

GANGGUAN PENGHIDU SEBAGAI FAKTOR RISIKO PENURUNAN FUNGSI KOGNITIF PADA LANSIA PENDIDIKAN RENDAH

OLFACTORY IMPAIRMENT AS A RISK FACTOR OF COGNITIVE DECLINE IN THE ELDERLY WITH LOW EDUCATION

Yuda Turana*

ABSTRACT

Introduction: Olfactory function plays a role in cognitive decline. Olfactory disorders are known to predict faster cognitive decline and indicate nerve degeneration in the brain. Elderly people with lower assessment of olfactory function are associated with decreased memory function. While the elderly with low education are known to have a high risk of developing dementia. So far there has been no research on disorders of olfactory on cognitive function of elderly with low education.

Aim: This study aimed to determine the role of olfactory function and other risk factors related to cognitive decline in the elderly with lower education.

Method: A nested cohort study design was used in the fostered area of active age research (in the period 2015-2017) at North, West and Central Jakarta, in elderly with lower education. The cognitive function was assessed using the MMSE instrument. Subjects with a decrease of MMSE score more than 2 points compared to baseline were categorized as having cognitive decline. The olfactory assessment was tested using ten aromas that have been standardized, lipid profile, fasting glucose, and APOE were included.

Results: There were 148 elderly subjects with lower education background, majority of the respondent was female 114 (77%) with mean of age 70.2 ± 8.9 years old. Our study showed that 64 (43.2%) subjects had cognitive decline with a mean of decreased was -1.02 ± 3.8 after a follow-up of 2 years, bivariate analyses showed smoking habit and olfactory impairment as a risk factor of cognitive decline ($p < 0.05$; $OR = 3.1$; $OR = 2.6$). In multivariate analyses, subjects with olfactory impairment were 2,7 times more likely to have cognitive decline.

Discussion: Olfactory dysfunction is a risk factor for reduced cognitive function in the elderly with low education.

Keywords: Cognitive, elderly, olfactory

ABSTRAK

Pendahuluan: Fungsi penghidu berperan terhadap penurunan fungsi kognitif. Gangguan penghidu diketahui dapat memprediksi penurunan kognitif yang lebih cepat dan mengindikasikan degenerasi saraf di otak. Lansia dengan penilaian fungsi penghidu yang lebih rendah berkaitan dengan penurunan fungsi memori. Sementara lansia dengan pendidikan rendah diketahui mempunyai risiko tinggi terkena demensia. Sejauh ini belum ada penelitian tentang gangguan penghidu terhadap fungsi kognitif lansia berpendidikan rendah.

Tujuan: Untuk mengetahui peranan fungsi penghidu dan faktor risiko lainnya terhadap penurunan fungsi kognitif pada lansia pendidikan rendah.

Metode: Penelitian dengan desain *nested cohort* di wilayah binaan *active ageing research* (periode 2015-2017) yaitu di Jakarta Utara, Jakarta Barat, dan Jakarta Pusat pada lansia dengan pendidikan rendah. Pemeriksaan fungsi kognitif dinilai dengan menggunakan *Mini Mental State Examination* (MMSE). Subjek dengan penurunan skor MMSE lebih dari 2 poin dibandingkan *baseline* dikategorikan mengalami penurunan fungsi kognitif. Subjek dilakukan penilaian fungsi penghidu menggunakan 10 aroma yang telah distandarisasi, pemeriksaan profil lipid, gula darah puasa, dan APOE.

Hasil: Didapatkan 148 subjek lansia berpendidikan rendah yang mayoritas perempuan (77%) dengan rerata usia $70,2 \pm 8,9$ tahun. Sebanyak 43,2% lansia mengalami penurunan skor MMSE dengan rerata penurunan sebesar $-1,02 \pm 3,8$ pada pemantauan selama 2 tahun. Analisis bivariat menunjukkan perilaku merokok dan gangguan olfaktori memiliki risiko terhadap penurunan fungsi kognitif ($RO = 3,1$ dan $RO = 2,6$; $p < 0,05$). Analisis multivariat menunjukkan subjek dengan gangguan olfaktori memiliki risiko 2,7 kali untuk mengalami penurunan fungsi kognitif.

Diskusi: Gangguan olfaktori merupakan faktor risiko penurunan fungsi kognitif pada lansia berpendidikan rendah.

Kata kunci: Fungsi penghidu, kognitif, lansia, kognitif, olfaktori

*Departemen Neurologi FKIK Universitas Katolik Atma Jaya. **Korespondensi:** yuda.turana@atmajaya.ac.id.

PENDAHULUAN

Sejak tahun 2015, Indonesia sudah memasuki era penduduk menua (*ageing population*), yaitu jumlah penduduk lansia melebihi angka tujuh persen.¹ Jumlah lansia di Indonesia mencapai 24,49 juta jiwa atau setara dengan 9,27% dari seluruh penduduk pada tahun 2018.² Peningkatan jumlah penduduk lansia seringkali diiringi dengan meningkatnya angka kejadian penyakit degeneratif seperti demensia.³⁻⁴

Tidak hanya masalah penuaan, masih banyak lansia berpendidikan rendah. Berdasarkan data Susenas (2018), sebanyak 21,01% lansia tidak dapat membaca dan menulis; 52,15% penduduk lansia tidak memiliki ijazah pendidikan apapun, dan hanya sebesar 18,77% yang diketahui menempuh jenjang pendidikan SMP/ sederajat atau lebih.²

Pendidikan rendah seringkali dikaitkan dengan kerentanan terhadap masalah kesehatan. Survei kesehatan di Chile menunjukkan sebagian besar faktor risiko kardiovaskular lebih sering terjadi pada tingkat pendidikan rendah, serta menunjukkan gradien terhadap peningkatan hasil kesehatan dengan meningkatnya pendidikan.⁵⁻⁶ *Health and Retirement Study* (HRS) menyatakan bahwa lansia dengan peningkatan rerata tahun pendidikan dalam rentang waktu 10 tahun akan menurunkan prevalensi demensia dari 11,6% menjadi 9,2%.⁷

Penelitian kohort *Framingham Heart Study* (FHS) menunjukkan kejadian demensia pada lansia >60 tahun menurun secara signifikan antara tahun 1977 dan 2008, khususnya pada mereka yang setidaknya memiliki ijazah sekolah menengah. Paparan pendidikan diketahui dapat meningkatkan cadangan kognitif melalui neuroplastisitas dan pembentukan jaringan saraf yang lebih kompleks, sehingga menghasilkan kemampuan untuk mengimbangi tingkat neuropatologi yang lebih besar di kemudian hari.⁸

Beberapa faktor risiko vaskuler seperti *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), obesitas, hipertensi, merokok, dan adanya genetik APOE e4 memiliki peran dalam gangguan fungsi kognitif.⁹⁻¹⁴ Penelitian lainnya menunjukkan peranan fungsi penghidu terhadap penurunan fungsi

kognitif.¹⁵⁻¹⁶ Gangguan penghidu diketahui dapat memprediksi penurunan kognitif yang lebih cepat dan mengindikasikan degenerasi saraf di otak.¹⁷ Devanand dkk mendapatkan lansia dengan skor penilaian fungsi penghidu yang lebih rendah berkaitan dengan penurunan fungsi memori.¹⁵ Demikian pula terdapat hubungan pendidikan dengan fungsi kognitif dan fungsi penghidu.¹⁸⁻¹⁹

Meskipun pemeriksaan psikometrik merupakan pemeriksaan baku emas, tetapi pemeriksaan psikometrik pada pasien lansia pendidikan rendah mempunyai keterbatasan pada beberapa kondisi khusus, seperti pada pasien yang tidak bisa membaca dan menulis, terdapat gangguan penglihatan dan pendengaran, serta pasien dengan *pseudoamnesia*. Pemeriksaan penghidu tidak membutuhkan kemampuan membaca dan menulis, sehingga pada lansia dengan pendidikan rendah yang mempunyai risiko tinggi terkena demensia, dapat digunakan pemeriksaan ini.²⁰

Saat ini belum ada penelitian di Indonesia yang menggambarkan besarnya risiko gangguan kognitif pada lansia dengan gangguan penghidu. Pada penelitian ini, peneliti ingin mengetahui peranan gangguan penghidu dan berbagai faktor risiko vaskuler terhadap penurunan fungsi kognitif pada lansia pendidikan rendah.

METODE

Penelitian dengan desain studi *nested cohort* merupakan bagian dari *active ageing research* di wilayah (tempat) pada periode pengumpulan data tahun 2015-2017. Didapatkan jumlah sampel sebanyak 148 lansia dengan rerata *follow up* 3±2 tahun. Lansia yang memenuhi kriteria inklusi adalah lansia dengan pendidikan kurang dari 9 tahun dan menjadi bagian dalam studi *baseline* sebelumnya. Pemeriksaan fungsi kognitif menggunakan *Mini Mental State Examination* (MMSE). Subjek dinyatakan mengalami penurunan fungsi kognitif jika terdapat penurunan skor MMSE minimal 2 poin dibandingkan dengan hasil MMSE tahun sebelumnya.

Subjek dilakukan pemeriksaan kadar *low-density lipoprotein* (LDL), *high-density lipoprotein* (HDL), gula darah, APOE e4, serta tekanan darah,

indeks massa tubuh (IMT), dan fungsi olfaktori di awal penelitian. Pada pemeriksaan darah puasa, dikategorikan tinggi bila LDL ≥ 130 mg/dL, HDL (rendah perempuan < 50 mg/dL; laki-laki < 40 mg/dL), dan gula darah ≥ 126 mg/dL. Subjek dikategorikan sebagai gangguan penghidu bila skor pemeriksaan olfaktori < 7 , dinyatakan hipertensi jika tekanan darah sistolik ≥ 140 mmHg dan/atau tekanan darah diastolik ≥ 90 mmHg, serta dinyatakan obesitas IMT ≥ 27 .²¹⁻²⁷

Analisis dilakukan secara bivariat menggunakan uji *Chi-square* dan multivariat menggunakan regresi logistik dengan batas kemaknaan $< 0,05$. Penelitian ini telah mendapat persetujuan dari komisi etik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan dengan No. 13/03/KEP-FKUAJ/2017.

HASIL

Didapatkan 148 subjek lansia yang mayoritas perempuan (77%) dengan rerata usia $70,2 \pm 8,9$ tahun (Tabel 1). Sebanyak 43,2% atau 64 subjek mengalami penurunan skor MMSE ≥ 2 poin yang dikelompokkan sebagai penurunan fungsi kognitif. Sebagian besar subjek memiliki riwayat obesitas (88,1%) dan hipertensi (64%).

Hasil analisis bivariat menunjukkan bahwa riwayat merokok dan gangguan penghidu memiliki hubungan yang signifikan terhadap penurunan fungsi kognitif (RO:3,08; $p=0,036$ dan RO: 2,58; $p=0,024$). Pada analisis multivariat menunjukkan lansia pendidikan rendah dengan gangguan penghidu memiliki risiko 2,7 kali untuk mengalami penurunan fungsi kognitif (Tabel 2).

Tabel 1. Karakteristik Demografi dan Klinis terhadap Fungsi Kognitif (n=148)

| Variabel | n (%) | Fungsi Kognitif | | p | RO (IK 95%) |
|---------------------------|------------|-------------------|------------------|--------|------------------------|
| | | Menurun (n=64) | Normal (n=84) | | |
| Jenis Kelamin | | | | | |
| • Laki-laki | 34 (23,0) | 17 (50,0) | 17 (50,0) | 0,478) | 1,426 (0,661-3,075) |
| • Perempuan | 114 (77,0) | 47 (41,2) | 67 (58,8) | | |
| Obesitas | | | | | |
| • Ya | 119 (88,1) | 47 (39,5) | 71 (60,5) | 0,139 | 0,392 (0,133-1,150) |
| • Tidak | 16 (11,9) | 10 (62,5) | 6 (37,5) | | |
| HDL | | | | | |
| • Rendah | 43 (35,2) | 15 (34,9) | 28 (65,1) | 0,413 | 0,673 (0,312-1,452) |
| • Normal | 79 (64,8) | 35 (44,3) | 44 (55,7) | | |
| LDL | | | | | |
| • Tinggi | 62 (50,8) | 20 (32,3) | 42 (67,7) | 0,071 | 0,476 (0,228-0,993) |
| • Normal | 60 (49,2) | 30 (50,0) | 30 (50,0) | | |
| Diabetes | | | | | |
| • Ya | 21 (17,2) | 6 (28,6) | 15 (71,4) | 0,304 | 0,518 (0,186-1,445) |
| • Tidak | 101 (82,8) | 44 (43,6) | 57 (56,4) | | |
| Riwayat Hipertensi | | | | | |
| • Ya | 87 (64,0) | 39 (44,8) | 48 (55,2) | 0,614 | 1,283 (0,629-2,618) |
| • Tidak | 49 (36,0) | 19 (38,8) | 30 (61,2) | | |
| Riwayat Perokok | | | | | |
| • Ya | 21 (14,2) | 14 (66,7) | 7 (33,3) | 0,036* | 3,080 (1,162-8,163) |
| • Tidak | 127 (85,8) | 50 (39,4) | 77 (60,6) | | |
| APOE e4 | | | | | |
| • Positif | 30 (27,8) | 10 (33,3) | 20 (66,7) | 0,526 | 0,628 (0,282-1,647) |
| • Negatif | 78 (72,2) | 33 (42,3) | 45 (57,7) | | |
| Olfaktori/Penghidu | | | | | |
| • Gangguan | 88 (66,2) | 45 (51,1) | 43 (48,9) | 0,024* | 2,576 (1,195-5,554) |
| • Normal | 45 (33,8) | 13 (28,9) | 32 (71,1) | | |

**Chi-square test* $p < 0,05$; RO: rasio Odds; IK: interval kepercayaan; LDL: *low-density lipoprotein*; HDL: *high-density lipoprotein*.

Tabel 2. Analisis Multivariat Faktor Risiko Penurunan Kognitif (n=148)

| Variabel | B | SE | p* | RO |
|-----------|--------|-------|-------|-------|
| Perokok | 0,237 | 0,692 | 0,692 | 1,267 |
| Obesitas | 0,010 | 0,988 | 0,988 | 1,010 |
| Olfaktori | 1,027 | 0,002 | 0,022 | 2,739 |
| LDL | -0,631 | 0,132 | 0,132 | 0,532 |

*Logistic regression test; RO: rasio Odds; LDL: low-density lipoprotein.

PEMBAHASAN

Pada penelitian ini didapatkan subjek dengan penurunan gangguan kognitif masih cukup tinggi, dengan penurunan cenderung terjadi pada laki-laki dibandingkan perempuan. Hal ini sesuai dengan beberapa studi yang menunjukkan lansia dengan pendidikan rendah berisiko tinggi adanya gangguan kognitif dan demensia.²⁸⁻²⁹ Cadangan kognitif yang tinggi berkaitan dengan banyaknya tahun pendidikan yang ditempuh dan hal ini dapat mengimbangi perubahan patologi otak yang sejalan dengan peningkatan usia.⁸

Subjek lansia dengan riwayat gangguan penghidu pada penelitian ini berhubungan untuk mengalami penurunan kognitif secara signifikan, sesuai dengan Dintica dkk bahwa gangguan penghidu memprediksi penurunan kognitif yang lebih cepat dan mengindikasikan adanya proses degenerasi di otak.¹⁷ Masurkar dkk menunjukkan bahwa disfungsi penghidu dapat terjadi pada tahap praklinis penyakit demensia Alzheimer (DA).³⁰ Dengan adanya amiloid-beta (A β) dan hiperfosforilasi tau pada sistem penghidu dikaitkan sebagai penanda patologis yang menjelaskan hubungan gangguan penghidu dengan patologi DA.³¹

Studi Devanand melaporkan identifikasi gangguan penghidu lebih baik dalam memprediksi penurunan kognitif pada subjek kognitif yang diikuti selama 2-7 tahun dibandingkan dengan memori episodik verbal.¹⁵ Hal ini menunjukkan penilaian memori terhadap aroma merupakan suatu pengukuran yang lebih sensitif dibandingkan dengan tes memori visual dan verbal.

Berbagai penelitian menunjukkan peranan gender, genetik APOE4, dan faktor risiko vaskular (obesitas, HDL, LDL, adanya diabetes, hipertensi, riwayat merokok) sebagai faktor risiko penurunan

kognitif.³²⁻³⁴ Pada penelitian ini faktor risiko vaskuler, seperti obesitas, serta riwayat diabetes dan hipertensi tidak berhubungan dengan penurunan kognitif. Hal ini secara umum dapat disebabkan oleh keterbatasan penelitian ini yang tidak mengetahui lamanya paparan faktor risiko dan pemantauan penurunan kognitif yang hanya 2 sampai 3 tahun.

Studi Pancani dkk menunjukkan peranan HDL dan kaitannya dengan gender, bahwa HDL berhubungan signifikan dengan kognitif hanya pada laki-laki, namun tidak pada perempuan.³⁵ Hasil yang berbeda dengan penelitian ini dapat disebabkan karena mayoritas subjek adalah perempuan.

Penelitian ini tidak mendapatkan hubungan bermakna antara diabetes dengan fungsi kognitif. Hal ini dapat disebabkan tidak diketahuinya lama paparan diabetes pada subjek penelitian. Studi patologi klinis menunjukkan tidak adanya hubungan diabetes dengan kejadian demensia.³⁶ Hal ini didukung oleh studi Abner dkk yang menyatakan bahwa kejadian diabetes berhubungan dengan kardiovaskular, namun bukan sebagai neuropatologi dari Alzheimer. Studi ini menunjukkan bahwa diabetes dan *brain infark* secara bersamaan dikaitkan dengan penurunan skor kognitif, namun tidak berhubungan bila hanya memiliki salah satu riwayat.³⁷

Faktor risiko vaskular, seperti riwayat stroke, diabetes, obesitas sentral, protein C-reaktif meskipun terkait dengan kinerja kognitif awal yang lebih rendah, namun tidak memprediksi tingkat penurunan kognitif.³⁸ Hal ini didukung oleh studi lain yang menunjukkan tidak adanya hubungan antara riwayat gangguan kardiovaskular dan obesitas dengan gangguan kognitif.³⁹

Penelitian Aronow dkk menunjukkan hubungan antara hipertensi dan fungsi kognitif.¹² Sementara Muela dkk mendapatkan hubungan antara hipertensi dengan kognitif yang dikaitkan dengan tingkat pendidikan, bahwa subjek dengan hipertensi dan berpendidikan tinggi berkaitan dengan fungsi kognitif yang lebih buruk.⁴⁰ Tidak adanya hubungan bermakna hipertensi dan kognitif kemungkinan besar karena subjek penelitian ini adalah pendidikan rendah atau jangka waktu paparan hipertensi yang singkat.

Pada penelitian ini tidak didapatkan hubungan bermakna antar perilaku merokok dengan fungsi kognitif. Hal ini sesuai dengan penelitian lainnya yang menunjukkan tidak ada hubungan bermakna antara rokok dan fungsi kognitif pada lansia *illiterate*.⁴¹ Selain itu Kuczmarski dkk menunjukkan peranan yang merokok pada pendidikan rendah lebih besar terhadap kejadian depresi (43%) dibandingkan gangguan kognitif (3%).⁴²

Penelitian ini juga tidak mendapatkan hubungan antara APOE e4 dengan kognitif. Beberapa studi menunjukkan hubungan keduanya belum dapat dijelaskan dengan pasti. Perna dkk menyatakan efek APOE e4 pada kognitif sangat bergantung pada faktor risiko yang dapat dimodifikasi. Hubungan APOE e4 dengan fungsi kognitif diperkuat dengan adanya interaksi terhadap hiperkolesterolemia dan penyakit kardiovaskular.⁴³

Ihab dkk menunjukkan bahwa adanya alel e4 disertai hipertensi memberikan dampak yang lebih buruk terhadap kognitif dibandingkan dengan keberadaannya secara terpisah.⁴⁴ Hal ini menunjukkan keterkaitan lain dari fungsi kognitif dipengaruhi oleh interaksi yang terjadi antara faktor risiko vaskuler dengan genetik.

Penelitian ini memiliki keterbatasan pemeriksaan kognitif yang hanya menggunakan satu instrumen kognitif untuk menilai proses penurunan, tidak dilakukan pemantauan terkontrol, dan tidak dilakukan pemeriksaan penunjang seperti MRI.

KESIMPULAN

Gangguan penghidu meningkatkan risiko terjadi penurunan fungsi kognitif, pada lansia dengan pendidikan rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pusat Statistik. Analisis lansia Indonesia [serial online]. 2017 [diunduh 4 april 2019]. Tersedia dari: Pusat data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI.
2. Badan Pusat Statistik. Statistik penduduk lanjut usia [serial online]. 2018 [diunduh 4 april 2019]. Tersedia dari: Badan Pusat Statistik
3. Devanand DP. Olfactory identification deficits, cognitive decline, and dementia in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2016;24(12):1151–7.
4. Suriastini, NW, Turana Y, Witoelar F, Supraptilah B, Wicaksono TY, Dwi EM. Angka prevalensi demensia [serial online]. 2016 [diunduh 8 april 2019]. Tersedia dari: Surveymeter.
5. Ministry of Health. National health survey ENS Chile 2009–2010. 2010 [diunduh 5 september 2019]. Tersedia dari: Ministry of Health Chile.
6. Lara M, Amigo H. Association between education and blood lipid levels as income increases over a decade: a cohort study. *BMC Public Health*. 2018;18:286.
7. The Keck Center of the National Academies. The effect of education on recent dementia trends: A look forward: Meeting summary. NIA [serial online]. 2016 [diunduh 8 april 2019]. Tersedia dari: NIH.
8. Murray AD, Staff RT, McNeil CJ, Salarirad S, Ahearn TS, Mustafa N, Whalley LJ. The balance between cognitive reserve and brain imaging biomarkers of cerebrovascular and Alzheimer's diseases. *Brain*. 2011;134(Pt 12):3687-96.
9. Ma C, Yin Z, Zhu P, Luo J, Shi X, Gao X. Blood cholesterol in late-life and cognitive decline: a longitudinal study of the Chinese elderly. *Mol Neurodegener*. 2017;12(1):24.
10. Svensson T, Sawada N, Mimura M, Nozaki S, Shikimoto R, Tsugane S. The association between midlife serum high-density lipoprotein and mild cognitive impairment and dementia after 19 years of follow-up. *Transl Psychiatry*. 2019;9:26.
11. Nguyen JCD, Killcross AS, Jenkins TA. Obesity and cognitive decline: Role of inflammation and vascular changes. *Front Neurosci*. 2014;8:375.
12. Aronow WS. Hypertension and cognitive impairment. *Ann Transl Med*. 2017;5(12):259.
13. Momtaz YA, Ibrahim R, Hamid TA, Chai ST. Smoking and cognitive impairment among older persons in Malaysia. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2015;30(4):405-11.
14. Rawle MJ, Davis D, Bendayan R, Wong A, Kuh D, Richards M. Apolipoprotein-E (ApoE) ε4 and cognitive decline over the adult life course. *Transl Psychiatry*. 2018;8(1):18.
15. Devanand DP, Lee S, Manly J, Andrews H, Schupf N, Doty RL dkk. Olfactory deficits predict cognitive decline and Alzheimer dementia in an urban community. *Neurology* 2015;84:182–9.
16. Lipnicki DM, Sachdev PS, Crawford J, Reppermund S, Kochan NA, Trollor JN, dkk. Risk factors for late-life cognitive decline and variation with age and sex in the Sydney memory and ageing study. *PLoS One* 2013;8:e65841.
17. Dintica CS, Marseglia A, Rizzuto D, Wang R, Seubert J, Arfanakis K, dkk. Impaired olfaction is associated with cognitive decline and neurodegeneration in the brain. *Neurology* 2019;92 (7):e700-9.

18. Godbole S, Godbole G, Vaidya S. Influence of education on cognitive function in the elderly population of Pune city, Maharashtra, India. *Int J Res Med Sci.* 2016;4(9):4119-22.
19. Seubert J, Laukka EJ, Rizzuto D, Hummel T, Fratiglioni L, Backman L, dkk. Prevalence and correlates of olfactory dysfunction in old age: A population-based study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(8):1072-9.
20. Turana Y, Ranakusuma TAS, Purba JS, Amir N, Ahmad SA, Machfoed M, dkk. Enhancing diagnostic accuracy of aMCI in the elderly: Combination of olfactory test, pupillary response test, BDNF plasma level, and APOE genotype. *Int J Alzheimers Dis.* 2014;2014:1-9.
21. Jellinger PS, Smith DA, Mehta AE, Ganda O, Handelsman Y, Rodbard HW, dkk. American Association of Clinical Endocrinologists' guidelines for management of dyslipidemia and prevention of atherosclerosis: executive summary. *Endocr Pract.* 2012;18(2):269-93.
22. Gillum RF, Obisesan TO. High-density lipoprotein cholesterol, cognitive function and mortality in a U.S. national cohort. *Lipids Health Dis.* 2011;10:26.
23. Colagiuri S, Lee CM, Wong TY, Balkau B, Shaw JE, Borch-Johnsen K, dkk. Glycemic thresholds for diabetes specific retinopathy. The DETECT-2 Collaboration Writing Group. [serial online]. 2011 [diunduh 25 Mei 2019]34:145-50. Tersedia dari: *Diabetes Care.*
24. Tabert MH, Liu X, Doty RL, Serby M, Zamora D, Pelton GH. A 10 item smell identification scale related to risk for Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 2005;58:155-60.
25. 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.
26. Erwinanto. Definisi dan klasifikasi hipertensi. Dalam: Turana Y, Widyantoro B, Editor. *Buku ajar hipertensi.* Jakarta: InaSH; 2017. h. 103-7.
27. Suhaimi A. *Pangan, gizi, dan kesehatan.* Yogyakarta: Deepublish; 2019.
28. Contador I, Bermejo-Pareja F, Puertas-Martin V, Benito-Leon J. Childhood and adulthood rural residence increases the risk of dementia: NEDICES study. *Curr Alzheimer Res.* 2015;12(4):350-7.
29. Paddick SM, Longdon A, Gray WK, Dotchin C, Kisoli A, Chaote P, dkk. The association between educational level and dementia in rural Tanzania. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(2):117-25.
30. Masurkar AV, Devanand D. Olfactory dysfunction in the elderly: Basic circuitry and alterations with normal aging and Alzheimer's disease. *Curr Geriatr Rep.* 2014;3(2):91-100.
31. Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfactory bulb involvement in neurodegenerative diseases. *Acta Neuropathol.* 2014;127(4):459-75.
32. Oveisgharan S, Buchman AS, Yu L, Farfel J, Hachinski V, Gaiteri C, dkk. APOE $\epsilon 2\epsilon 4$ genotype, incident AD and MCI, cognitive decline, and AD pathology in older adults. *Neurology.* 2018;90(24):e2127-34.
33. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: A population-based perspective. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):718-26.
34. Rabin JS, Schultz AP, Hedden T, Viswanathan A, Marshall GA, Kilpatrick E, dkk. Interactive Associations of Vascular risk and β -amyloid burden with cognitive decline in clinically normal elderly individuals: Findings from the Harvard aging brain study. *JAMA Neurol.* 2018;75(9):1124.
35. Pancani S, Sofi F, Cecchi F, Macchi C. HDL cholesterol is independently associated with cognitive function in males but not in females within a cohort of nonagenarians: The Mugello study. *J Nutr Health Aging.* 2019;23(6):552-7.
36. Matioli MN, Suemoto CK, Rodriguez RD, Farias DS, Da-Silva MM, Leite RE, dkk. Association between diabetes and causes of dementia: Evidence from a clinicopathological study. *Dement Neuropsychol.* 2017;11(4):406-12.
37. Abner EL, Nelson PT, Kryscio RJ, Schmitt FA, Fardo DW, Woltjer RL, dkk. Diabetes is associated with cerebrovascular but not Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement.* 2016;12(8):882-9.
38. Ganguli M, Fu B, Snitz BE, Unverzagt FW, Loewenstein DA, Hughes TF, dkk. Vascular risk factors and cognitive decline in a population sample. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2014;28(1):9-15.
39. Al-Rasyid, 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).
40. Muela HC, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memoria CM, Machado MF, dkk. Hypertension severity is associated with impaired cognitive performance. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(1):e004579.
41. Guimarães HC, Cascardo JL, Beato RG, Barbosa MT, Machado TH, De-Almeida MA, dkk. Features associated with cognitive impairment and dementia in a community-based sample of illiterate elderly aged 75+ years: the Pieta study. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(2):126-31.

42. Kuczmarski AV, Cotugna N, Mason MA, Evans MK, Zonderman AB. Depression and cognitive impairment are associated with low education and literacy status and smoking but not caffeine consumption in urban African Americans and white adults. *J Caffeine Res.* 2015;5(1):31-41.
43. Perna L, Mons U, Rujescu D, Kliegel M, Brenner H. Apolipoprotein E ϵ 4 and cognitive function: a modifiable association? Results from two independent cohort studies. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2016;41:35-45.
44. Ihab H, Farzaneh S, Lipsitz LA. Apolipoprotein E, carbon dioxide vasoreactivity, and cognition in older adults: Effect of hypertension. *J Am Geriatr Soc.* 2015;63:276-81.