(8):CD012317.
11. Konishi Y, Evered LA, Scott DA, Silbert BS. Postoperative cognitive dysfunction after sevoflurane or propofol general anaesthesia in combination with spinal anaesthesia for hip arthroplasty. *Anaesth Intensive Care*. 2018;46(6):596–600.
12. Qiao Y, Feng H, Zhao T, Yan H, Zhang H, Zhao X. Postoperative cognitive dysfunction after inhalation anaesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and

- systemic inflammation. *BMC Anesthesiol.* 2015;15:154.
13. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 2008;108(1):8–17.
 14. Chawdhary AA, Kulkarni A, Nozari A. Substitution of propofol for dexmedetomidine in the anaesthetic regimen does not ameliorate the post-operative cognitive decline in elderly patients. *Indian J Anaesth.* 2020;64(10):880–6.
 15. Guo L, Lin F, Dai H, Du X, Yu M, Zhang J, et al. Impact of sevoflurane versus propofol anesthesia on post-operative cognitive dysfunction in elderly cancer patients: a double-blinded randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 2020; 26: e919293-1–e919293–12.
 16. Fan W, Zhu X, Wu L, Wu Z, Li D, Huang F, et al. Propofol: an anesthetic possessing neuroprotective effects. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(8):1520–29.
 17. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M, et al. Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol.* 2011;70(6):986–95.
 18. Hudson AE, Hemmings HC Jr. Are anaesthetics toxic to the brain? *Br J Anaesth.* 2011;107(1):30–7.
 19. Guo Y, Sun L, Zhang J, Li Q, Jiang H, Jiang W. Preventive effects of low-dose dexmedetomidine on postoperative cognitive function and recovery quality in elderly oral cancer patients. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(9):16183–16190.
 20. Chen J, Yan J, Han X. Dexmedetomidine may benefit cognitive function after laparoscopic cholecystectomy in elderly patients. *Exp Ther Med.* 2013;5(2):489–94.