

HUBUNGAN PENINGKATAN KADAR *C-REACTIVE PROTEIN* DENGAN PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF PASIEN GERIATRI RAWAT JALAN

THE RELATIONSHIP BETWEEN ELEVATED *C-REACTIVE PROTEIN* AND COGNITIVE FUNCTION DETERIORATION OF GERIATRIC OUTPATIENTS

Stefanus Erdana Putra,* Muhammad Hafizhan,** Raden Ajeng Hanindia Riani Prabaningtyas*

ABSTRACT

Introduction: Geriatric patients have different characteristics compared to other patients in general, in which they potentially experiencing cognitive impairment, decreasing of physiological and functional status, also the immunological system. This situation causes various inflammatory reactions that play a role in the development of neurodegenerative diseases, including the increase production of acute phase protein called *C-reactive protein (CRP)*.

Aims: To determine the association between the *CRP* serum concentration elevation and the deterioration of geriatric outpatients's cognitive function at Neurology Clinic Sebelas Maret University Hospital.

Methods: A cross-sectional study of geriatric patients at the Neurology Clinic of Sebelas Maret University Hospital, Surakarta. The cognitive state was evaluated using *Mini-Mental State Examination (MMSE)* and those with *MMSE* score <24 were considered cognitively declined. Concentrations of serum *CRP* were measured. Multiple logistic regression analysis was used to calculate Odds ratios (ORs) for cognitive decline, adjusted for the covariates of age, sex, body mass index, and disease history.

Results: There were 73 participants with mean age was 65.6 years old. There were 56,2% who were experiencing a cognitive decline. Relative to the lowest (first) quartile of *CRP* concentration, adjusted ORs were 1,44 for the second, 1,97 for the third, and 2,33 for the highest quartiles ($p=0,035$). The association between *CRP* levels and decreased cognitive function was found to be significant after adjusting for covariates. When data were stratified by sex, the association between *CRP* concentration and cognitive decline was observed in women.

Discussions: This research suggested an association between higher *CRP* concentration and lower cognitive function. Chronic inflammation might affect cognitive function in geriatric, particularly in women.

Keywords: *C-reactive protein*, cognitive function, geriatric outpatients

ABSTRAK

Pendahuluan: Pasien geriatri memiliki karakteristik yang berbeda dengan pasien pada umumnya, yaitu selain berpotensi mengalami gangguan fungsi kognitif juga menurunnya daya cadangan fisiologis serta status fungsional dan sistem imunologi. Keadaan ini menimbulkan berbagai reaksi inflamasi yang berperan dalam perkembangan penyakit neurodegeneratif, antara lain peningkatan produksi protein fase akut bernama *C-reactive protein (CRP)* oleh hepar.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara peningkatan kadar *CRP* dengan penurunan fungsi kognitif pasien geriatri rawat jalan di Poliklinik Saraf RS Universitas Sebelas Maret.

Metode: Penelitian potong lintang terhadap pasien geriatri di Poli Saraf RS Universitas Sebelas Maret, Surakarta. Evaluasi fungsi kognitif menggunakan *Mini-Mental State Examination (MMSE)*; dengan skor <24 dikategorikan mengalami penurunan fungsi kognitif. Kadar serum *CRP* masing-masing subjek juga diukur. Analisis regresi logistik berganda digunakan dalam menghitung rasio Odds (RO) untuk penurunan fungsi kognitif, dengan pengaturan kovariat usia, jenis kelamin, indeks massa tubuh, dan riwayat penyakit sebelumnya.

Hasil: Didapatkan 73 subjek dengan rerata usia 65,6 tahun. Sebanyak 56,2% subjek mengalami penurunan fungsi kognitif. Dengan perbandingan relatif terhadap kuartil konsentrasi *CRP* terendah (pertama), RO yang telah diatur adalah 1,44 untuk kuartil kedua; 1,97 untuk kuartil ketiga; serta 2,33 untuk kuartil keempat ($p=0,035$). Hubungan kadar *CRP* dan penurunan fungsi kognitif ditemukan signifikan setelah disesuaikan dengan kovariat. Setelah dilakukan sub-analisis berdasarkan jenis kelamin, peningkatan kadar *CRP* terhadap penurunan kognitif secara signifikan terjadi pada subjek perempuan.

Diskusi: Penelitian ini menunjukkan adanya hubungan antara peningkatan kadar *CRP* dengan penurunan fungsi kognitif. Inflamasi kronis memengaruhi fungsi kognitif geriatri khususnya perempuan.

Kata kunci: *C-reactive protein*, fungsi kognitif pasien rawat jalan, geriatri

*KSM Ilmu Penyakit Saraf RS Universitas Sebelas Maret, Surakarta; **Program Studi Profesi Dokter FK Universitas Sebelas Maret, Surakarta. **Korespondensi:** stefanuserdanaputra@gmail.com.

PENDAHULUAN

Meningkatnya angka harapan hidup di Indonesia dari 70,1 tahun pada periode 2010-2015 menjadi 72,2 tahun pada periode 2030-2035, menyebabkan meningkatnya angka demensia di Indonesia.¹⁻² Sebagian besar demensia disebabkan akibat penyakit Alzheimer.² Penyakit Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang menyebabkan penurunan progresif fungsi kognitif berupa memori episodik dan fungsi kortikal lainnya serta menyebabkan gangguan motorik pada tahap akhir penyakit ini.³

Pasien geriatri memiliki karakteristik yang berbeda dengan pasien pada umumnya, yaitu selain berpotensi mengalami gangguan fungsi kognitif juga menurunnya daya cadangan fisiologis serta status fungsional dan sistem imunologi.² Keadaan ini menimbulkan berbagai reaksi inflamasi yang berperan dalam perkembangan penyakit neurodegeneratif, antara lain ditandai dengan peningkatan produksi protein fase akut bernama *C-reactive protein* (CRP) oleh hepar.⁴

CRP banyak digunakan sebagai penanda berbagai penyakit, seperti stroke, penyakit kardiovaskular, dan penyakit metabolik.⁵⁻⁶ Proses inflamasi juga berperan dalam perkembangan penyakit neurodegeneratif.⁷ Berbagai mediator proinflamasi, seperti aktivasi komplemen, kemokin, sitokin pro-inflamasi (IL-6), *radical oxygen species* (ROS), *malondialdehyde* (MDA), dan enzim inflamasi disekresi oleh mikroglia, astrosit, dan neuron dalam perkembangan penyakit Alzheimer.⁸ Inflamasi kronis pada penyakit neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer menjadi dasar penelitian dalam penggunaan CRP sebagai penanda biologi non-spesifik untuk penyakit tersebut.⁹

TUJUAN

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui hubungan antara peningkatan kadar CRP dengan penurunan fungsi kognitif pasien geriatri rawat jalan di Poliklinik Saraf RS Universitas Sebelas Maret.

METODE

Penelitian ini bersifat observasional analitik secara potong lintang terhadap pasien geriatri (berusia >60 tahun) yang berobat ke Poliklinik Saraf

RS Universitas Sebelas Maret, Surakarta. Sampel diambil secara konsekutif pada bulan Maret hingga Mei 2019.

Kriteria eksklusi adalah pasien dengan tanda dan gejala klinis infeksi aktif atau asimtomatik dengan bukti infeksi pada pemeriksaan penunjang, seperti leukositosis, adanya pus atau leukosit pada urinalisis, gambaran infiltrat pada foto polos toraks; serta pasien dengan riwayat penyakit inflamasi sebelumnya seperti artritis reumatoid dan lupus eritematosus sistemik atau riwayat pemakaian steroid dan obat imunomodulator.

Kadar CRP serum diperiksa pada saat pasien datang, menggunakan reagen CRP Sekisui. Nilai CRP lebih dari 0,3mg/dL merupakan prediktor risiko tinggi pada proses inflamasi kronis, seperti aterosklerosis.⁹ Kadar CRP diurutkan dan dikategorikan menjadi empat kuartil, lalu dinotasikan dalam simbol angka, yaitu 1 (kadar <0,006mg/dL), 2 (kadar 0,006-0,090mg/dL), 3 (kadar 0,091-0,345mg/dL), dan 4 (kadar >0,345mg/dL). Penilaian fungsi kognitif berdasarkan *Mini Mental State Examination* (MMSE), yaitu skor MMSE<24 dikategorikan mengalami penurunan fungsi kognitif.³

Data diuji dengan uji regresi logistik berganda untuk mengetahui rasio Odds (RO) antara peningkatan kadar CRP dengan penurunan fungsi kognitif. Dilakukan juga analisis pengaruh kovariat terhadap kadar CRP. Data diuji dengan uji korelasi Spearman untuk mengetahui hubungan antara peningkatan kadar CRP dengan penurunan fungsi kognitif yang dinyatakan dalam koefisien korelasi (r), yang akan mengukur arah dan kekuatan hubungan linier antara kedua variabel. Profil karakteristik linear dari kuartil kadar CRP dan berbagai kovariat yang ada dihubungkan dengan penurunan fungsi kognitif melalui analisis Cochran-Armitage *trend test*. Semua analisis menggunakan program SAS versi 9.4 dan SPSS 20.0 dengan nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan secara statistik.

HASIL

Berdasarkan klasifikasi derajat gangguan kognitif yang digunakan oleh Perdossi,³ dalam penelitian ini ditemukan adanya 49 orang subjek

Tabel 1. Karakteristik Subjek terhadap Kuartil Kadar Serum CRP

Kovariat	Total (n)	Penurunan Fungsi Kognitif		p
		Ya	Tidak	
Laki-laki	37	19	18	0,341
Perempuan	36	22	14	0,026
Usia	73	41	32	0,586
IMT	73	41	32	0,186
Stroke	29	21	8	0,171
Penyakit Jantung Iskemik	18	9	9	0,450
Hipertensi	66	39	37	0,098
Merokok	26	12	14	0,586
Diabetes	20	9	11	0,903
Kuartil Kadar CRP				
• Kuartil 1	19	7	12	
• Kuartil 2	18	13	5	0,115
• Kuartil 3	18	9	9	
• Kuartil 4	18	12	6	

*Uji Cochran-Armitage *trend test*; CRP: *C-reactive protein*; IMT: indeks massa tubuh.

dengan gangguan fungsi kognitif ringan, 9 orang subjek dengan gangguan fungsi kognitif sedang, serta 6 orang subjek dengan gangguan fungsi kognitif sedang-berat.

Didapatkan 73 subjek dengan rerata usia $65,58 \pm 5,51$ tahun yang mayoritas (50,68%) laki-laki. Rerata skor MMSE adalah $22,56 \pm 3,90$ dan sebagian besar (56,16%) subjek memiliki skor MMSE < 24 dan dikategorikan mengalami penurunan fungsi kognitif. Rerata kadar serum CRP adalah 0,458mg/dL (jangkauan interkuartil bernilai 0,006-0,345). Karakteristik subjek berdasarkan kuartil kadar serum CRP ditunjukkan pada tabel 1. Subjek perempuan memiliki kadar serum CRP yang lebih tinggi secara signifikan ($p=0,026$).

RO untuk penurunan fungsi kognitif dalam hubungannya dengan kuartil kadar serum CRP ditunjukkan pada Tabel 2. Dari semua model yang dianalisis, kuartil kadar serum CRP yang lebih tinggi secara signifikan dikaitkan dengan peningkatan RO untuk penurunan fungsi kognitif (skor MMSE < 24). Sebelum dilakukan kontrol terhadap kovariat, subjek dengan kategori kadar CRP pada kuartil tertinggi atau Q4 (kadar CRP > 0,345mg/dL) memiliki RO 2,34 kali untuk mengalami penurunan fungsi kognitif dibandingkan dengan subjek dengan kategori

kadar CRP pada kuartil terendah atau Q1 (kadar CRP < 0,006mg/dL).

Ketika dilakukan kontrol untuk kovariat usia dan jenis kelamin, subjek pada Q4 memiliki RO 1,29 kali untuk mengalami penurunan fungsi kognitif dibandingkan dengan subjek pada Q1. Sementara itu, kontrol untuk semua kovariat meningkatkan RO untuk subjek pada Q4 mirip dengan model yang tidak dikontrol, yaitu 2,33 kali untuk mengalami penurunan fungsi kognitif dibandingkan dengan subjek pada Q1. Ketika dikelompokkan berdasarkan jenis kelamin dan dianalisis menggunakan model penyesuaian untuk semua kovariat, hubungan konsentrasi CRP dengan penurunan kognitif diamati signifikan pada subjek perempuan ($p=0,008$), tetapi tidak signifikan pada subjek laki-laki ($p=0,089$). Hubungan kadar serum CRP dengan fungsi kognitif adalah signifikansi marginal ($p=0,072$). Distribusi konsentrasi CRP tidak berbeda secara signifikan antara perempuan dan laki-laki (median, 0,090 vs 0,085mg/dL; $p=0,272$ dengan *Wilcoxon rank sum test*).

PEMBAHASAN

RO untuk penurunan fungsi kognitif secara signifikan lebih tinggi pada subjek yang termasuk dalam kuartil kadar serum CRP tertinggi dibandingkan dengan subjek yang berada di kuartil

Tabel 2. Nilai RO untuk Penurunan Fungsi Kognitif (Skor MMSE<24) berdasarkan Kuartil Kadar Serum CRP (n=73)

Kuartil Kadar Serum CRP	Fungsi Kognitif									P
	Total			Laki-laki			Perempuan			
	Unadjusted	Adjusted Usia dan Jenis Kelamin	Adjusted Kovariat	Unadjusted	Adjusted Usia	Adjusted Kovariat	Unadjusted	Adjusted Usia	Adjusted Kovariat	
Kuartil 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0,237
Kuartil 2	1,25 (1,06-2,46)	1,16 (1,03-2,98)	1,44 (1,08-3,48)	1,37 (1,06-3,01)	1,18 (1,03-3,15)	1,27 (1,02-3,28)	1,11 (1,01-4,68)	1,10 (1,01-4,91)	1,03 (1,00-4,15)	0,115
Kuartil 3	1,79 (1,17-3,73)	1,21 (1,13-3,01)	1,97 (1,17-4,29)	2,56 (1,12-5,11)	1,93 (1,07-5,52)	1,41 (1,11-3,40)	1,54 (1,06-5,08)	1,51 (1,05-5,69)	1,26 (1,02-4,91)	0,168
Kuartil 4	2,34 (1,38-4,09)	1,29 (1,16-3,09)	2,33 (1,27-4,55)	3,60 (1,67-6,08)	2,29 (1,14-6,32)	2,01 (1,43-5,65)	2,21 (1,02-6,04)	2,11 (1,02-6,47)	2,03 (1,00-5,43)	0,008

*Uji regresi logistik berganda; RO: rasio Odds; MMSE: *mini-mental state examination*; CRP: *C-reactive protein*.

terendah. Signifikansi dari penelitian ini bahkan lebih kuat setelah mengendalikn berbagai kovariat, seperti usia, jenis kelamin, IMT, riwayat stroke, riwayat penyakit jantung iskemik, riwayat hipertensi, riwayat diabetes melitus, dan riwayat merokok.

Studi epidemiologis yang pernah dilakukan sebelumnya dan menilai hubungan antara kadar CRP dan penurunan fungsi kognitif terutama berasal dari negara-negara Eropa, dan hanya beberapa studi di benua Asia. Dari beberapa penelitian terakhir yang telah dipublikasikan, dua penelitian menargetkan populasi Cina dan satu penelitian menargetkan populasi Jepang.¹¹⁻¹² Penelitian pertama adalah studi kasus kontrol berbasis rumah sakit yang menyatakan bahwa konsentrasi CRP yang lebih tinggi ditemukan pada kelompok pasien dengan gangguan kognitif (kelompok kasus).¹¹ Penelitian kedua merupakan sebuah studi kohort prospektif pada pasien dengan gangguan kognitif ringan.

Penelitian ini melaporkan bahwa konsentrasi CRP yang lebih tinggi pada temuan pemeriksaan awal meningkatkan risiko demensia pada 2 tahun masa *follow-up*.¹² Penelitian ini melibatkan pasien dari dua fasilitas kesehatan pada komunitas pedesaan Jepang yang menghasilkan hubungan linear antara kadar CRP yang lebih tinggi dengan risiko terjadinya demensia, namun hanya pada individu dengan riwayat stroke.¹² Dalam studi itu, para subjek dengan demensia dipilih berdasarkan informasi dari program asuransi perawatan jangka panjang nasional untuk mempermudah *follow-up*, dan tidak ada informasi yang tersedia mengenai fungsi kognitif, membuat perbandingan *cross-study* menjadi sulit untuk dilakukan.¹² Dalam penelitian ini, peneliti menemukan hubungan yang jelas antara peningkatan

kadar serum CRP dan penurunan fungsi kognitif yang diukur menggunakan skala MMSE, sebuah alat ukur objektif dari fungsi kognitif.

Berbagai penelitian terbaru mengungkapkan bahwa inflamasi sistemik sangat terkait dengan aterosklerosis dan diabetes, serta merupakan faktor risiko yang penting untuk penyakit Alzheimer.¹³⁻¹⁴ CRP suatu protein plasma fase akut meningkat dengan cepat sebagai respons terhadap peradangan dan infeksi.¹⁵ CRP terutama diproduksi dalam hepatosit, tetapi Slevin dkk juga mengamati adanya ekspresi neuronal CRP pada sediaan otak postmortem pasien dengan penyakit Alzheimer.¹⁶ Peradangan saraf terlibat dalam patogenesis, perkembangan, dan prognosis berbagai penyakit neurodegeneratif, seperti penyakit Alzheimer dan penyakit Parkinson.¹³ Meskipun belum ada bukti ilmiah bahwa kadar CRP neuron dapat memengaruhi kadar CRP darah, akan menarik untuk meneliti lebih lanjut bilamana perubahan inflamasi pada sistem saraf pusat akan memengaruhi respons imun tubuh perifer.

Kadar CRP bervariasi di seluruh etnis¹⁷ dengan konsentrasi tertinggi ditemukan di ras Afrika-Amerika, diikuti oleh ras Hispanik dan Kaukasia. Orang Asia, seperti populasi Jepang dan Cina, memiliki konsentrasi CRP terendah.¹⁷ Penelitian pada populasi umum yang tinggal di Asia Tenggara (Malaysia, Singapura, Indonesia) melaporkan median kadar CRP<0,5mg/L, yang konsisten dengan hasil temuan penelitian ini.¹⁷ Sebaliknya, rerata konsentrasi CRP pada orang dewasa Amerika yang sehat dilaporkan sekitar atau lebih dari 2mg/L.¹⁸

Honolulu Aging Study melaporkan median konsentrasi CRP untuk orang Asia yang tinggal di Amerika adalah 0,57mg/L,¹⁹ lebih rendah daripada

populasi non-Asia yang tinggal di Amerika, tetapi lebih tinggi daripada orang Asia yang tinggal di benua Asia (termasuk populasi dalam penelitian ini). Temuan ini menunjukkan bahwa perbedaan kadar CRP berasal terutama dari latar belakang genetik, tetapi juga dipengaruhi oleh faktor gaya hidup.

Penelitian potong lintang dengan populasi masyarakat umum sebelumnya menyatakan bahwa konsentrasi CRP yang lebih tinggi dikaitkan dengan fungsi kognitif yang lebih rendah.²⁰ Namun, hasil dari studi kohort prospektif yang menargetkan populasi umum tidak selalu konsisten. Sebagai contoh, beberapa studi kohort prospektif telah melaporkan asosiasi positif atau marginal,²¹ sedangkan beberapa melaporkan tidak ada hubungan²² atau bahkan hubungan terbalik.²³ Sebagian besar studi ini dilakukan dengan menggunakan latar belakang multietnis. Heterogenitas populasi penelitian mungkin telah menyebabkan beberapa inkonsistensi ini.

Berbeda dengan beberapa penelitian sebelumnya, penelitian ini mencoba mengendalikan kovariat yang ada dalam hubungannya dengan fungsi kognitif, sehingga hubungan masing-masing kovariat tersebut dapat diketahui dengan lebih baik. Dalam penelitian ini, ketika dilakukan analisis regresi logistik berganda untuk menilai perbandingan karakteristik subjek dengan kuartil kadar serum CRP, hanya didapatkan signifikansi secara statistik pada subjek perempuan. Kovariat yang lain seperti usia, IMT, riwayat stroke, riwayat penyakit jantung iskemik, hipertensi, merokok, dan diabetes melitus tidak signifikan secara statistik mungkin disebabkan penggunaan CRP sebagai penanda biologi yang tidak spesifik.

CRP berperan penting dalam respons sistemik terhadap peradangan, dan merupakan penanda peradangan akut yang paling umum digunakan.²⁴ Beberapa penelitian terbaru menunjukkan bahwa peradangan kronis tingkat rendah dengan peningkatan konsentrasi CRP menyanggah banyak penyakit, seperti penyakit kardiovaskular, sindrom metabolik, dan kanker.²⁵

Dalam sebuah penelitian potong lintang pada 445 laki-laki dan 422 perempuan berusia >60 tahun, Hanamsagar dan Bilbo²⁶ menemukan hubungan

antara konsentrasi CRP yang lebih tinggi dan penurunan fungsi kognitif pada perempuan, tetapi tidak pada laki-laki. Dalam penelitian ini, ketika mengelompokkan subjek berdasarkan jenis kelamin dan menyesuaikan analisis pada semua kovariat, penurunan fungsi kognitif hanya dikaitkan dengan konsentrasi CRP yang tinggi pada perempuan. Probabilitas interaksi tidak signifikan secara statistik, tetapi marginal ($p=0,072$).

Namun, dengan ukuran sampel yang lebih besar, hubungan jenis kelamin dengan kadar CRP mungkin akan lebih jelas. Penurunan kadar hormon seks yang berhubungan dengan usia memengaruhi sistem kekebalan tubuh dan menyebabkan peradangan kronis tingkat rendah pada geriatri.²⁷ Penurunan kadar hormon seks ini, terutama terjadi pada hormon estrogen dan progesteron, jauh lebih jelas terjadi pada perempuan pascamenopause daripada laki-laki.²⁷ Analisis longitudinal dari populasi ini kemungkinan dapat memprediksi penurunan fungsi kognitif pada geriatri menggunakan penanda inflamasi perifer di masa depan.

KESIMPULAN

Terdapat hubungan yang jelas antara kadar serum CRP dan penurunan fungsi kognitif pada pasien geriatri di Poliklinik Saraf RS Universitas Sebelas Maret.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bappenas. Proyeksi penduduk Indonesia 2010-2035; 2013.
2. Suriastini NW, Turana Y, Witoelar F, Suprptilah B, Wicaksono TY, Dwi E. Angka prevalensi demensia: perlu perhatian kita semua. Policy Brief. 2016;2016:3.
3. Perdossi. Pedoman praktik klinik: diagnosis dan penatalaksanaan demensia. Jakarta: Perdossi; 2015.
4. Aguiar FJB, Ferreira-Junior M, Sales MM, Cruz-Neto LM, Fonseca LAM, Sumita NM, dkk. C-reactive protein: clinical application and proposal for a rational use. *Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)*. 2014;59(1):85-92.
5. Shrivastava AK, Singh HV, Raizada A, Singh SK. C-reactive protein, inflammation and coronary heart disease. *Egyptian Heart J*. 2015;67:89-97.
6. Zhou Y, Han W, Gong D, Man C, Fan Y. Hs-CRP in stroke: a meta-analysis. *Clinica Chimica Acta*. 2016;453:21-7.

7. Amor S, Peferoen LA, Vogel DY, Breur M, Van-Der-Walk P, Baker D. Inflammation in neurodegenerative diseases-an update. *Immunology*. 2014;142(2):151-66.
8. Subhramanyam CS, Wang C, Hu Q, Dheen ST. Microglia-mediated neuroinflammation in neurodegenerative diseases. *Semin Cell Dev Biol*. In press 2019.
9. Song IU, Chung SW, Kim YD, Maeng LS. Relationship between the hs-CRP as non-specific biomarker and Alzheimer's disease according to aging process. *Int J Med Sci*. 2015;12(8):613-7.
10. Watanabe Y, Kitamura K, Nakamura K, Sanpei K, Wakasugi M, Yokoseki. Elevated C-reactive protein is associated with cognitive decline in outpatients of a general hospital: the project in Sado for total health (PROST). *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2016;6(1):10-9.
11. Ge X, Xu XY, Feng CH, Wang Y, Li YL, Feng B. Relationships among serum C-reactive protein, receptor for advanced glycation products, metabolic dysfunction, and cognitive impairments. *BMC Neurol*. 2014;13:110.
12. Chei CL, Yamagishi K, Ikeda A, Noda H, Maruyama M, Cui R, dkk. CIRCS investigators: C-reactive protein levels and risk of disabling dementia with and without stroke in Japanese: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Atherosclerosis*. 2014;236(2):438-43.
13. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement (NY)*. 2018;4:575-90.
14. Yuan T, Yang T, Chen H, Fu D, Hu Y, Wang J, dkk. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biology*. 2019;20:247-60.
15. Eltoft A, Arntzen KA, Hansen JB, Wilsgaard T, Mathiesen EB, Johnsen SH. C-reactive protein in atherosclerosis-a risk marker but not a causal factor? A 13-year population-based longitudinal study: the Tromsø study. *Atherosclerosis*. 2017;263:293-300.
16. Slevin M, Matou S, Zeinolabediniy Y, Corpas R, Weston R, Liu D, dkk. Monomeric C-reactive protein-a key molecule driving development of Alzheimer's disease associated with brain ischaemia? *Scientific Report*. 2015;5:13281.
17. Morimoto Y, Conroy SM, Ollberding NJ, Kim Y, Lim U, Cooney RV, dkk. Ethnic differences in serum adipokine and C-reactive protein levels: the multiethnic cohort. *Int J Obes (Lond)*. 2014;38(11):1416-22.
18. Salazar J, Martínez MS, Chávez M, Toledo A, Anez R, Torres Y. C-reactive protein: clinical and epidemiological perspectives. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:605810.
19. White LR, Zarow C, Gelber R, Sonnen J, Lock JU, Montine T, dkk. Cognitive resilience and vulnerability to Alzheimer brain lesions in the honolulu-asia aging study (HAAS). *Alzheimer's & Dementia: J Alzheimer's Association*. 2015;11(7):628-9.
20. Singh-Manoux A, Dugravot A, Brunner E, Kumari M, Shipley M, Elbaz A, dkk. Interleukin-6 and C-reactive protein as predictors of cognitive decline in late midlife. *Neurology* 2014;83(6):486-93.
21. Roediger MA, Marucci MFN, Duim EL, Santos JLF, Duarte YAO, Oliveira C. Inflammation and quality of life in later life: findings from the health, well-being and aging study (SABE). *Health Qual Life Outcomes*. 2019;17(1):26.
22. Ferreira ST, Clarke JR, Bomfim TR, De-Felice FG. Inflammation, defective insulin signaling, and neuronal dysfunction in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2014;10(1):76-83.
23. Wichmann MA, Cruickshanks KJ, Carlsson CM, Chappell R, Fischer ME, Klein BE, dkk. Long-term systemic inflammation and cognitive impairment in a population-based cohort. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(9):1683-91.
24. Pathak A, Agrawal A. Evolution of C-reactive protein. *Front Immunol*. 2019;10:943.
25. Fonseca FA, Izar MC. High-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular disease across countries and ethnicities. *Clinics (Sao Paulo)*. 2016;71(4):235-42.
26. Hanamsagar R, Bilbo SD. Sex differences in neurodevelopmental and neurodegenerative disorders: focus on microglial function and neuroinflammation during development. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2016;160:127-33.
27. Gubbels-Bupp MR. Sex, the aging immune system, and chronic disease. *Cell Immunol* 2015;294(2):102-10.