

STUDI KOHOR ATMA JAYA ACTIVE AGING RESEARCH: GANGGUAN KOGNITIF LANJUT USIA

Ika Suswanti¹, Meiwita Paulina Budiharsana¹, Yuda Turana², Yvonne Suzy Handajani³

¹Departemen Biostatistika dan Ilmu Kependudukan, Fakultas Kesehatan Masyarakat Universitas Indonesia

²Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Unika Atma Jaya

³Pusat Penelitian Kesehatan, Unika Atma Jaya

Email korespondensi: ikasuswanti74@gmail.com (ika.suswanti@ui.ac.id)

ABSTRAK

Gangguan kognitif merupakan bagian dari proses neurodegeneratif, saat ini belum ada perawatan atau pengobatan untuk mencegah progresifitas. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui faktor risiko gangguan kognitif dalam studi prospektif. Penelitian dengan desain studi kohort prospektif pada 110 subjek dengan pengambilan sampel dilakukan secara *purposive sampling* berdasarkan kriteria memiliki kognitif normal, pendidikan lebih dari 9 tahun dan berusia di atas 60 tahun yang berasal dari wilayah binaan Atma Jaya Active Aging Research yaitu Penjaringan, Cideng dan Cengkareng pada tahun 2014-2015 sebagai *baseline* studi. Fungsi kognitif diperiksa ulang setelah follow-up 2,5 tahun. Subjek diidentifikasi gangguan kognitif jika memiliki skor *Mini Mental State Examination* kurang dari 24. Penelitian kami menemukan bahwa 16,4% subjek mengalami gangguan kognitif dengan rerata usia $68,6 \pm 6,3$ tahun, dan 63 perempuan (57,3%). Skor *Instrumental Activity Daily Living* yang lebih rendah di awal studi memprediksi penurunan kognitif setelah 2,5 tahun follow up secara independen ($13,9 \pm 2,6$ vs $15,3 \pm 1,4$; $p\text{-value} = 0,001$). Analisis multivariat menggunakan regresi logistik menunjukkan bahwa skor *Instrumental Activity Daily Living* yang lebih rendah memprediksi 1,47 kali untuk mengalami gangguan kognitif pada lanjut usia dengan pendidikan diatas 9 tahun setelah 2,5 tahun follow up. Nilai *Instrumental Activity Daily Living* yang lebih rendah ditemukan sebagai prediktor gangguan kognitif pada lansia setelah 2,5 tahun follow up.

Kata-kata kunci: Neurodegeneratif, penilaian, fungsional, klinis, kohor

ABSTRACT

Cognitive impairment is a part of neurodegenerative process, currently there was no treatment or medication to prevent the progressivity. The aims of the study was to investigate the risk factors of cognitive impairment in prospective study. The study was a prospective cohort study design on 110 subjects with sampling conducted by *purposive sampling* based on the criteria of having normal cognitive, education more than 9 years and aged over 60 years. The study based from the Atma Jaya Active Aging Research in Penjaringan, Cideng dan Cengkareng in 2014-2015 as the study baseline. The cognitive function was re-examined after a follow up 2.5-year. Subjects identified cognitive impairment if had Mini Mental State Examination score less than 24. Our study found that 16.4% subjects was cognitive impairment with mean of age 68.6 ± 6.3 years, and 63 (57.3%) female. Lower Instrumental Activity of Daily Living score at baseline predicted cognitive impairment at the present (13.9 ± 2.6 vs 15.3 ± 1.4 ; $p\text{-value} = 0.001$). Multivariat analyses using regression logistic showed that lower Instrumental Activity Daily Living score predicting 1.47 more likely to progress cognitive impairment in elderly after follow up 2.5 years. Lower of Instrumental Activity Daily Living score found as a risk factor of worse cognitive funtion in elderly after 2.5-year prospective study.

Keywords: Neurodegenerative, functional, assessment, clinical, follow up

PENDAHULUAN

Populasi lanjut usia di Indonesia pada saat ini mengalami peningkatan, dari 8,69% pada 2016 menjadi 9,27% pada 2018 (1,2). Hal ini terjadi sejalan dengan meningkatnya angka harapan hidup di Indonesia pada tahun 2018 yang dilaporkan mengalami peningkatan yaitu 69,3 tahun pada pria dan 73,2 tahun pada wanita (3). Oleh karena itu, penyakit degeneratif seperti masalah kognitif diperkirakan akan menjadi penyakit yang paling umum di temukan masyarakat. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa prevalensi gangguan kognitif meningkat dengan bertambahnya usia (4,5). Studi Unferzagt *et al* melaporkan terjadi peningkatan kejadian gangguan kognitif pada lansia dari 19,2% menjadi 38% di Afrika-Amerika (6). Sementara itu, pada tahun 2015, World Alzheimer Report menyatakan secara global diperkirakan terdapat 46,8 juta orang hidup dengan gangguan kognitif seperti demensia, jumlah ini akan hampir dua kali lipat setiap 20 tahun, mencapai 74,7 juta pada tahun 2030 dan 131,5 juta pada tahun 2050 (7). Sampai saat ini Indonesia belum memiliki data prevalensi gangguan kognitif secara nasional, akan tetapi salah satu studi di tingkat provinsi yaitu Yogyakarta dan Bali menunjukkan bahwa prevalensi gangguan kognitif di kedua wilayah tersebut mencapai 20,1% dan 32,6%. Kedua studi tersebut menunjukkan prevalensi gangguan kognitif lebih tinggi terjadi pada pada perempuan dan subjek dengan pendidikan rendah (8,9).

Gangguan kognitif merupakan kondisi ketika seseorang mengalami kesulitan mengingat, mempelajari hal-hal baru, berkonsentrasi, atau membuat keputusan yang mempengaruhi kehidupan sehari-hari mereka, itu bukan proses penuaan otak yang normal karena kondisi tersebut dapat didiagnosis (10). Gangguan kognitif diketahui memiliki dampak yang cukup besar terhadap kualitas hidup lansia, bahkan hal ini terjadi di fase awal gangguan kognitif ringan (11). Gangguan kognitif menimbulkan efek negatif yang signifikan pada kualitas hidup terkait kesehatan lansia (12). Dampak akibat gangguan kognitif tidak hanya terjadi pada orang dengan demensia saja akan tetapi memengaruhi *caregivers*/pendamping orang dengan demensia. Depresi tingkat tinggi ditemukan pada pengasuh orang dengan demensia sehingga dalam hal ini perlu perhatian khusus dari semua petugas layanan kesehatan untuk menangani orang demensia dan pendamping mereka (13).

Sampai saat ini, belum ada obat yang ditemukan untuk mengobati gangguan kognitif, akan tetapi modifikasi faktor risiko melalui perubahan perilaku dapat dilakukan sebagai salah satu upaya untuk mencegah atau memperlambat progresivitas gangguan kognitif ke tahap yang lebih lanjut seperti demensia (14). Beberapa studi menunjukkan faktor-faktor yang berkaitan dengan gangguan fungsi kognitif pada lansia. Usia seringkali dikaitkan dengan penyakit neurodegeneratif seperti demensia yang mana berhubungan dengan hilangnya neuron yang jauh lebih besar, terutama di hippocampus dan korteks entorhina (15). Sementara itu studi Zhuang *et al* menyatakan bahwa meningkatnya kadar gula darah, obesitas dan penyakit kronis berkaitan dengan adanya gangguan kognitif pada lansia, hal ini didukung oleh studi prospektif yang melaporkan bahwa adanya stroke dan diabetes menyebabkan skor kognitif yang lebih buruk setelah 1 tahun pengamatan (16). Faktor fungsional diketahui juga berperan dalam fungsi kognitif. Studi Borda *et al* mendapatkan temuan bahwa subjek dengan ketidakmandirian dalam aktivitas sehari-hari berkaitan dengan adanya gangguan kognitif pada lansia, hal ini ditunjukkan dengan kapasitas abstraksi dan perencanaan yang lebih besar untuk menjalankan aktifitas sehari-hari (17). Studi ini juga melaporkan subjek dengan ketidakmampuan menggunakan telepon dan mengatur keuangan memiliki risiko untuk mengalami gangguan kognitif yang lebih besar. Salah satu studi prospektif dalam 10 tahun pengamatan menunjukkan bahwa penurunan kognitif terutama pada kognisi global dan fungsi eksekutif terjadi lebih cepat pada perokok saat ini dibandingkan dengan tidak pernah perokok pada pria baik sementara pada wanita, penurunan kognitif tidak bervariasi berdasarkan status merokok (18). Oleh karena itu, mengetahui faktor risiko penurunan kognitif secara dini menjadi salah satu upaya yang penting diketahui. Sampai saat ini belum banyak studi yang melihat faktor prediktor gangguan kognitif melalui pengamatan secara prospektif. Berdasarkan latar belakang ini, tujuan dari penelitian kami adalah untuk mengetahui faktor risiko gangguan kognitif dalam studi prospektif.

METODE

Penelitian dengan desain studi kohor prospektif, dengan basis penelitian dari Atma Jaya *Active Aging Research* di wilayah Penjarangan, Cideng dan Cengkareng dengan rentang usia 55-97 tahun. Sebanyak 403 subjek berpartisipasi dalam *baseline* studi (2014-2015), 224 subjek diantaranya termasuk dalam kategori kognitif normal di awal penelitian, namun 60 subjek dikeluarkan karena penolakan, meninggal atau pindah dan 54 subjek memiliki pendidikan kurang dari 9 tahun. Pengambilan sampel dilakukan dengan *purposive sampling* dengan kriteria inklusi merupakan subjek yang ikut serta dalam studi *baseline*, memiliki kognitif normal dan memiliki pendidikan diatas 9 tahun sehingga jumlah sampel yang diperoleh adalah sebanyak 110 subjek.

Karakteristik demografis, penilaian fungsional, laboratorium klinis dan merokok merupakan variabel yang diukur dalam baseline. Setelah *follow up* 2,5 tahun, kembali diperiksa fungsi kognitif untuk mengetahui perubahan pada fungsi kognitif. Instrumen *Mini Mental State Examination* (MMSE) digunakan untuk skrining gangguan kognitif dengan rentang skor 0-30 poin (19). Skor yang lebih tinggi menunjukkan fungsi kognitif yang lebih baik. Subjek memiliki gangguan kognitif diidentifikasi bila skor MMSE kurang dari 24 (20).

Fungsi penciuman dinilai menggunakan 10 pertanyaan identifikasi bau (21). Pemeriksaan laboratorium klinis dilakukan di awal studi untuk mendapatkan kadar *Low Density Lipoprotein* (LDL) dan *High Density Lipoprotein* (HDL), kadar glukosa plasma puasa, dan status gen APOE. Hipertensi dikategorikan apabila tekanan darah sistol $\geq 140/190$ mm/Hg (22), status gen APOE dikategorikan menjadi APOE $\epsilon 4 +$ dan APOE $\epsilon 4 -$. Status fungsional dinilai menggunakan *Instrumental Activity Daily Living* (IADL) dan *Activity Daily Living* (ADL) modifikasi Lawton dan *Bartel Index Questionnaire* (23,24), skor yang lebih tinggi menunjukkan ADL dan IADL yang lebih baik. Kebiasaan merokok dikategorikan menjadi “ya” (merokok saat ini), atau “tidak” ketika baseline diwawancarai.

Analisis bivariat menggunakan uji χ^2 (*chi-square*) dan *uji Mann Whitney* untuk menemukan hubungan gangguan kognitif dan faktor risiko secara independen. Analisis multivariat menggunakan regresi logistik untuk mengetahui faktor dominan mencakup semua variabel yang memiliki nilai *p-value* hasil signifikan $<0,25$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil studi menunjukkan bahwa sebanyak 18 (16,7%) subjek memiliki gangguan kognitif setelah *follow up* 2,5 tahun. Rerata usia subjek adalah $68,6 \pm 6,3$ tahun. Jumlah perempuan 63 (57,3%) lebih tinggi dari laki-laki. Distribusi karakteristik subjek di awal penelitian yaitu kebiasaan merokok 16 (14,5%), hipertensi 52 (47,7%), dan APOE $\epsilon 4$ positif 33 (37,5%) (Tabel 1).

Dalam analisis bivariat, penelitian kami menunjukkan skor IADL lebih rendah ditemukan pada subjek dengan gangguan kognitif serta memiliki hasil yang signifikan ($13,9 \pm 2,6$ vs $15,3 \pm 1,4$; *p-value* = 0,003) (Tabel 1), sementara jenis kelamin, merokok, penciuman, glukosa puasa, hipertensi, HDL, LDL, ADL dan APOE $\epsilon 4$ tidak berhubungan dengan gangguan kognitif (*p-value* $\geq 0,005$) secara independen. Hasil regresi logistik menunjukkan Skor IADL yang lebih rendah memprediksi 1,47 kali untuk mengalami gangguan kognitif pada lansia dengan pendidikan diatas 9 tahun setelah *follow up* selama 2,5 tahun (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik demografi dan faktor risiko gangguan kognitif

Variabel	n (%) mean $\pm$ SD	Fungsi Kognitif			Relatif Risk (Confidence Interval)
		Gangguan	Normal	<i>p-value</i>	
Usia	68,6 $\pm$ 6,3	69,3 $\pm$ 4,9	68,5 $\pm$ 6,5	0,627*	
Jenis Kelamin					
Laki-laki	47 (42,7)	9 (19,1)	38 (80,9)	0,673**	1,34 (0,58 – 3,12)
Perempuan	63 (57,3)	9 (14,3)	54 (85,7)		
Hipertensi					
Ya	52 (47,7)	11 (21,2)	41 (78,8)	0,323**	1,72 (0,72 – 4,11)
Tidak	57 (52,3)	7 (12,3)	50 (87,7)		
APOE E4					
Positif	33 (37,5)	7 (21,2)	26 (78,8)	0,775**	1,30 (0,46 – 4,13)
Negatif	55 (62,5)	9 (16,4)	46 (83,6)		
Riwayat merokok					
Ya	16 (14,5)	3 (18,8)	13 (81,2)	1,000**	1,22 (0,31 – 4,80)
Tidak	94 (85,5)	15 (16,0)	79 (84,0)		
<i>Activity Daily Living</i> (ADL)	19,8 $\pm$ 0,7	19,8 $\pm$ 0,67	19,8 $\pm$ 0,7	0,248*	
<i>Instrumental Activity Daily Living</i> (IADL)	15,1 $\pm$ 1,7	13,9 $\pm$ 2,6	15,3 $\pm$ 1,4	0,003*	
Penciuman	6,5 $\pm$ 2,2	6,41 $\pm$ 2,5	6,5 $\pm$ 2,1	0,914*	
Gula darah puasa	105,7 $\pm$ 46,2	116,0 $\pm$ 65,4	103,6 $\pm$ 41,5	0,822*	
<i>High Density Lipoprotein</i> (HDL)	57,2 $\pm$ 15,9	54,2 $\pm$ 13,9	57,8 $\pm$ 16,3	0,506*	
<i>Low Density Lipoprotein</i> (LDL)	149,4 $\pm$ 38,1	142,1 $\pm$ 42,7	150,9 $\pm$ 38,4	0,516*	

*Uji Mann Whitney, signifikan p-value < 0.05

**Uji Chi square, signifikan p-value < 0.05

Tabel 2. Analisis Multivariat

Variabel	Koefisien Beta (B)	Standar Error (SE)	p-value	Eksponen B
Activity Daily Living (ADL)	0,039	0,339	0,908	1,040
Instrumental Activity Daily Living (IADL)	0,381	0,143	0,008	1,464

Logistic Regression Model

Studi ini menggambarkan hubungan antara karakteristik demografi dan faktor risiko gangguan kognitif dalam studi prospektif. Temuan kami menunjukkan hubungan yang signifikan antara skor IADL dan gangguan kognitif. Sejalan dengan penelitian lain, Regal *et al.* (25) menunjukkan skor IADL berkorelasi dengan tes neuropsikologis termasuk MMSE untuk memprediksi fungsi kognitif setelah *follow up* 6,12 dan 24 bulan pada lansia. Studi lain menunjukkan prediktor yang signifikan pada fungsi kognitif ditemukan pada subjek dengan gangguan IADL (26-28). Sikkes *et al* (26) dalam studinya juga melaporkan bahwa 24,4% peserta dengan gangguan IADL memiliki tingkat konversi menjadi demensia setelah 1 tahun *follow up*. IADL merupakan aktivitas yang lebih kompleks dibandingkan Activity-Daily-Living sehingga meningkatkan aktivitas kompleks mendorong fungsi kognitif yang lebih baik. Hal ini menunjukkan stimulasi yang dilakukan melalui peningkatan aktivitas fungsional sehari-hari dapat mencegah gangguan kognitif pada lansia. Mengetahui gangguan IADL lebih awal dapat menjadi salah satu upaya menilai kemampuan kognitif di masa yang akan datang, sehingga kedepannya adanya gangguan IADL dapat di imbangi dengan modifikasi perilaku risiko yang lebih baik untuk pencegahan gangguan kognitif ke tahap lanjut.

Studi kami menemukan bahwa faktor risiko vaskular, seperti riwayat diabetes dan hipertensi, HDL yang lebih rendah dan LDL yang tinggi tidak terkait dengan gangguan kognitif. Sejalan dengan penelitian Al Rasyid *et al.* yang menunjukkan bahwa riwayat gangguan kardiovaskular tidak menunjukkan hubungan dengan gangguan kognitif (29). Faktor risiko vaskular walaupun berhubungan dengan kinerja kognitif yang lebih buruk akan tetapi tidak dapat memprediksi tingkat penurunan kognitif (30). Beberapa penelitian menunjukkan efek pengobatan antihipertensi pada fungsi kognitif (31-33), tetapi penelitian kami tidak mengontrol penggunaan obat dan durasi penyakit.

Hasil studi kami menemukan bahwa tidak ada hubungan antara APOE e4 dengan kognitif. Beberapa penelitian mengemukakan hubungan itu tidak bisa dijelaskan dengan jelas. Studi tentang Perna *et al.* Menyatakan bahwa efek APOE e4 pada kognitif sangat tergantung pada faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Hubungan APOE e4 dengan fungsi kognitif diperkuat oleh interaksi hiperkolesterolemia dan penyakit kardiovaskular (34).

Studi kami juga menunjukkan tidak ditemukan hubungan antara status merokok dengan gangguan kognitif. Sejalan dengan studi Momtaz *et al* (35) yang melaporkan bahwa tidak ada perbedaan dalam fungsi kognitif antara mantan perokok dan tidak pernah perokok. Sementara itu Fischer *et al.* (36). Dalam studinya menunjukkan 76% subyek dengan gangguan penciuman tidak mengalami penurunan kognitif selama 10 tahun dan 15 tahun *follow-up*, tetapi secara independen terkait dengan risiko penurunan kognitif. Namun, penelitian lain menunjukkan hubungan yang kuat dari keduanya (37-39), sementara penelitian kami tidak. Hal ini dimungkinkan karena waktu *follow up* yang cukup singkat sehingga subjek belum mengalami gangguan penciuman yang signifikan.

Penelitian kami memiliki keterbatasan, pertama tidak menunjukkan riwayat penggunaan obat, dan durasi penyakit. Kedua, tes kognitif hanya didasarkan pada skrining tanpa diagnosis dokter. Studi longitudinal dengan periode waktu yang lebih panjang perlu dipertimbangkan untuk penelitian berikutnya.

PENUTUP

Status fungsional IADL yang lebih rendah ditemukan sebagai faktor risiko kemampuan kognitif yang lebih buruk pada lansia dengan pendidikan di atas 9 tahun. Komponen IADL merupakan aktivitas yang kompleks, meningkatkan aktivitas kompleks diketahui mempengaruhi fungsi kognitif yang lebih baik. Modifikasi perilaku dari faktor risiko penting dilakukan apabila diketahui adanya gangguan aktivitas fungsional sebelum munculnya gejala gangguan kognitif untuk mencegah progresivitas ke tahap gangguan kognitif lanjut. Diperlukan studi longitudinal dalam periode *follow up* yang lebih lama untuk mengetahui lebih banyak faktor risiko.

DAFTAR PUSTAKA

1. Anonimus. Subdirektorat Statistik Pendidikan dan Kesejahteraan Sosial. Statistik penduduk lanjut usia 2016. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2017.
2. Anonimus. Subdirektorat Statistik Pendidikan dan Kesejahteraan Sosial. Statistik penduduk lanjut usia 2018. Jakarta: Badan Pusat Statistik; 2018.
3. Anonimus. Badan Pusat Statistik. Indiaktor strategis nasional. 2018; Available from: <https://www.bps.go.id/QuickMap?id=0000000000>.
4. Rodríguez-Sánchez E, Mora-Simón S, Patino-Alonso MC, García-García R, Escribano-Hernández A, García-Ortiz L, Perea-Bartolomé MV, et al. Prevalence of cognitive impairment in individuals aged over 65 in an urban area: DERIVA study. *BMC Neurol* 2011; 11: 147.
5. Rashid A, Azizah AM, Rohana S. Cognitive impairment among the elderly Malays living in rural Malaysia. *Med J Malaysia* 2012; 67(2): 186-9.
6. Unverzagt FW, Gao S, Baiyewu O, Ogunniyi AO, Gureje O, et al. Prevalence of cognitive impairment: data from the indianapolis study of health and aging. *Neurology* 2001; 57(9):1655-62.
7. Anonimus. Alzheimers Diseases International. World alzheimer report 2015 the global impact of dementia: An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015; Available from: <https://www.alz.co.uk/research/WorldAlzheimerReport2015.pdf>
8. Suriastini, NW, Turana Y, Witoelar F, Supraptilah B, Wicaksono TY, Dwi EM. Angka prevalensi demensia. 2016; Available from: https://surveymeter.org/site/download_research/68.
9. Suriastini, NW, Turana Y, Suryani LK, Sikoki B, Witoelar F, Lesmana CBJ, Supraptilah B, Dwi EM, Hermoko R, Anabdari AAA. Hasil studi demensia Bali: mengunggah lahirnya kebijakan kelanjutusiaan. 2018; Available from: https://surveymeter.org/site/download_research/80
10. Ray S and Davidson S. Dementia and Cognitive Decline: a Review of the Evidence. 2014; Available from: https://www.ageuk.org.uk/globalassets/age-uk/documents/reports-and-publications/reports-and-briefings/health--wellbeing/rb_oct14_cognitive_decline_and_dementia_evidence_review_age_uk.pdf
11. Bárrios H, Narciso S, Guerreiro M, Maroco J, Logsdon R, de Mendonça A. Quality of life in patients with mild cognitive impairment. *Aging Ment Health* 2013; 17(3): 287-9.
12. Samuel R, McLachlan CS, Mahadevan U, Isaac V. Cognitive impairment and reduced quality of life among old-age groups in Southern Urban India: home-based community residents, free and paid old-age home residents. *QJM* 2016; 109(10): 653-659.
13. Omranifard V, Haghighizadeh E, Akouchekian S. Depression in main caregivers of dementia patients: prevalence and predictors. *Adv Biomed Res* 2018; 21(7): 34.
14. Moore B, Miskovski K, Stupar, M and Ng H. Reducing the prevalence of alzheimer's disease: modifiable risk factors or social determinants of health?. Sydney: Alzheimer's Australia NSW; 2015.
15. Morrison JH, Hof P R. Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 1997; 278(5337): 412-419.
16. Zhuang JP, Wang G, Cheng Q, Wang LL, Fang R, Liu LH, et al. Cognitive impairment and the associated risk factors among the elderly in the Shanghai urban area: a pilot study from China. *Transl Neurodegener* 2012; 1(1): 22.
17. Borda MB, Cano C, Ruiz C, Gutierrez S, Ortiz A, Samper-Ternet R. Relationship between cognitive impairment and instrumental activities of daily living (IADL): sabe bogotá, colombia study. *J Neurol Sci*. 2015; 357: E121Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state' A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
18. Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, Head J, Shipley M, Hagger-Johnson G. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch Gen Psychiatry* 2012; 69(6): 627-35.
19. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. 'Mini-mental state' A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
20. Hogervorst E, Mursjid M, Ismail RI, Prasetyo S, Nasrun M, Mochtar, et al. Validation of two short dementia screening tests in Indonesia. IN: Jacobsen, S.R. (ed.) *Vascular Dementia: Risk Factors, Diagnosis and Treatment*. New York: Nova Science; 2011.

21. Luhur JJ, Mirsha, Handajani YS, Turana Y. Determinasi aroma yang familier sebagai standar pemeriksaan fungsi olfaktori pada lansia di Jakarta. *Neurona* 2012; 29: 7-13.
22. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Rocella EJ. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. United States: National Institutes of Health; 2003.
23. Collin C, Wade DT, Davies S, Horne V. The Barthel ADL Index: a reliability study. *Int Disabil Stud* 1988;10(2): 61-63.
24. Lawton MP, & Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist* 1969; 9(3): 179-186.
25. Regal, P. Carter A. Instrumental Activities of Daily Living Questionnaires for Dementia and Mild Cognitive Impairment. *Journal of Neurology Research, North America*. 2015; Available at: <<https://www.neurores.org/index.php/neurores/article/view/316/305>>. Date accessed: 25 Aug. 2019.
26. Sikkes SA, Visser PJ, Knol DL, de Lange-de Klerk ES, Tsolaki M, Frisoni GB, et al. Do instrumental activities of daily living predict dementia at 1- and 2-year follow-up? Findings from the Development of Screening guidelines and diagnostic Criteria for Predementia Alzheimer's disease study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(12): 2273-81.
27. Luck T, Lupp M, Wiese B, Maier W, van den Bussche H, Eisele M, Jessen F, et al. Prediction of incident dementia: impact of impairment in instrumental activities of daily living and mild cognitive impairment-results from the German study on ageing, cognition, and dementia in primary care patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 2012; 20(11): 943-54.
28. Jekel K, Damian M, Wattmo C, Hausner L, Bullock R, Connelly PJ, Dubois B, et al. Mild cognitive impairment and deficits in instrumental activities of daily living: a systematic review. *Alzheimers Res Ther* 2015; 7(1): 17.
29. Al Rasyid I, Syafrita Y, Sastri S. Hubungan faktor risiko dengan fungsi kognitif pada lanjut usia Kecamatan Padang Panjang Timur Kota Padang Panjang. *Jurnal Kesehatan Andalas* 2017; 6(1): 49-54.
30. Schneider BC, Gross AL, Bangen KJ, Skinner JC, Benitez A, Glymour MM, et al. Association of vascular risk factors with cognition in a multiethnic sample. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 2015; 70(4): 532-44.
31. Hajar I, Hart M, Chen YL, Mack W, Milberg W, Chui H, Lipsitz L. Effect of antihypertensive therapy on cognitive function in early executive cognitive impairment: a double-blind randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2012; 172(5): 442-4.
32. Paran E, Anson O, Lowenthal DT. Cognitive function and antihypertensive treatment in the elderly: a 6-year follow-up study. *Am J Ther* 2010; 17(4): 358-64.
33. Jaiswal A, Bhavsar V, Jaykaran, Kantharia ND. Effect of antihypertensive therapy on cognitive functions of patients with hypertension. *Ann Indian Acad Neurol* 2010; 13(3): 180-3.
34. Perna L, Mons U, Rujescu D, Kliegel M, Brenner H. Apolipoprotein E e4 and cognitive function: a modifiable association? results from two independent cohort studies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2016; 41: 35-45.
35. Momtaz YA, Ibrahim R, Hamid TA, Chai ST. Smoking and cognitive impairment among older persons in Malaysia. *Am J Alzheimers Dis Other Dement* 2015; 30(4): 405-11.
36. Fischer ME, Cruickshanks KJ, Schubert CR, Pinto AA, Carlsson CM, Klein BE, Klein R, Tweed TS. Age-related sensory impairments and risk of cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2016; 64(10): 1981-1987.
37. Dintica CS, Marseglia A, Rizzuto D, Wang R2, Seubert J, Arfanakis K, Bennett DA, Xu W. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology* 2019; 92(7): 700-709.
38. Liang X, Ding D, Zhao Q, Guo, Q., Luo, J., Hong, Z., et al. Association between olfactory identification and cognitive function in community-dwelling elderly: the Shanghai aging study. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 199.
39. Yahiaoui-Doktor M, Luck T, Riedel-Heller SG, Loeffler M, Wirkner K, Engel C. Olfactory function is associated with cognitive performance: results from the population-based LIFE-Adult-Study. *Alzheimers Res Ther* 2019; 11(1): 43.