

Peran Agen Anestesi Dalam Disfungsi Kognitif Pasca Operasi: *Systematic Literature Review*

Seroja¹, Made Suandika², Febi Septiani³
^{1,2,3} Universitas Harapan Bangsa

Email Penulis: ¹ ojaseroja04@gmail.com, ² madesuandika@uhb.ac.id

Abstrak

Disfungsi kognitif pasca operasi (*Postoperative Cognitive Dysfunction/POCD*) merupakan komplikasi umum, khususnya pada pasien usia lanjut yang menjalani prosedur bedah besar dengan anestesi umum. POCD dapat menyebabkan gangguan memori, konsentrasi, dan orientasi yang berdampak pada peningkatan morbiditas dan mortalitas. Jenis agen anestesi diduga berperan dalam kejadian POCD, namun bukti yang ada masih bervariasi. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengevaluasi peran agen anestesi terhadap kejadian POCD melalui kajian sistematis literatur berbasis bukti. Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* berdasarkan panduan *PRISMA Flow*. Pencarian dilakukan pada artikel penelitian primer berbahasa Inggris dan Indonesia yang diterbitkan antara tahun 2019–2024. Artikel yang relevan dievaluasi kualitasnya menggunakan instrumen *JBICritical Appraisal Tool* dan dianalisis menggunakan pendekatan PICO. Hasil tinjauan menunjukkan bahwa anestesi intravena seperti propofol lebih banyak dikaitkan dengan penurunan risiko POCD dibandingkan anestesi inhalasi seperti sevoflurane atau isoflurane. Propofol memiliki efek perlindungan dengan cara memodulasi neurotransmitter, menekan pelepasan sitokin proinflamasi, serta onset dan pemulihan yang cepat. Kombinasi dengan agen seperti dexmedetomidine dan S-ketamin juga menunjukkan peningkatan kualitas pemulihan dan perlindungan kognitif. Kesimpulan dari literatur ini adalah jenis dan kombinasi agen anestesi memengaruhi kejadian POCD. Propofol dan pendekatan multimodal anestesi menunjukkan potensi dalam menurunkan risiko POCD, terutama pada populasi lansia. Pemilihan agen anestesi perlu dipersonalisasi berdasarkan faktor usia, jenis operasi, dan kondisi pasien.

Kata kunci: POCD, Propofol, Anestesi Umum, Disfungsi Kognitif, Dexmedetomidine, *Systematic Literature Review*

Abstract

Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) is a common complication, particularly in elderly patients undergoing major surgical procedures with general anesthesia. POCD can cause memory, concentration, and orientation disturbances that impact increased morbidity and mortality. The type of anesthetic agent is suspected to play a role in the occurrence of POCD, but the available evidence is still varied. The purpose of this study is to evaluate the role of anesthetic agents on the incidence of POCD through a systematic review of evidence-based literature. This study uses the Systematic Literature Review method based on the PRISMA Flow guidelines. The search was conducted on primary research articles in English and Indonesian published between 2019 and 2024. Relevant articles were evaluated for quality using the JBI Critical Appraisal Tool and analyzed using the PICO approach. The review results indicate that intravenous anesthesia such as propofol is more associated with a reduced risk of POCD compared to inhalational anesthesia such as sevoflurane or isoflurane. Propofol has a protective effect by modulating neurotransmitters, suppressing the release of pro-inflammatory cytokines, and providing rapid onset and recovery. Combination with agents such as dexmedetomidine and S-ketamine also shows improved recovery quality and cognitive protection. The conclusion of this literature review is that the type and combination of anesthetic agents influence the incidence of POCD. Propofol and multimodal anesthetic approaches show potential in reducing the risk of POCD.

particularly in the elderly population. The choice of anesthetic agent needs to be personalized based on age, type of surgery, and patient condition.

Keywords: POCD, Propofol, General Anesthesia, Cognitive Dysfunction, Dexmedetomidine, Systematic Literature Review

1. PENDAHULUAN

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) adalah gangguan kecil dalam proses berpikir yang dapat memengaruhi domain kognisi yang terisolasi, seperti memori verbal, *memory visual*, *understanding language*, *abstraction visual*, fokus, atau konsentrasi (Li et al., 2019). POCD dapat terjadi pada 15-25% pasien yang menjalani operasi (Baskoro et al., 2022). Menurut Zhao et al., (2024) dalam waktu satu minggu setelah operasi kardiovaskular, prevalensi POCD dapat mencapai 40% dan tetap setinggi 17% selama tiga bulan setelah operasi. Selain itu, POCD meningkatkan risiko penyakit Alzheimer dalam jangka panjang.

Disfungsi kognitif pasca operasi merupakan masalah penting yang berhubungan dengan morbiditas dan mortalitas yang lebih tinggi, terutama pada pasien lanjut usia yang telah menjalani prosedur bedah yang signifikan dengan anestesi umum (Guo et al., 2020). Pasien yang lebih tua, khususnya, lebih rentan terhadap gangguan memori dan gangguan kognitif lainnya setelah operasi. Studi yang dilakukan di Iran (2020) menemukan bahwa ada hubungan yang signifikan antara usia dan kejadian POCD pasien rata-rata berusia 62,2 tahun (Ehsani et al., 2020). Prevalensi POCD berkisar 16% hingga 62% pada pasien yang menjalani perbaikan patah tulang pinggul (Li et al., 2019).

Kinerja kognitif yang menurun, seperti memori, perhatian, koordinasi, orientasi, kelancaran verbal, dan fungsi eksekutif, merupakan tanda disfungsi kognitif pascaoperasi. Penurunan kemampuan kognitif ini menyebabkan lebih banyak waktu tinggal di rumah sakit dan meningkatnya angka kematian (Zhao et al., 2024). Dalam penelitian Li et al., (2019) teknik anestesi merupakan faktor risiko POCD yang berpotensi dapat diubah. Meskipun mekanisme yang mendasari disfungsi kognitif pascaoperasi masih belum jelas, anestesi yang digunakan akan sangat memengaruhi kejadian POCD pada pasien lanjut usia. Anestesi umum yaitu menghilangkan kesadaran dengan pemberian obat-obat tertentu, tidak merasakan sakit walaupun diberikan rangsangan nyeri, dan bersifat *reversibel*. Kemampuan untuk mempertahankan fungsi ventilasi hilang, depresi fungsi neuromuskular, dan juga gangguan kardiovaskular (ASA, 2019).

POCD terjadi dalam 24-48 jam setelah operasi, yang dapat berlangsung 1-12 bulan setelah operasi atau lebih lama (Asadi et al., 2022). Penelitian Cui et al., (2020) menemukan bahwa pilihan antara anestesi berbasis sevoflurane atau propofol selama operasi tidak berdampak pada prognosis pascaoperasi jangka pendek. Sebaliknya, pilihan anestesi berbasis sevoflurane tidak meningkatkan insiden POCD pada tujuh hari atau tiga bulan pasca operasi. Namun, karena hasil yang bertentangan mengenai dampak anestesi inhalasi pada gangguan kognitif masih ada, sebuah penelitian oleh Zou et al., (2018) dilakukan untuk menilai efek anestesi inhalasi yang berbeda pada fungsi kognitif pascaoperasi.

Insidensi POCD ditemukan 21,2% setelah anestesi umum dan 12,7% pada anestesi regional. Usia lanjut merupakan faktor risiko yang sangat berperan terhadap kejadian POCD dengan pada usia lebih dari 60 tahun (Sahana et al., 2020). Sebuah studi prospektif menunjukkan bahwa sevoflurane relevan dengan kejadian POCD pada pasien lanjut usia. Namun, dalam uji coba terkontrol acak lainnya, pasien lanjut usia yang menerima anestesi propofol mengalami POCD pasca operasi dini lebih rendah daripada mereka yang menerima sevoflurane (Firdaus et al., 2022). Sedangkan penelitian Li et al., (2019) menemukan bahwa

insiden kejadian POCD pada hari 7 pascaoperasi pada kelompok yang diberi propofol lebih rendah secara signifikan dibandingkan dengan kelompok midazolam dan dexketomidine (18,2% vs 51,9% vs 40%).

Ditemukan kesenjangan hasil penelitian Maharani et al., (2023) bahwa *Postoperative cognitive dysfunction* ini sering terjadi pada lansia. Insidensi POCD pada pasien lanjut usia (>60 tahun) sekitar 25,8% setelah operasi dan 10% dalam tiga bulan operasi. Studi multisentrik dari *International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD)* menemukan bahwa pasien geriatri lebih rentan mengalami disfungsi kognitif jangka pendek setelah operasi dan anestesi. Sedangkan yang satunya menurut penelitian Guo et al., (2020) merekomendasi jika dibandingkan dengan anestesi berbasis propofol, anestesi berbasis sevoflurane tidak meningkatkan insiden POCD pada tujuh hari atau tiga bulan pascaoperasi dengan hasil 32 pasien di Kelompok sevoflurane dan 30 pasien di Kelompok propofol yang menunjukkan POCD : 29,1% (32 dari 110 pasien) versus 27,3% (30 dari 110 pasien).

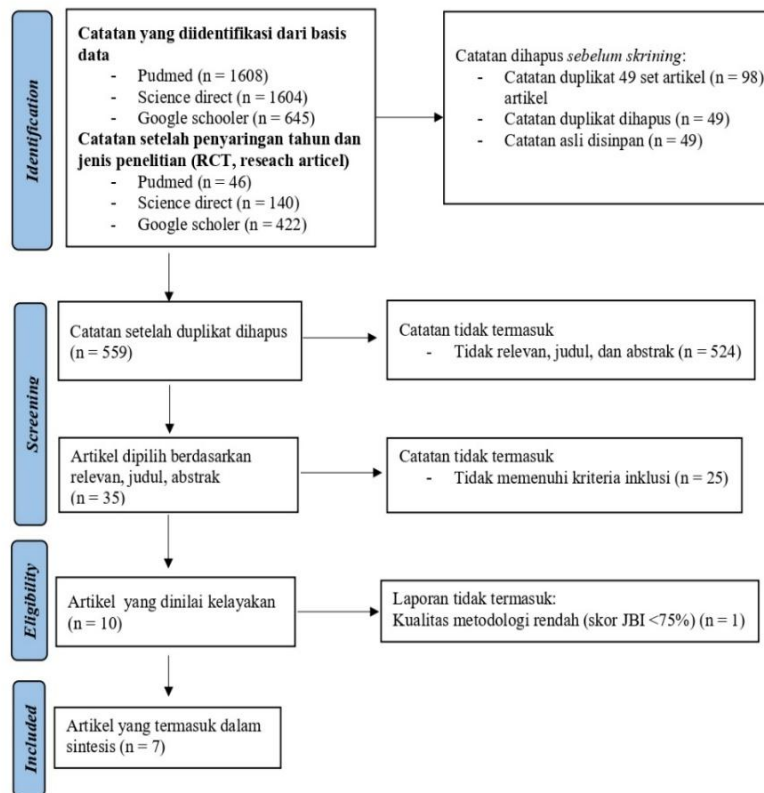
Namun hasil penelitian terkait agen anestesi memiliki hasil yang beragam, sehingga kesenjangan perlu di validasi untuk menjawab apakah agen anestesi ada pengaruhnya terhadap disfungsi kognitif pascaoperasi. Diperkuat lagi oleh peneliti Wang et al., (2022) bahwa insiden disfungsi kognitif pascaoperasi jauh lebih tinggi pada pasien lanjut usia yang menjalani kolesistektomi laparaskopi dengan anestesi sevoflurane atau isoflurane dari pada propofol. Karena hasil yang bervariasi inilah maka peneliti ingin mencari validasi.

2. METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan metode *Systematic Literature Review* berdasarkan panduan PRISMA *Flow*. Artikel yang relevan dievaluasi kualitasnya menggunakan instrumen *JBI Critical Appraisal Tool* dan dianalisis menggunakan pendekatan PICO. Pencarian artikel dilakukan pada database ilmiah yaitu PubMed, ScienceDirect dan Google Scholar dengan menggunakan kata kunci "*Post Operative Cognitive Dysfunction AND Cognitive Dysfunction Pasca Operasi AND General Anesthesia OR Cognitive Impairment Pasca Operasi OR POCD*."

Kriteria inklusi yang digunakan adalah subjek penelitian pasien yang menjalani anestesi umum dengan kejadian POCD, intervensi menggunakan agen anestesi umum, intervensi pembanding menggunakan sesama agen anestesi umum, hasil yang didapat mengenai peran agen anestesi umum pada kejadian POCD, artikel yang terpublikasi tahun 2019-2024, menggunakan bahasa indonesia atau bahasa inggris, serta studi desain *randomize controlled trial* (RCT).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Skema Systematic Literature Review menggunakan PRISMA Flow

Pencarian dengan menggunakan kata kunci yang telah ditetapkan dengan sebaran hasil pada ketiga database *PubMed* telah diidentifikasi sebanyak 1608, *ScienDirect* sebanyak 1604, dan *Google Scholer* sebanyak 645 artikel. Artikel di *screening* sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi mencakup tahun terbit dalam kurun waktu 2019-2024, desain studi *randomize controlled trial*, akses *full text*, relevansi dengan topik penelitian serta bahasa inggris dan Indonesia didapatkan sebanyak 608 artikel.

Artikel tersebut kemudian di ekspor ke *Mendeley Reference* untuk pemeriksaan duplikat, ditemukan 98 artikel duplikat. Dari jumlah tersebut 49 artikel dihapus sehingga didapatkan hasil sebanyak 559 artikel. Tahap selanjutnya artikel di *screening* berdasarkan judul dan abstrak menghasilkan 35 artikel yang dianggap relevan. Artikel-artikel tersebut kemudian dievaluasi lebih mendalam pada tahap *full text* dengan menerapkan kriteria inklusi dan eksklusi ditemukan sebanyak 10 artikel tinjauan.

Sebanyak 10 artikel tinjauan telah dilakukan penyaringan kualitas menggunakan instrumen JBI. Hasil penilaian menggunakan JBI menunjukkan bahwa 3 artikel tidak memenuhi standar kualitas skor JBI yaitu >75% dan sebanyak 7 artikel lainnya dianggap memiliki kualitas yang memadai untuk dianalisis lebih mandalam. Dengan demikian total akhir artikel yang disintesis dalam kajian ini sebanyak 7 artikel.

Tabel 1. Tabel artikel yang disintesis

Penulis tahun	Tujuan	Desain studi	Populasi	Intervensi	Hasil penelitian
Guo <i>et al.</i> , 2020	Menilai efek dua jenis anestesi pada POCD (Post-Operative Cognitive Dysfunction)	RCT	234 pasien lansia yang menjalani operasi tumor	117 sevoflurane , 117 propofol	Pada 7 hari pascaoperasi tidak ada perbedaan signifikan dalam insiden POCD antara pasien yang menerima anestesi berbasis sevoflurane atau berbasis propofol selama operasi: Kelompok S berada pada 29,1% (32 dari 110 pasien) versus Kelompok P pada 27,3% (30 dari 110).
Chawdhary <i>et al.</i> , 2020	Menilai perbandingan kejadian POCD pasca operasi dengan dua regimen anestesi yang berbeda	RCT	87 pasien yang direncanakan operasi non-jantung dieksklusi sebanyak 7 pasien → 80 pasien dianalisis	40 Dexmedetomidine, 40 Propofol	Kelompok propofol memiliki insiden POCD yang lebih rendah dan tidak signifikan pada hari ketiga dan kelompok dexmedetomidine menunjukkan penurunan insiden POCD pada hari ketujuh, disertai dengan kebutuhan anestesi yang lebih rendah (inhalasi maupun intravena) bersamaan dengan keterlambatan pemulihan dengan nilai BIS yang dapat diterima.
Wang <i>et al.</i> , 2022	Menilai pengaruh kombinasi remifentanil-propofol dengan/atau tanpa dexmedetomidine terhadap POCD dan parameter psikologis lainnya	RCT	120 pasien lanjut usia menjalani litotripsi laser holmium ureteroskopi	60 PR (propofol-remifentanil) 60 PRD (propofol-remifentanil dan dexmedetomidine)	Pemberian Dexmedetomidine tidak mempunyai pengaruh terhadap disfungsi kognitif pasca operasi namun dapat mengurangi dosis remifentanil dan propofol yang dibutuhkan selama litotripsi laser holmium ureteroskopi dan kejadian dan tingkat keparahan agitasi, kecemasan, dan depresi pascaoperasi pada pasien usia lanjut.

Penulis tahun	Tujuan	Desain studi	Populasi	Intervensi	Hasil penelitian
Zhang <i>et al.</i> , 2023	Mengeksplorasi efek S-ketamin terhadap kualitas pemulihan dan fungsi kognitif pada pasien setelah mastektomi radikal yang dimodifikasi (MRM)	RCT	90 pasien berusia 45-70 yang menjalani MRM → 80 pasien yang dianalisis	40 S-ketamine, 40 kontrol (sufentanil)	Anestesi umum dengan S-ketamin sebagai strategi menunjukkan keamanan yang tinggi dan tidak hanya dapat meningkatkan kualitas pemulihan terutama melalui peningkatan rasa sakit, kenyamanan fisik, dan keadaan emosional tetapi juga meningkatkan pemulihan fungsi kognitif pada POD1 pada pasien yang menjalani MRM.
Kuzmin skaite <i>et al.</i> , 2023	Membandingkan fungsi kognitif pasca operasi awal pasien sevoflurane dan desflurane yang mengalami operasi tiroid berisiko rendah	RCT	Pasien dewasa ≥40 tahun, menjalani pembedahan tiroid dengan risiko rendah	Jumlah peserta akhir 82 pasien (48 sevoflurane, 34 desflurane)	Perubahan median dari hasil kognitif dasar tidak berbeda antara kelompok sevoflurane dan desflurane (-2,63%, IQR 19,3 vs. 1,13%, IQR 11,0; p = 0,222). Insiden POCD adalah 1,22%. Baik usia maupun durasi anestesi tidak berkorelasi dengan skor kognitif pascaoperasi total.
Duan <i>et al.</i> , 2023	Membandingkan efek anestesi sevoflurane vs propofol (TIVA) terhadap fungsi kognitif dan delirium pasca bedah pengganti katup jantung	RCT	289 pasien yang menjalani operasi pengganti katup	144 pada sevoflurane, 145 TIVA-propofol	Insiden disfungsi kognitif pascaoperasi pada kelompok anestesi sevoflurane (31,9%) secara signifikan lebih rendah daripada pada kelompok anestesi propofol intravena total (43,4%).

Penulis tahun	Tujuan	Desain studi	Populasi	Intervensi	Hasil penelitian
Xie <i>et al.</i> , 2024	Menyelidiki perbedaan kejadian POCD pada pasien lanjut usia yang menerima anestesi umum berdasarkan sevoflurane atau propofol, saat menjalani operasi toraks	RCT	90 pasien berusia 65 - 80 tahun yang menjalani prosedur bedah toraks	Grup P (propofol) Grup PS (Propofol, sevoflurane) Grup PSD (Propofol, sevoflurane dan dexmedetomidine) Grup C (kontrol sehat, non-surgical memiliki kriteria inklusi dan eksklusi)	Insiden POCD pada kelompok PSD (anestesi gabungan dengan propofol, sevoflurane, dan deksmedetomidin) secara signifikan lebih rendah daripada kelompok PS (anestesi gabungan dengan propofol dan sevoflurane), 1 hari pasca-operasi (10,0% vs. 40,0%), dan hasilnya konsisten pada 3 hari pasca-operasi. Insiden POCD yang berbeda antara Kelompok P dan Kelompok PSD tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan (13,3% vs. 10,0%)

3.1. Perbandingan Anestesi Inhalasi vs Intravena

Disfungsi kognitif pasca operasi merupakan komplikasi neurologis yang umum terjadi pada pasien lanjut usia, terutama setelah pembedahan mayor. Salah satu faktor yang secara signifikan memengaruhi kejadian POCD adalah jenis agen anestesi yang digunakan, terutama dalam membandingkan anestesi inhalasi dengan anestesi intravena. Hasil telaah dari beberapa studi menunjukkan temuan yang tidak sepenuhnya konsisten, namun terdapat pola umum yang mengindikasikan bahwa anestesi intravena seperti propofol cenderung memiliki efek protektif lebih besar terhadap fungsi kognitif dibandingkan anestesi inhalasi seperti sevoflurane atau desflurane.

Studi oleh Guo *et al.*, (2020) menunjukkan bahwa insiden POCD pada kelompok propofol lebih rendah dibandingkan sevoflurane, meskipun dalam beberapa kasus perbedaannya tidak mencapai signifikansi statistik. Hal ini dapat dikaitkan bahwa propofol memiliki efek protektif dengan mengaktifkan reseptor GABA, memodulasi sistem neurotransmitter eksitatorik asam amino, Menekan pelepasan sitokin pro-inflamasi, 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 (Firdaus *et al.*, 2022).

Sebaliknya, hasil penelitian yang dilakukan oleh Duan *et al.*, (2023) menunjukkan temuan yang bertolak belakang, yaitu kelompok sevofluran menunjukkan kejadian POCD yang lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok propofol-total intravenous anesthesia (TIVA). Hal ini karena mekanisme Neuroinflamasi : Sevoflurane dapat meningkatkan pelepasan sitokin pro-inflamasi (IL-6, TNF- α) di otak sehingga memicu neuroinflamasi, Meningkatkan produksi ROS (*Reactive Oxygen Species*) sehinggamenyebabkan kerusakan neuron dan gangguan sinaptik dan apoptosis neuron yang berujung pada gangguan memori dan fungsi eksekutif pasca operasi. Diperkuat lagi oleh Chawdhary *et al.*, (2020) infus deksmedetomidin sebagai adjuvant anestesi inhalasi sevoflurane pada operasi nonjantung menurunkan insiden POCD pada hari ketujuh

pascaoperasi dibandingkan dengan propofol (secara statistik tidak signifikan) dan tidak pada hari ketiga pascaoperasi.

Secara umum, meskipun data yang tersedia belum sepenuhnya konklusif, propofol sering dianggap sebagai pilihan klinis untuk populasi dengan risiko POCD yang tinggi, terutama karena onset dan pemulihan yang lebih cepat dan efek samping neurologis yang lebih ringan. Namun, karena efektivitas masing-masing agen dipengaruhi oleh faktor multifaktor, keputusan klinis harus mempertimbangkan konteks operatif, profil pasien, dan ketersediaan fasilitas anestesi. Dengan kata lain sevoflurane lebih memicu POCD dibanding propofol, karena mekanisme kerja inhalasi sevoflurane cenderung menimbulkan inflamasi dan kerusakan sel otak, sedangkan propofol memiliki efek protektif, relatif lebih aman karena memiliki sifat antioksidan dan anti-inflamasi, serta metabolisme cepat sehingga lebih jarang menimbulkan POCD. Perbedaan ini sangat relevan pada pasien usia lanjut dan operasi besar, di mana risiko POCD paling tinggi.

3.2. Kombinasi Obat dalam Mencegah POCD

Penggunaan kombinasi obat dan agen anestesi dalam praktik klinis bertujuan untuk meningkatkan efikasi anestesi, meminimalkan dosis tunggal agen, dan mengurangi efek samping sistemik, termasuk risiko terjadinya disfungsi kognitif pasca operasi. Studi yang dilakukan oleh Xie et al., (2024) menunjukkan bahwa kombinasi propofol, sevoflurane, dan dexmedetomidine (PSD) secara signifikan menurunkan insiden POCD dibandingkan regimen propofol saja atau propofol + sevoflurane. Efek perlindungan kognitif tersebut diduga berkaitan dengan kemampuan dexmedetomidine dalam menstabilkan hemodinamik, mengurangi respons stres perioperatif, serta menekan aktivasi jalur inflamasi saraf yang merupakan salah satu mekanisme utama POCD.

Namun, hasil berbeda ditunjukkan oleh Wang et al., (2022) yang mengevaluasi kombinasi remifentanil-propofol dengan dexmedetomidine pada pasien usia lanjut pasca bedah urologi. Bahwa tidak ditemukan perbedaan bermakna dalam insiden POCD antara kelompok remifentanil-propofol dengan dan tanpa dexmedetomidine, tetapi kombinasi tersebut berhasil menurunkan kecemasan dan meningkatkan kualitas pemulihan. Perbedaan ini dapat dijelaskan oleh jenis pembedahan yang lebih ringan, durasi anestesi yang singkat, serta baseline kognitif pasien yang lebih tinggi dibandingkan dengan pasien lainnya.

Dalam hal pencegahan POCD (*postoperative cognitive dysfunction*), beberapa agen anestesi memiliki efek tambahan yang tidak hanya sedatif tetapi juga berpotensi neuroprotektif. Salah satunya s-ketamin dan dexmedetomidine adalah dua obat yang paling banyak diteliti dalam kajian ini. Studi yang dilakukan oleh Zhang et al., (2023) menunjukkan bahwa pemberian anestesi umum yang mengandung s-ketamin tidak hanya aman, tetapi juga secara signifikan menurunkan tingkat nyeri pasca operasi (VAS), mengurangi kebutuhan opioid tambahan dan insiden postoperative nausea and vomiting (PONV) serta meningkatkan kualitas pemulihan pasca operasi pasien yang menjalani prosedur mastektomi modifikasi radikal. Hasil ini sejalan dengan sifat farmakologis s-ketamin, yang diketahui memiliki efek antidepresan, antiinflamasi, dan antagonis NMDA, yang kesemuanya dapat melindungi neuron dari eksitotoksisitas dan stres oksidatif serta. Tetapi ketamin tidak bisa diberikan jika pasien takikardi.

Dexmedetomidine, agonis selektif α_2 -adrenergik, juga telah banyak digunakan sebagai obat tambahan untuk mengurangi kebutuhan akan anestesi utama dan mengurangi gangguan fisiologis. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Chawdhary et al., (2020) ; Wang et al., (2022), dexmedetomidine mengurangi kebutuhan opioid intraoperatif dan meningkatkan stabilitas hemodinamik. Namun, hasilnya terhadap POCD tidak selalu signifikan. Variasi jenis operasi dan perbedaan baseline kognitif pasien di antara studi mungkin menjadi penyebabnya.

Oleh karena itu, obat-obatan tertentu, seperti s-ketamin dan dexmedetomidine, tampaknya dapat menjadi bagian penting dari protokol anestesi neuroprotektif. Namun, perlu dilakukan uji coba berskala besar dan dengan populasi yang lebih beragam untuk mengetahui keefektifannya terhadap POCD.

Secara keseluruhan, kombinasi agen anestesi dan komponen sedative-simpatolitik, seperti dexmedetomidine, memiliki potensi untuk mencegah POCD, terutama selama operasi besar dengan durasi panjang. Pemberian dexmedetomidine ini banyak dipilih sebagai tritmen kombinasi dalam induksi GA karena dexmedetomidine memiliki keunggulan yaitu dia merupakan obat analgesik kuat non opioid sehingga jika dikombinasikan dengan obat opioid dapat menurunkan risiko penggunaan opioid yang tinggi sehingga memiliki efek ketergantungan rendah, efek dekomprinasi nafas rendah, efek menekan susunan darah pusat menurun yang dikaitkan dengan POCD. Sehingga kombinasi saat di GA sangat disarankan. Namun, kondisi klinis, jenis pembedahan, dan profil risiko pasien tampaknya sangat memengaruhi efektivitas kombinasi ini. Oleh karena itu, penelitian lanjutan yang lebih terstandarisasi diperlukan untuk menentukan regimen kombinasi anestesi yang paling efektif untuk mencegah POCD secara umum.

3.3. Variasi Waktu dan Jenis Operasi terhadap Risiko POCD

Peran anestesi dapat dipengaruhi oleh waktu timbulnya POCD dan jenis pembedahan. POCD dikenal memiliki onset yang berbeda, dengan gejala dapat muncul dari 24 jam pertama pasca operasi hingga beberapa minggu setelah operasi, tergantung pada tingkat stres bedah dan kerentanan pasien.

Beberapa penelitian, seperti Chawdhary et al., (2020) ; Kuzminskaite et al., (2023) menilai fungsi kognitif pada hari ke-1, ke-3, dan ke-7 pascaoperasi. Chawdhary et al., (2020) menemukan bahwa penurunan fungsi kognitif lebih nyata pada hari ke-7 daripada pada hari ke-3, menunjukkan bahwa pemantauan fungsi kognitif jangka menengah sangat penting. POCD baru muncul atau memburuk pada hari ke-7 pasca operasi karena mekanisme neuroinflamasi, gangguan sinaptik, stres oksidatif, dan pelepasan residu obat anestesi memerlukan waktu akumulasi untuk mencapai ambang yang memengaruhi fungsi kognitif secara nyata. Operasi memicu pelepasan/peningkatan kadar sitokin proinflamasi (IL-6, TNF- α) secara sistemik yang akan menembus sawar darah otak dalam waktu beberapa hari. Kerusakan sinaptik dan disfungsi neuron baru mulai terjadi secara signifikan setelah 3–5 hari. Sementara itu, Guo et al., (2020); Duan et al., (2023) melihat POCD dalam waktu 7–14 hari, menunjukkan efek anestesi sedang pada pemulihan kognitif. Oleh karena itu harus diperhatikan serta dikaji ulang pemantauan fungsi kognitif pada hari ke-7 sehingga di dapatkan hasil yang maksimal.

Jenis pembedahan dan waktu evaluasi sangat penting. Operasi kecil, seperti tiroidektomi atau MRM, cenderung menghasilkan insiden POCD lebih sedikit daripada operasi besar dengan durasi lama dan risiko perdarahan tinggi, seperti bedah jantung atau toraks (Duan et al., 2023 ; Xie et al., 2024). Hal ini disebabkan oleh beban inflamasi sistemik dan stres oksidatif yang lebih besar, serta kemungkinan terjadinya hipoperfusi serebral intraoperatif.

Hasil tinjauan sistematis memperlihatkan bahwa operasi besar, khususnya operasi toraks dan jantung, secara konsisten dilaporkan sebagai faktor yang berkontribusi terhadap tingginya insidensi disfungsi kognitif pasca operasi (POCD). (Xie et al., 2024) menemukan bahwa pasien lanjut usia yang menjalani operasi toraks dengan anestesi sevoflurane menunjukkan kejadian POCD yang lebih tinggi dibandingkan dengan propofol. Mekanisme yang mendasari temuan ini antara lain adanya trauma jaringan luas, kebutuhan ventilasi paru tunggal (*one lung ventilation/OLV*), serta durasi anestesi yang panjang. Ventilasi paru tunggal terbukti meningkatkan risiko *ventilator-induced lung injury*, yang pada gilirannya memicu

pelepasan sitokin proinflamasi dan memperburuk hipoksemia serebral. Kondisi ini mengindikasikan bahwa pada operasi toraks, kombinasi inflamasi sistemik dan gangguan oksigenasi otak menjadi pemicu utama terjadinya POCD.

Di sisi lain, Duan et al., (2023) mengatakan bahwa operasi besar berupa penggantian katup jantung dengan penggunaan cardiopulmonary bypass (CPB) juga memperlihatkan angka kejadian POCD yang signifikan, yakni 43,4% pada kelompok propofol dan 31,9% pada kelompok sevoflurane. Mekanisme yang berperan pada operasi jantung meliputi mikroemboli, hipoperfusi serebral, dan fenomena iskemia-reperfusi yang terjadi selama CPB. Selain itu, CPB diketahui menginduksi respons inflamasi sistemik masif dengan pelepasan sitokin proinflamasi dalam kadar tinggi, yang dapat menembus *blood-brain barrier* dan menyebabkan neuroinflamasi. Prosedur ini juga ditandai dengan durasi operasi yang panjang serta fluktuasi hemodinamik intraoperatif yang memperburuk risiko gangguan kognitif.

Dengan demikian, temuan dari kedua penelitian ini menegaskan bahwa operasi besar memengaruhi terjadinya POCD melalui interaksi kompleks antara trauma bedah, respon inflamasi sistemik, gangguan perfusi dan oksigenasi otak, serta faktor kerentanan pasien. Oleh karena itu, dalam konteks klinis, operasi besar perlu dipandang bukan hanya sebagai prosedur teknis dengan risiko fisiologis, tetapi juga sebagai faktor penting yang berpotensi memicu gangguan kognitif jangka pendek maupun jangka panjang. Dengan demikian hasil penelitian tentang POCD harus diinterpretasikan bukan hanya berdasarkan jenis agen anestesi, mereka juga harus mempertimbangkan waktu pengukuran dan karakteristik prosedur bedah.

4. KESIMPULAN

Jenis agen anestesi memiliki pengaruh terhadap kejadian POCD pada pasien lansia. Dibandingkan dengan anestesi inhalasi seperti sevoflurane atau desflurane, jenis anestesi intravena seperti propofol cenderung menunjukkan risiko POCD yang lebih rendah pada pasien yang lebih tua. Namun, hasil ini tidak bersifat absolut karena beberapa studi menemukan bahwa sebaliknya tergantung konteks klinisnya. Kombinasi agen anestesi, khususnya yang melibatkan dexmedetomidine atau S-ketamin, menunjukkan potensi untuk mengurangi risiko POCD dan meningkatkan kualitas pemulihan pasca operasi. Efek neuroprotektif dari agen-agen ini kemungkinan berasal dari sifat antiinflamasi dan stabilisasi hemodinamiknya.

Jenis operasi dan waktu evaluasi mempengaruhi deteksi POCD. Operasi besar seperti bedah jantung dan toraks contohnya lebih sering mengalami POCD dibandingkan dengan operasi kecil. PCOD lebih sering ditemukan pada hari ketiga hingga ketujuh setelah operasi dibandingkan pada hari pertama. Sebagian besar artikel yang dianalisis memiliki kualitas metodologis yang baik, namun beberapa penelitian memiliki kelemahan, seperti kurangnya blinding dan tidak disebutkannya analisis *intention to treat/ITT* yaitu metodologi analisis dalam uji klinis dalam menganalisis data pada beberapa studi. Kesimpulan merupakan inti dari keseluruhan paper. Dibuat dalam bentuk paragraph, dan tidak dalam bentuk list. Kesimpulan tidak mengulang kalimat yang ada di dalam abstrak.

5. DAFTAR PUSTAKA

- Baskoro, A. G., Nurcahyo, W. I., & Wicaksono, S. A. (2022). Pengaruh Penggunaan Sevofluran dan Isofluran terhadap Postoperative Cognitive Dysfunction pada Pasien yang Menjalani Operasi Laparotomi Salpingo Ooforektomi. *JAI (Jurnal Anestesiologi Indonesia)*, 14(2), 77–85. <https://doi.org/10.14710/jai.v0i0.27379>
- Chawdhary, A. A., Kulkarni, A., & Nozari, A. (2020). Substitution of propofol for dexmedetomidine in the anaesthetic regimen does not ameliorate the post-operative

- cognitive decline in elderly patients. *Indian Journal of Anaesthesia*, 64(10), 880–886. https://doi.org/10.4103/ija.IJA_365_20
- Cui, Y., Li, G., Cao, R., Luan, L., & Kla, K. M. (2020). The effect of perioperative anesthetics for prevention of postoperative delirium on general anesthesia: A network meta-analysis. *Journal of Clinical Anesthesia*, 59(March 2019), 89–98. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2019.06.028>
- Duan, G. Y., Duan, Z. X., Chen, H., Chen, F., Chen, F., Du, Z. Y., Chen, L. Y., Lu, K. Z., Zuo, Z. Y., & Li, H. (2023). Cognitive function and delirium following sevoflurane or propofol anesthesia for valve replacement surgery: A multicenter randomized controlled trial. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, 39(2), 166–174. <https://doi.org/10.1002/kjm2.12618>
- Ehsani, R., Motlagh, S. D., Zaman, B., Kashani, S. S., & Ghodrati, M. R. (2020). Effect of general versus spinal anesthesia on postoperative delirium and early cognitive dysfunction in elderly patients. *Anesthesiology and Pain Medicine*, 10(4), 1–8. <https://doi.org/10.5812/aapm.101815>
- Firdaus, R. , Rosita, T. A. , Abhista, W. D. , Theresia, S. , & Anakotta, V. (2022). *Efek Penggunaan Propofol terhadap Kejadian Disfungsi Kognitif Pasca Operasi pada Pasien Lanjut Usia: Sebuah Telaah Sistematis*.
- Guo, L., Lin, F., Dai, H., Du, X., Yu, M., Zhang, J., Huang, H., Ge, W., Tao, G., & Pan, L. (2020a). Impact of sevoflurane versus propofol anesthesia on post-operative cognitive dysfunction in elderly cancer patients: A double-blinded randomized controlled trial. *Medical Science Monitor*, 26, 1–12. <https://doi.org/10.12659/MSM.919293>
- Kimiaei-Asadi, H., Sanamar, S., Moradveisi, L., Moradi, A., & Manouchehrian, N. (2022). Effect of Spinal Anesthesia on Postoperative Cognitive Dysfunction. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:248369704>
- Kuzminskaite, V., Kontrimaviciute, E., Kauzonas, E., Slauzgalvyte, I., Bukelyte, G., Bruzyte-Narkiene, G., & Jatuzis, D. (2023). Sevoflurane and desflurane effects on early cognitive function after low-risk surgery: A randomized clinical trial. *Brain and Behavior*, 13(6). <https://doi.org/10.1002/brb3.3017>
- Li, W. X., Luo, R. Y., Chen, C., Li, X., Ao, J. S., Liu, Y., & Yin, Y. Q. (2019a). Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: A randomized controlled preliminary trial. *Chinese Medical Journal*, 132(4), 437–445. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000098>
- Maharani, N. D. , Halimi, R. A. , Mafiana, R. , & Gaus, S. . (2023). Disfungsi Kognitif Post Operatif pada Geriatri. *Jurnal Neuroanestesi Indonesia*, 10(3), 229–237.
- Sahana, S. , Rachman, I. A. , & Bisri, D. Y. (2020). Perbandingan Postoperative Cognitive Dysfunction (POCD) Fase Akut Pasca Joint Arthroplasty pada Pasien Usia Lanjut Antara Anestesi Umum dan Anestesi Epidural. *Jurnal Anestesi Perioperatif*, 8(1), 32–39. <https://doi.org/10.15851/jap.v6n2.1424>
- Wang, F., Xie, D., Xu, H., Ye, Q., Wu, L., & Gao, X. P. (2022). The effects of remifentanyl-propofol combined with dexmedetomidine on cognitive dysfunction in elderly patients after ureteroscopic holmium laser lithotripsy: a double-blind randomized controlled trial. *Trials*, 23(1). <https://doi.org/10.1186/s13063-022-06121-2>
- Xie, L., Wei, X., He, K., Wang, S., & Xu, M. (2024). Effects of different anesthetic regimens on postoperative cognitive function of elderly patients undergoing thoracic surgery: a double-blinded randomized controlled trial. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 19(1), 394. <https://doi.org/10.1186/s13019-024-02939-w>

- Zhang, J., Jia, D., Li, W., Li, X., Ma, Q., & Chen, X. (2023). General anesthesia with S-ketamine improves the early recovery and cognitive function in patients undergoing modified radical mastectomy: a prospective randomized controlled trial. *BMC Anesthesiology*, *23*(1), 214. <https://doi.org/10.1186/s12871-023-02161-6>
- Zhao, Q., Wan, H., Pan, H., & Xu, Y. (2024). Postoperative cognitive dysfunction—current research progress. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *18*(January), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2024.1328790>
- Zou, Y. Q., Li, X. B., Yang, Z. X., Zhou, J. M., Wu, Y. N., Zhao, Z. H., Liu, X. Z., & Hu, C. L. (2018). Impact of inhalational anesthetics on postoperative cognitive function. *Medicine (United States)*, *97*(1), 5–9. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000009316>