

# Korelasi kadar *high-sensitivity C-reactive protein* dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemia akut

## *Correlation of high-sensitivity C-reactive protein with cognitive impairment in acute ischemic stroke*

Fajar Prabowo\*, Sri Sutarni\*\*, Astuti\*\*

\*KSM Saraf, RSUD Abdul Wahab Sjahranie, Samarinda

\*\*Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran-Kesehatan Masyarakat dan Keperawatan Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

---

### ABSTRACT

---

*Keyword:*  
*hsCRP,*  
*MoCA-Ina,*  
*cognitive impairment,*  
*ischemic stroke*

*The incidence of acute cognitive impairment in stroke patients occurred in about 80% of patients and 38-73% of them became impaired permanently. Increased of inflammatory markers as a response to stroke inflammation are associated with poor outcomes in stroke patients. HsCRP level is one of the vascular cognitive impairment predictor in ischemic stroke patients.*

*This study aims to determine the correlation of hsCRP levels in determining the occurrence of cognitive function disorder in patients with acute ischemic stroke at RSUP Sardjito Yogyakarta. The design was prospective cohort observational study with the subject of the first acute ischemic stroke patients. Cognitive impairment was assessed using the Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina) score at discharge. The hsCRP level was examined at <72h onset. All data was processed with computerized statistical analysis.*

*A total of 30 subjects followed the study with mean age 61.93±11.916 years and hsCRP levels of 3.35±2.23 g/dL. The result of bivariate analysis showed that one factor significantly influence cognitive impairment of ischemic stroke patients, that is hsCRP levels ( $r = -0.538$ ,  $p = 0.002$ ). Multivariate analysis showed that hsCRP levels ( $\beta = -0.5$ ,  $p = 0.003$ ) were independent factors affecting cognitive impairment of acute ischemic stroke.*

*Based on this study, there is a correlation between hsCRP levels with acute ischemic stroke cognitive impairment, that is, the higher hsCRP levels, the lower MoCA-Ina values.*

---

### ABSTRAK

---

*Kata kunci:*  
*hsCRP,*  
*MoCA-Ina,*  
*gangguan kognitif,*  
*stroke iskemia*

*Kejadian gangguan kognitif secara akut pada penderita stroke terjadi pada sekitar 80% pasien dan 38-73% di antaranya menjadi menetap. Peningkatan penanda inflamasi sebagai respons inflamasi stroke berhubungan terhadap luaran yang buruk pada pasien stroke. Kadar hsCRP merupakan salah satu yang dapat dijadikan prediktor gangguan kognitif vaskular pada pasien stroke infark.*

*Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui korelasi kadar hsCRP dalam menentukan terjadinya gangguan fungsi kognitif pada pasien stroke iskemia akut di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Rancangan penelitian ini adalah observasional kohort prospektif dengan subjek pasien serangan stroke iskemia akut pertama. Gangguan kognitif dinilai menggunakan skor Montreal Cognitive Assessment versi Indonesia (MoCA-Ina). Kadar hsCRP diperiksa pada <72 jam sejak serangan stroke. Seluruh data kemudian diolah untuk analisis statistik secara komputerisasi.*

*Sebanyak 30 subjek mengikuti penelitian dengan rerata usia 61,93±11,916 tahun dan kadar hsCRP 3,35±2,23 g/dL. Pada hasil analisis bivariat didapatkan 1 faktor bermakna secara signifikan memengaruhi gangguan kognitif pasien stroke iskemia yaitu kadar hsCRP ( $r = -0,538$ ,  $p = 0,002$ ). Setelah dilakukan analisis multivariat didapatkan bahwa kadar hsCRP ( $\beta = -0,5$ ,  $p = 0,003$ ) merupakan faktor independen yang mempengaruhi gangguan kognitif stroke iskemia akut. Berdasarkan penelitian ini, terdapat korelasi kadar hsCRP dengan gangguan kognitif stroke iskemia akut yaitu makin tinggi kadar hsCRP, makin rendah nilai MoCA-Ina*

---

*Correspondence:*  
*neuro.prabowo@gmail.com*

## PENDAHULUAN

Pada tahun 2010 terdapat sekitar 33 juta orang seluruh dunia menderita stroke dan merupakan penyebab kematian kedua setelah penyakit jantung yaitu sebesar 11,3% kematian seluruh dunia.<sup>1</sup> Data lain yang didapatkan dari *Indonesia Basic Health Research* tahun 2007 pada 33 provinsi di Indonesia, didapatkan prevalensi stroke 8,2 per 1000 orang dengan tingkat mortalitas sebesar 20,3% pada pasien stroke dalam 48 jam pertama.<sup>2</sup> Terdapat peningkatan harapan hidup pada penderita stroke dalam beberapa tahun terakhir, tetapi stroke tetap menjadi penyebab disabilitas terbesar di Amerika dan beberapa negara berkembang lainnya.<sup>1</sup>

Definisi stroke yang telah dikeluarkan oleh World Health Organization (WHO) pada tahun 1970 dan masih digunakan sampai saat ini adalah munculnya tanda klinis fokal atau global dari fungsi serebri secara mendadak, lebih dari 24 jam, dan tidak terdapat penyebab lain selain dari vaskular.<sup>3</sup> Gejala pada sistem motorik paling banyak ditemukan dan dipelajari dalam literatur, tetapi defisit tingkah laku seperti gangguan kognitif, visual, dan bahasa juga banyak ditemukan setelah gangguan motorik. Gangguan kognitif yang paling umum ditemukan pada stroke adalah afasia (gangguan bahasa) dan *hemispatial neglect* (tidak mampu merespons stimuli sisi kontralateral stroke). Defisit lain yang terjadi langsung akibat stroke atau dari daerah sekitarnya yang mengalami hipoperfusi termasuk gangguan dalam memori kerja, perhatian, belajar, perhitungan, persepsi visual, atau fungsi eksekutif (pengambilan keputusan, organisasi, dan pemecahan masalah).<sup>4</sup>

Perkembangan ilmu kedokteran saat ini menunjukkan bahwa berdasarkan patofisiologi stroke, proses inflamasi memegang peranan yang penting. Salah satu proses inflamasi yang tercatat dalam literatur ilmiah yaitu protein fase akut seperti *high-sensitivity C-reactive protein* (hsCRP) dan penanda inflamasi lainnya untuk menilai risiko atau prediktor luaran pasien penyakit kardiovaskular.<sup>5</sup> Pada kasus serebrovaskular perkembangan kadar protein fase akut sebagai prediktor stroke masih belum banyak.<sup>6</sup> Hasil analisis sistematis yang menyatakan bahwa peningkatan kadar penanda inflamasi sebagai respons inflamasi stroke berhubungan terhadap luaran yang buruk pada pasien stroke.<sup>7</sup>

Kejadian gangguan kognitif secara akut pada penderita stroke terjadi sekitar 80% dan 38-73% di antaranya menjadi menetap.<sup>8</sup> Oleh karena itu, fungsi kognitif menjadi komponen penting dalam luaran pasien dan proses rehabilitasi. Sebuah penelitian menunjukkan kadar hsCRP dapat menjadi prediktor terhadap gangguan kognitif vaskular pada pasien stroke infark.<sup>9</sup> Berdasarkan penjelasan yang telah disampaikan maka penelitian ini bertujuan untuk melihat korelasi kadar hsCRP dengan

gangguan kognitif yang dapat terjadi pada pasien stroke iskemia akut.

## METODE

Penelitian ini merupakan studi *cohort-prospective* untuk melihat korelasi kadar hsCRP dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemia akut. Variabel tergantung pada penelitian ini adalah gangguan kognitif, sedangkan variabel bebasnya adalah kadar hsCRP.

Subjek penelitian ini adalah semua pasien stroke pertama kali yang berobat ke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dengan kriteria inklusi: 1) pasien stroke iskemia pertama kali yang telah dikonfirmasi melalui pemeriksaan klinis dan CT *scan* kepala, 2) umur >18 tahun, 3) bersedia menjadi responden. Sementara itu, kriteria eksklusi adalah: 1) menderita gangguan kognitif sebelumnya dengan *short form of Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly* (*short IQCODE*), 2) riwayat trauma kepala dalam 3 bulan terakhir, 3) menderita kelainan hepar berat (sirosis hepar), 4) menderita gagal ginjal (*chronic kidney disease* (CKD)), 5) riwayat tumor intrakranial, 6) penyakit autoimun.

Variabel dependen pada penelitian ini adalah gangguan kognitif dengan pengukuran *Montreal Cognitive Assessment* versi Indonesia (MoCA-Indo), sedangkan variabel independen adalah faktor yang diduga terkait dengan derajat keparahan dan luaran stroke iskemia, yaitu umur, jenis, kelamin, hipertensi, diabetes melitus, dislipidemia, kadar leukosit, kadar HbA1c, kadar profil lipid, serta kadar hsCRP.

Pasien stroke iskemia yang dirawat di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi diikutsertakan dalam penelitian sebagai subjek penelitian setelah menandatangani lembar persetujuan. Pemeriksaan fisik neurologis, tinggi badan, dan berat badan dilakukan pada saat admisi pasien bersamaan dengan pengambilan data kuesioner mengenai data demografis dan klinis stroke. Sampel darah dikumpulkan melalui vena sebanyak 3 ml dan dikumpulkan dalam tabung yang berisi EDTA dan dilakukan pemeriksaan hsCRP di laboratorium Pramita, Yogyakarta.

Tahap pertama pengolahan data adalah pengumpulan data. Data dicatat pada formulir yang telah disiapkan, kemudian data yang diperoleh disimpan dan dipergunakan untuk perhitungan statistik berikutnya. Tahap kedua dan ketiga pengolahan data adalah analisis data dan perhitungan statistik. Data dianalisis berdasarkan jenis skala pengukuran masing-masing variabel. Skala pengukuran secara garis besar dibagi menjadi dua yaitu skala pengukuran kategorikal seperti tingkat pendidikan

dan skala numerik berupa umur, angka leukosit, kadar HbA1c, profil lipid, nilai MoCA-Ina dan kadar hsCRP. Analisis hipotesis korelasi dengan menggunakan Pearson untuk sebaran data yang normal.

Penelitian ini telah mendapat rekomendasi dari Komite Etik Penelitian Biomedik pada manusia, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada. Setiap pasien dan keluarga yang terlibat sebagai subjek penelitian diberikan penjelasan dan dimintakan persetujuannya dengan menandatangani lembar persetujuan.

## HASIL

Penelitian ini dilaksanakan pada bulan Januari sampai bulan Agustus 2017 di Unit Stroke RSUP Dr. Sardjito. Teknik pengambilan sampel dengan menggunakan cara berurutan (*consecutive sampling*) sampai tercapai jumlah sampel yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi yaitu 30 orang.

Hasil analisis deskriptif dari karakteristik dasar subjek penelitian ini, rerata usianya adalah 61,93±11,916 tahun dan rerata kadar hsCRP adalah 3,35±2,23 g/dL. Faktor risiko hipertensi 23 (76,7%) subjek, diabetes 12 (40%) subjek, dan dislipidemia 8 (26,7%) subjek. Pada penelitian ini didapatkan 21 (70%) subjek penelitian memiliki tingkat pendidikan di bawah 12 tahun, sedangkan hanya 9 (30%) orang yang menempuh pendidikan lebih dari 12 tahun. Subjek penelitian ini memiliki rerata kadar leukosit sebesar 8,56±1,81 /mm<sup>3</sup>. Median kadar kolesterol total pada penelitian ini sebesar 195,5 (92-375) mg/dl, *low density lipoprotein* (LDL) 125 (50-349) mg/dl, *high density lipoprotein* (HDL) 90,5 (59-327), dan trigliserida 41 (27-98) (tabel 1).

Setelah dilakukan analisis korelasi bivariat antara masing-masing variabel dan nilai MoCA-Ina, kadar hsCRP menunjukkan hasil yang bermakna dengan koefisien (r) sebesar -0,538 ( $p = 0,002$ ). Pada hasil variabel lainnya tidak ada yang menunjukkan hasil bermakna. Secara statistik kekuatan korelasi antara hsCRP dan nilai MoCA-Ina sebesar -0,538 yang diinterpretasikan memiliki korelasi sedang. Sedangkan pada arah korelasi bersifat negatif, artinya semakin tinggi kadar hsCRP maka nilai MoCA-Ina akan semakin rendah.

Pada hasil bivariat usia terhadap nilai MoCA-Ina didapatkan nilai korelasi -0,348 ( $p = 0,06$ ) menunjukkan hasil yang tidak bermakna, korelasi antara angka leukosit dan MoCA-Ina -0,002 ( $p = 0,991$ ) menunjukkan tidak terdapat korelasi di antara keduanya, kadar HbA1c memiliki korelasi -0,032 ( $p = 0,868$ ) terhadap nilai MoCA-Ina. Hasil korelasi variabel lainnya seperti masing-masing profil lipid seperti kolesterol total 0,175 ( $p = 0,355$ ), HDL 0,114 ( $p = 0,549$ ), LDL 0,186

Tabel 1. Karakteristik dasar penelitian

Variabel	Rerata±s.d.	n (%)	Median (minimal-maksimal)
Usia (tahun)	61,93±11,196		
Jenis kelamin			
Laki-laki		15 (50)	
Perempuan		15 (50)	
Tingkat pendidikan			
≤12 tahun		21 (70)	
>12 tahun		9 (30)	
Faktor risiko			
Hipertensi		23 (76,7)	
Diabetes		12 (40)	
Dislipidemia		8 (26,7)	
AL (x 10 <sup>3</sup> sel/μL)			8,09 (6,06-13,58)
HbA1c (%)			6,1 (3-11,5)
Profil lipid			
Kolesterol total			195,5 (92-375)
LDL			125 (50-349)
Trigliserida			90,5 (59-327)
HDL			41 (27-98)
Kadar hsCRP (mg/l)	3,35±2,23		
Nilai MoCA-Ina	22,07±4,076		

Keterangan: AL: angka leukosit, HbA1c: hemoglobin A1c, HDL: *high density lipoprotein*, hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*, LDL: *low density lipoprotein*, MoCA-Ina: *Montreal Cognitive Assesment* versi Indonesia

( $p = 0,324$ ), dan trigliserida 0,191 ( $p = 0,312$ ) tidak menunjukkan korelasi secara bermakna terhadap nilai MoCA-Ina (tabel 2).

Selanjutnya dilakukan analisis multivariat berdasarkan hasil analisis bivariat pada variabel-variabel yang memiliki nilai  $p < 0,25$ . Hasil analisis multivariat menggunakan regresi linear terhadap variabel numerik.

Tabel 2. Analisis bivariat terhadap nilai MoCA-Ina

Variabel bebas	Nilai MoCA-Ina	
	r	p
Umur	-0,348	0,06
Angka leukosit	-0,002	0,991
HbA1c	-0,032	0,868
Kolesterol total	0,175	0,355
HDL	0,114	0,549
LDL	0,186	0,324
Trigliserida	0,191	0,312
hsCRP*	-0,538	0,002

Keterangan: HbA1c: hemoglobin A1c, HDL: *high density lipoprotein*, hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*, LDL: *low density lipoprotein*, \*bermakna  $p < 0,05$

Pada analisis multivariat, korelasi umur dan kadar hsCRP terhadap nilai MoCA-Ina yang didapatkan hasil bermakna hanya pada kadar hsCRP ( $\beta = -0,5$ ,  $p$

=0,003) Hal ini menunjukkan bahwa kadar hsCRP secara independen berkorelasi dengan nilai MoCA-Ina yang menggambarkan gangguan kognitif pasien stroke iskemia akut.

Tabel 3. Analisis multivariat terhadap nilai MoCA-Ina

Variabel	B	p
Umur	-0,281	0,08
Kadar hsCRP	-0,5	0,003*

Keterangan: hsCRP: *high-sensitivity C-reactive protein*, \*bermakna  $p < 0,05$

## DISKUSI

Analisis korelasi bivariat antara masing-masing variabel dan nilai MoCA-Ina, kadar hsCRP menunjukkan hasil yang bermakna dengan koefisien ( $r$ ) sebesar -0,538 ( $p = 0,002$ ). Hasil ini sesuai dengan penelitian Noble *et al.*<sup>10</sup> yang melaporkan kadar hsCRP selain digunakan sebagai penanda penyakit kardiovaskular juga dapat digunakan sebagai penanda gangguan kognitif yang menjadi dasar untuk dilakukan penanganan. Pada penelitian tersebut didapatkan kadar hsCRP terutama berhubungan dengan gangguan fungsi memori dan visuospasial pada usia lanjut.

Berbeda pada hasil yang didapatkan pada studi Framingham oleh Tan *et al.*<sup>11</sup> bahwa dari penanda inflamasi yang berhubungan terhadap risiko gangguan kognitif terutama pasien Alzheimer hanya interleukin 1, sedangkan kadar CRP menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Pada penelitian lainnya Yaffe *et al.*<sup>12</sup> dilaporkan penanda inflamasi interleukin 6 dan CRP memiliki korelasi terhadap gangguan kognitif terutama pada usia lanjut. Penelitian ini juga mendukung Engelhart *et al.*<sup>13</sup> bahwa terjadi peningkatan protein inflamasi sebelum awitan demensia Alzheimer dan demensia vaskular.

Kemungkinan penyebab peningkatan kadar hsCRP terhadap gangguan kognitif dapat dijelaskan melalui penelitian Wersching *et al.*<sup>14</sup> yang telah memeriksa 447 individu yang tinggal di masyarakat dan tidak menderita stroke melalui *systematic evaluation and alteration of risk factors for cognitive health* (SEARCH) menemukan bahwa serum CRP terkait dengan integritas mikrostruktur serebral dan fungsi kognitif. Pada penelitian Komulainen *et al.*<sup>15</sup> dilakukan observasi pasien selama 12 tahun secara prospektif dan didapatkan bahwa kadar hsCRP yang tinggi sebagai prediktor terhadap penurunan fungsi memori pada wanita usia lanjut. Hasil lain dari penelitian Alexandranova dan Danovska<sup>16</sup> melaporkan bahwa kadar hsCRP saat masuk berhubungan dengan penurunan fungsi kognitif 1 tahun pasca stroke.

Penelitian lain Schmidt *et al.*<sup>17</sup> yang mengukur kadar hsCRP kemudian diikuti selama 25 tahun

terhadap kejadian demensia, ditemukan bahwa peningkatan kadar hsCRP  $> 0,34$  mg/L meningkatkan risiko baik demensia Alzheimer ataupun demensia vaskular. Penjelasan yang dikemukakan tentang hubungan antara hsCRP dan *Alzheimer's disease* (AD) atau *vascular dementia* (VaD) adalah melalui aktivasi proses inflamasi kronis yang diketahui berkontribusi pada penyakit degeneratif dan vaskular. *C-reactive protein* adalah reaktan fase akut, bertindak sebagai opsonin dan mengaktifkan sistem komplemen yang menyebabkan lisis, fagositosis patogen dan debris sel. Proses ini yang melindungi selama fase akut, tetapi dapat menjadi pro-inflamasi jika peradangan terus berlanjut. Aktivasi kronis dari sistem komplemen telah ditunjukkan dalam penelitian eksperimental tidak hanya untuk menghancurkan neuron yang rusak, namun juga menyebabkan lisis sel normal yang ada di dekatnya.

Pada hasil bivariat usia terhadap nilai MoCA-Ina didapatkan nilai korelasi  $r = -0,348$  ( $p = 0,06$ ) menunjukkan hasil yang tidak bermakna. Penelitian Gorelick *et al.*<sup>18</sup> menunjukkan bahwa prevalensi penurunan fungsi kognitif pasca stroke akan meningkat seiring bertambahnya usia setelah berusia 65 tahun, sedangkan pada penelitian ini rerata usia 61 tahun sehingga belum menunjukkan hasil yang bermakna. Pada proses penuaan terdapat interaksi yang dinamis antara faktor-faktor yang menyebabkan neurodegenerasi dan gangguan kognitif serta faktor-faktor yang menyebabkan neuroplastisitas dan fungsi kognitif yang lebih baik. Sebuah telaah artikel karya Murman<sup>19</sup> tentang *the impact of age on cognition*, menyatakan terdapat perubahan struktural dan fungsi di otak yang berkorelasi dengan perubahan kognitif terkait usia, termasuk perubahan struktur neuronal tanpa kematian neuronal, hilangnya sinaps, dan disfungsi jaringan neuron. Penyakit yang diderita seperti hipertensi, diabetes, dan stroke terkait usia juga mempercepat laju disfungsi neuron, kehilangan neuron, dan penurunan kognitif. Terdapat bukti lain bahwa gaya hidup sehat dapat mencegah tingkat penurunan kognitif yang terlihat dengan penuaan dan membantu menunda timbulnya gejala kognitif akibat penyakit terkait usia. Faktor gaya hidup sehat ini meliputi aktivitas fisik, stimulasi mental, menghindari paparan neurotoksin yang berlebihan (misalnya alkohol), mengobati depresi dan mengelola stres, serta mengendalikan kondisi medis umum seperti hipertensi dan diabetes.

## SIMPULAN

Simpulan yang dapat diambil dari penelitian ini adalah terdapat korelasi antara kadar hsCRP dengan gangguan kognitif pada pasien stroke iskemia akut. Makin tinggi kadar hsCRP, makin rendah nilai MoCA-

Ina pasien stroke iskemia akut. Pada pasien stroke iskemia akut, pengecekan kadar hsCRP dapat digunakan sebagai pemeriksaan laboratorium rutin yang dapat menilai kemungkinan terjadinya gangguan kognitif di masa yang akan datang.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, *et al*. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133(4):447-454.
2. Yudianto F, Machfoed M, Darwin A, Ong A, Karyana M, Siswanto. Indonesia Stroke Registry. *Neurology*. 2014;82(10 Supplement):S12.003.
3. Aho K, Harmsen P, Hatano S, Marquardsen J, Smirnov VE, Strasser T. Cerebrovascular disease in the community: results of a WHO collaborative study. *Bulletin of the World Health Organization*. 1980;58(1):113-130.
4. Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, Tyroler HA, Rosamond WD. Characterization of incident stroke signs and symptoms: findings from the atherosclerosis risk in communities study. *Stroke*. 2002;33(11):2718-2721.
5. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, *et al*. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*. 2003;107(3):499-511.
6. Vila N, Castillo J, Davalos A, Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. *Journal of Cerebral Circulation*. 2000;31(10):2325-2329.
7. Whiteley W, Jackson C, Lewis S, Lowe G, Rumley A, Sandercock P, *et al*. Inflammatory markers and poor outcome after stroke: a prospective cohort study and systematic review of interleukin-6. *PLoS medicine*. 2009;6(9):e1000145.
8. Lesniak M, Bak T, Czepiel W, Seniow J, Członkowska A. Frequency and prognostic value of cognitive disorders in stroke patients. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2008;26(4):356-363.
9. An XL, Li CL. Analysis of risk factors for vascular cognitive impairment in patients with cerebral infarction. *Cell Biochemistry and Biophysics*. 2015;71(2):673-677.
10. Noble JM, Manly JJ, Schupf N, Tang MX, Mayeux R, Luchsinger JA. Association of C-reactive protein with cognitive impairment. *Archives of Neurology*. 2010;67(1):87-92.
11. Tan ZS, Beiser AS, Vasan RS, Roubenoff R, Dinarello CA, Harris TB, *et al*. Inflammatory markers and the risk of Alzheimer disease: the Framingham Study. *Neurology*. 2007;68(22):1902-1908.
12. Yaffe K, Kanaya A, Lindquist K, Simonsick EM, Harris T, Shorr RI, *et al*. The metabolic syndrome, inflammation, and risk of cognitive decline. *JAMA*. 2004;292(18):2237-2242.
13. Engelhart MJ, Geerlings MI, Meijer J, Kiliaan A, Ruitenberg A, van Swieten JC, *et al*. Inflammatory proteins in plasma and the risk of dementia: The Rotterdam Study. *Archives of Neurology*. 2004;61(5):668-672.
14. Wersching H, Duning T, Lohmann H, Mohammadi S, Stehling C, Fobker M, *et al*. Serum C-reactive protein is linked to cerebral microstructural integrity and cognitive function. *Neurology*. 2010;74(13):1022-1029.
15. Komulainen P, Lakka TA, Kivipelto M, Hassinen M, Penttilä IM, Helkala EL, *et al*. Serum high sensitivity C-reactive protein and cognitive function in elderly women. *Age and Ageing*. 2007;36(4):443-448.
16. Alexandrova ML, Danovska MP. Cognitive impairment one year after ischemic stroke: predictors and dynamics of significant determinants. *Turkish journal of Medical Sciences*. 2016;46(5):1366-1373.
17. Schmidt R, Schmidt H, Curb JD, Masaki K, White LR, Launer LJ. Early inflammation and dementia: a 25-year follow-up of the Honolulu Asia Aging Study. *Annals of Neurology*. 2002;52(2):168-174.
18. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, DeCarli C, Greenberg SM, Iadecola C, *et al*. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713.
19. Murman DL. The impact of age on cognition. In: *Seminars in hearing*. Thieme Medical Publishers; 2015.