

12-31-2022

Determinant Factors of Cognitive Frailty in Elderly Patients

Valencia Santoso

Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta,
valencia_santoso@ymail.com

Rensa Rensa

Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta, rensa@atmajaya.ac.id

Follow this and additional works at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi>



Part of the [Internal Medicine Commons](#)

Recommended Citation

Santoso, Valencia and Rensa, Rensa (2022) "Determinant Factors of Cognitive Frailty in Elderly Patients," *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia*: Vol. 9: No. 4, Article 21.

DOI: 10.7454/jpdi.v9i4.1021

Available at: <https://scholarhub.ui.ac.id/jpdi/vol9/iss4/21>

This Original Article is brought to you for free and open access by UI Scholars Hub. It has been accepted for inclusion in *Jurnal Penyakit Dalam Indonesia* by an authorized editor of UI Scholars Hub.

Faktor Determinan *Cognitive Frailty* pada Pasien Usia Lanjut

Determinant Factors of Cognitive Frailty in Elderly Patients

Valencia Santoso¹, Rensa²

¹Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta

²Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya, Jakarta

Korespondensi:

Rensa. Departemen Ilmu Penyakit Dalam, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya. Jalan Pluit Raya No. 2, Jakarta 14440, Indonesia. Email: rensa@atmajaya.ac.id

ABSTRAK

Pendahuluan. *Physical frailty* dan gangguan kognitif memiliki hubungan yang erat dan terdapat beberapa faktor yang dianggap berhubungan dengan *cognitive frailty*. Penelitian ini dirancang untuk menentukan prevalensi *cognitive frailty* dan menelaah lebih lanjut mengenai beberapa faktor yang berhubungan dengan *cognitive frailty* pada pasien usia lanjut di poliklinik rumah sakit.

Metode. Penelitian ini menggunakan metode potong lintang dengan data sekunder pada pasien berusia ≥ 60 tahun di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta selama bulan Mei 2020 sampai Mei 2021. Variabel independen penelitian ini adalah usia, penyakit kardiovaskular, diabetes melitus tipe 2, dislipidemia, risiko malnutrisi, risiko depresi, dan status fungsional. Kriteria alternatif oleh Won, dkk digunakan dalam pengklasifikasian *cognitive frailty*. Analisis data menggunakan analisis bivariat (uji *chi-square*) dan multivariat (regresi logistik) dengan menggunakan program SPSS.

Hasil. Terdapat 343 subjek dengan median usia 66 tahun, 35% memiliki penyakit kardiovaskular, 5,2% memiliki risiko tinggi malnutrisi, 9,3% memiliki gejala depresi, 20,4% memiliki status fungsional (*ADL-Barthel index*) ketergantungan, 55,7% didiagnosis diabetes melitus tipe 2, dan 36,4% didiagnosis dislipidemia. Prevalensi subjek dengan *cognitive frailty* adalah 1,2% dan 98,8% bukan *cognitive frailty*. Faktor determinan *cognitive frailty* adalah adanya penyakit kardiovaskular [OR 10,17 (IK 95% 0,97-106,54); $p=0,05$].

Kesimpulan. Prevalensi lansia di poliklinik dengan *cognitive frailty* adalah 1,2%. Faktor determinan *cognitive frailty* adalah adanya penyakit kardiovaskular.

Kata Kunci: *Cognitive frailty*, faktor determinan, kerentanan, usia lanjut

ABSTRACT

Introduction. *Physical frailty* and *cognitive impairment* have a strong relationship and there are differences in factors associated with *cognitive frailty*. This research aimed to determine the prevalence of *cognitive frailty* and identify factors associated with *cognitive frailty* in the elderly population in hospital polyclinic.

Methods. A cross-sectional study with secondary data on patients aged ≥ 60 years in the Internal Medicine Polyclinic of Atma Jaya Hospital, Jakarta, from May 2020 to May 2021. The independent variables of this study were age, cardiovascular disease, type 2 diabetes mellitus, dyslipidemia, risk of malnutrition, risk of depression, and functional status. The alternative criteria by Won et al. were used to classify *cognitive frailty*. Bivariate analysis (*chi-square test*) and multivariate analysis (*logistic regression*) were performed using SPSS program.

Results. There were 343 subjects with a median age of 66 years, 35% had cardiovascular disease, 5.2% had a high risk of malnutrition, 9.3% had depressive symptoms, 20.4% had a low functional status (*ADL-Barthel index*), 55.7% were diagnosed with type 2 diabetes mellitus, and 36.4% were diagnosed with dyslipidemia. The prevalence of subjects with *cognitive frailty* is 1.2% and 98.8% without *cognitive frailty*. The determinant factor of *cognitive frailty* is the presence of cardiovascular disease [OR 10.17 (95% CI 0.97-106.54); $p=0.05$].

Conclusions. Prevalence of *cognitive frailty* in elderly outpatients is 1.2%. The determinant factor of *cognitive frailty* is cardiovascular disease.

Keywords: *Cognitive frailty*, determinant factors, elderly, physical frailty

PENDAHULUAN

Berdasarkan data Badan Pusat Statistik (BPS) Republik Indonesia, kelompok lanjut usia (lansia) di Indonesia pada tahun 2020 telah mencapai 9,92%, dan diproyeksikan akan mencapai seperlima dari total penduduk Indonesia pada tahun 2045.¹ Salah satu kondisi medis pada lansia yang dapat menyebabkan kematian dan disabilitas adalah *physical frailty* (kerapuhan/kerentaan). Menurut studi Setiati, dkk.² prevalensi sindrom *frailty* pada lansia Indonesia adalah 25,2%. Kelompok lansia dengan *frailty* sering diikuti dengan gangguan kognitif, dan begitu juga sebaliknya. Hal ini didukung oleh penelitian Robertson, dkk.³ yang mengatakan adanya hubungan antara kedua kondisi tersebut. Di Indonesia, prevalensi *mild cognitive impairment* (MCI) pada lansia mencapai 32,4%.⁴ Prevalensi MCI meningkat seiring bertambahnya usia.

International Academy on Nutrition and Aging (IANA) dan *International Association of Gerontology and Geriatrics* (IAGG) merumuskan istilah *cognitive frailty* pada tahun 2013. Menurut IANA/IAGG⁵, *cognitive frailty* dirumuskan sebagai: (1) memiliki *physical frailty* dan gangguan kognitif yang ditandai dengan hasil *Clinical Dementia Rating* (CDR)= 0,5 dan (2) tidak adanya demensia secara bersamaan. Melalui bukti kumulatif dari 8 studi, prevalensi *cognitive frailty* berkisar dari 1 - 22%.⁶ Beberapa faktor seperti usia lanjut,⁷ hiperintensitas substansia alba (disebut juga leukoaraiosis) dan penyakit kardiovaskular,^{6,8} adanya *beta amyloid*,⁸ perubahan hormon,^{6,8} inflamasi,^{6,8} penurunan status nutrisi,^{6,8} psikososial,^{6,7} status fungsional [*activity daily living* (ADL)-*Barthel index*],⁹ diabetes melitus tipe 2 (DM tipe 2),^{10,11} dan dislipidemia⁶ dianggap berhubungan dengan *cognitive frailty*.

Sampai saat ini, belum ada penelitian di Indonesia yang secara khusus menilai faktor determinan *cognitive frailty* pada populasi lansia di poliklinik rumah sakit. Selain menelaah faktor determinan *cognitive frailty*, penelitian ini juga bertujuan untuk menentukan prevalensi *cognitive frailty* dan bukan *cognitive frailty* pada pasien lansia di Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Atma Jaya, Jakarta. Penelitian ini juga diharapkan dapat menambah wawasan dan pengetahuan bagi masyarakat dan peserta didik, serta menjadi referensi untuk penelitian lebih lanjut.

METODE

Penelitian ini adalah penelitian dengan desain potong lintang menggunakan data sekunder, yaitu Pengkajian Peripurna Pasien Geriatri (P3G) dari Poliklinik Penyakit Dalam Rumah Sakit Atma Jaya pada periode Mei 2020 hingga Mei 2021. Subjek adalah pasien dari poli BPJS dan pasien rawat jalan yang telah diberikan *informed*

consent dan bersedia menjadi subjek penelitian. Kriteria inklusi penelitian adalah subjek penelitian berusia 60 tahun ke atas yang bersedia mengikuti penelitian. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah subjek dengan data P3G yang tidak lengkap dan imobilitas total. Data yang diambil berupa usia, jenis kelamin, pendidikan terakhir, kondisi medis berupa penyakit kardiovaskular, diabetes melitus (DM) tipe 2, dislipidemia, *malnutrition screening tool* (MST) untuk menilai risiko malnutrisi, *geriatric depression scale* (GDS) untuk menilai risiko depresi, indeks ADL-*Barthel* untuk menilai status fungsional, uji Mini-Cog untuk menilai fungsi kognitif, *frailty index-40* (FI-40), serta *instrumental activities of daily living* (IADL) untuk menilai status fungsional. Data dari uji Mini-Cog, FI-40, dan IADL digunakan untuk menentukan respons yang masuk dalam kategori *cognitive frailty*, sedangkan data P3G lainnya digunakan untuk pengukuran variabel independen. Semua hasil yang didapatkan dibandingkan dengan skala yang sudah ada untuk menilai keadaan responden.

Kriteria *cognitive frailty* oleh IANA/IAGG sulit diterapkan untuk survei epidemiologi sehingga penelitian ini menggunakan kriteria alternatif oleh Won, dkk.¹², yaitu: (1) adanya *physical frailty*, (2) nilai simpang baku (SB) lebih 1,5 dibawah rata-rata standar atau norma sesuai usia, jenis kelamin, dan edukasi dengan menggunakan uji fungsi kognitif apapun, dan (3) tidak adanya ketergantungan dalam IADL. Penilaian *physical frailty* menggunakan FI-40, yang mana skor $\leq 0,08$ diinterpretasikan sebagai *robust*, $>0,08 - <0,25$ sebagai *pre-frail*, dan $\geq 0,25$ sebagai *frail*. Penelitian ini mendefinisikan *cognitive frailty* sebagai: skor 0-2 pada uji Mini-Cog, skor $\geq 0,25$ pada FI-40, dan skor 8 pada IADL. Sedangkan subjek bukan *cognitive frailty* adalah: skor 3-5 pada uji Mini-Cog, skor $<0,25$ pada FI-40, dan skor <8 pada IADL.

Subjek dipilih dengan metode *total sampling* dengan besar sampel minimal dari hasil perhitungan adalah 231 orang. Analisis bivariat menggunakan analisis *chi-square* dengan interval kepercayaan (IK) 95%. Variabel dengan hasil nilai $p < 0,25$ pada analisis bivariat dimasukkan pada analisis multivariat dengan regresi logistik (*backward method*) dengan nilai $p < 0,05$ dianggap bermakna secara statistik. Semua analisis dilakukan dengan menggunakan *software* SPSS versi 21. Studi ini telah disetujui oleh Ketua Komisi Etik Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya (no. 14/05/KEP-FKIKUAJ/2021).

HASIL

Selama periode pengambilan data, terdapat 343 pasien yang memenuhi kriteria pemilihan subjek. Median usia subjek adalah 66 tahun (rentang 60-90 tahun).

Subjek didominasi dengan lansia perempuan (52,8%) dan pendidikan terakhir sekolah dasar (SD) (35,3%). Terdapat 120 (35%) subjek dengan penyakit kardiovaskular. Subjek didominasi dengan risiko rendah malnutrisi (skor MST 0-1) dengan proporsi 83,1% dan tidak memiliki gejala depresi

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

Variabel	n=343
Usia (tahun), median (rentang)	66 (60-90)
Kelompok usia, n (%)	
60-69	245 (71,4)
≥70	98 (28,6)
Jenis kelamin, n (%)	
Laki-laki	162 (47,2)
Perempuan	181 (52,8)
Pendidikan terakhir, n (%)	
Tidak sekolah	36 (10,5)
Tamat SD	121 (35,3)
Tamat SMP	70 (20,4)
Tamat SMA	90 (26,2)
Akademi/ Perguruan Tinggi	26 (7,6)
Memiliki penyakit kardiovaskular, n (%)	120 (35)
Malnutrisi (skor MST), n (%)	
Risiko rendah (0-1)	285 (83,1)
Risiko sedang (≥2)	40 (11,7)
Risiko tinggi (3-5)	18 (5,2)
Gejala depresi (skor GDS), n (%)	
Tidak depresi (0)	277 (80,8)
Kemungkinan depresi (1)	34 (9,9)
Depresi (2-4)	32 (9,3)
Status fungsional (skor ADL-Barthel index), n (%)	
Ketergantungan total (0-4)	0 (0)
Ketergantungan berat (5-8)	2 (0,6)
Ketergantungan sedang (9-11)	7 (2)
Ketergantungan ringan (12-19)	61 (17,8)
Mandiri (20)	273 (79,6)
Status fungsional (skor IADL), n (%)	
Ketergantungan (<8)	147 (42,9)
Mandiri (8)	196 (57,1)
Memiliki penyakit diabetes melitus tipe 2, n (%)	191 (55,7)
Dislipidemia, n (%)	125 (36,4)
Physical frailty (skor FI-40), n (%)	
Frail (≥0,25)	32 (9,3)
Pre-frail (>0,08-<0,25)	194 (56,6)
Fit/Robust (≤0,08)	117 (34,1)
Mini-Cog, n (%)	
Kemungkinan gangguan (0-2)	142 (41,4)
Kemungkinan tidak ada gangguan (3-5)	201 (58,6)
Cognitive frailty, n (%)	
Ya	4 (1,2)
Tidak	339 (98,8)

MST= malnutrition screening tool; GDS= geriatric depression scale; ADL= activity daily living; IADL= instrumental activities of daily living; FI= frailty index

(skor GDS 0) dengan proporsi 80,8%. Status fungsional kebanyakan subjek adalah mandiri dengan proporsi 79,6% menggunakan skor indeks ADL-Barthel (20) dan proporsi 57,1% menggunakan skor IADL (8). Mayoritas subjek memiliki diagnosis DM tipe 2 (55,7%). Proporsi subjek dengan *frail*, *pre-frail*, dan *robust* secara berturut-turut adalah 9,3%, 56,6%, dan 34,1%. Proporsi subjek dengan *cognitive frailty* adalah 1,2% dan bukan *cognitive frailty* adalah 98,8%. Karakteristik subjek penelitian selengkapnya terdapat pada **Tabel 1**.

Dari hasil analisis bivariat, didapatkan beberapa variabel dengan nilai $p < 0,25$ yang selanjutnya dimasukkan ke dalam analisis multivariat. Variabel-variabel tersebut yaitu adanya penyakit kardiovaskular (OR=5,692), adanya risiko tinggi malnutrisi (MST ≥3) (OR=0,158), adanya DM tipe 2 (OR=0,979), dan adanya dislipidemia (OR=1,019). Hasil analisis bivariat selengkapnya tercantum pada **Tabel 2**. Selanjutnya, pada variabel dengan nilai $p < 0,25$ dilakukan analisis multivariat dan hanya penyakit kardiovaskular yang bermakna secara statistik [OR 10,17 (IK 95% 0,97-106,64); $p=0,05$].

DISKUSI

Subjek penelitian ini didominasi dengan lansia muda, dengan jenis kelamin perempuan, dan tingkat pendidikan terakhir adalah tamat sekolah dasar. Karakteristik subjek penelitian ini sama dengan data BPS tahun 2020.¹ Proporsi lansia dengan *cognitive frailty* pada penelitian ini adalah 1,2%, sedangkan penelitian oleh Rivan, dkk.⁹ mendapatkan proporsi *cognitive frailty* adalah 2,2%. Meskipun penelitian ini mendapatkan proporsi yang lebih rendah, namun proporsi pada penelitian ini masih sejalan dengan bukti kumulatif dari 8 studi yang mengatakan bahwa prevalensi *cognitive frailty* berkisar dari 1% hingga 22%.⁶

Pada analisis multivariat, penelitian ini hanya mendapatkan adanya penyakit kardiovaskular yang berhubungan signifikan dengan *cognitive frailty* dengan nilai OR 10,17 (IK 95% 0,97-106,64). Hasil interval kepercayaan antara kedua variabel menunjukkan hasil yang sangat lebar. Hal ini dapat diakibatkan oleh besar sampel yang relatif kecil, sehingga perlunya penelitian lebih lanjut. Berbeda dengan penelitian ini, penelitian oleh Rivan, dkk.⁷ mendapatkan kedua variabel tidak berhubungan dengan nilai $p > 0,104$. Meskipun berbeda dengan penelitian oleh Rivan, dkk.⁷, penelitian ini sejalan dengan penelitian oleh Zao, dkk.¹³ yang mendapatkan bahwa *frailty* merupakan faktor prognostik yang penting dalam pasien dengan penyakit kardiovaskular. Selain itu, diketahui juga bahwa *frailty* dan gangguan kognitif mempunyai sifat *bidirectional*.

Tabel 2. Hasil analisis faktor determinan *cognitive frailty*

Variabel	Status <i>cognitive frailty</i> , n (%)		Bivariat		Multivariat	
	<i>Cognitive frailty</i> (n = 4)	Bukan <i>cognitive frailty</i> (n = 339)	OR (IK 95%)	Nilai p	OR (IK 95%)	Nilai p
Usia (tahun)						
60-69	3 (75)	242 (71,4)	1,202 (0,124-11,702)	0,874		
≥70	1 (25)	97 (28,6)				
Penyakit kardiovaskular						
Ya	3 (75)	117 (34,5)	5,692 (0,586-55,331)	0,091*	10,17 (0,97-106,64)	0,05
Tidak	1 (25)	222 (65,5)				
Risiko tinggi malnutrisi (MST ≥3)						
Ya	1 (25)	17 (5,0)	0,158 (0,016-1,604)	0,075*	-	-
Tidak	3 (75)	322 (95,0)				
Gejala depresi (GDS ≥2)						
Ya	0 (0)	32 (9,4)	-	0,519		
Tidak	4 (100)	307 (90,6)				
Penurunan status fungsional (ADL <20)						
Ya	1 (25)	69 (20,4)	1,304 (0,134-12,734)	0,819		
Tidak	3 (75)	270 (79,6)				
Diabetes melitus tipe 2						
Ya	4 (100)	187 (55,2)	0,979 (0,959-1,000)	0,073*	-	-
Tidak	0 (0)	152 (44,8)				
Dislipidemia						
Ya	0 (0)	125 (36,9)	1,019 (1,000-1,037)	0,128*	-	-
Tidak	4 (100)	214 (63,1)				

IK: interval kepercayaan, OR: odds ratio, MST= malnutrition screening tool; GDS= geriatric depression scale; ADL= activity daily living; *p<0,25

Meskipun hasil interval kepercayaan penelitian ini yang sangat lebar, namun hubungan antara kedua variabel dapat dijelaskan. Secara jelas, penyakit subklinis dapat memicu inflamasi kronis, dan lansia dengan *frail* memiliki kemungkinan lebih tinggi untuk mempunyai penyakit subklinis. Penyakit komorbid seperti penyakit kardiovaskular sering dijumpai pada lansia dengan *frailty* dan gangguan kognitif. Hal ini dapat dijelaskan dengan hilangnya kemampuan homeostatis untuk menahan stresor.^{14,15}

Pada penelitian Waltson, dkk.¹⁴, diketahui bahwa tingkat *C-reactive protein* (CRP) pada lansia *frail* lebih tinggi jika dibandingkan dengan kelompok *non-frail* dengan atau tanpa diagnosis penyakit kardiovaskular. *C-reactive protein* ini yang kemudian dapat mengaktifkan reseptor untuk sitokin proinflamasi *interleukin-6* (IL-6).¹⁴ Meskipun perannya masih kontroversial, IL-6 diketahui merupakan penanda inflamasi yang memiliki korelasi terkuat dengan *frailty*. Keduanya (penyakit kardiovaskular dan *frailty*) memiliki mekanisme dasar yang saling tumpang tindih, yang mana *low-grade inflammation* berhubungan pada progresivitas kedua situasi.^{14,16}

Selain peningkatan CRP, didapatkan juga peningkatan D-dimer pada kelompok *frailty* pada penelitian oleh

Waltson, dkk.¹⁴ D-dimer diketahui memiliki kemampuan sebagai faktor transkripsi poten dan telah dibuktikan juga dapat menginduksi sintesis dan pelepasan IL-1, IL-6, dan *plasminogen activator inhibitor*. D-dimer ini juga menunjukkan adanya aktivitas pembekuan yang sedang berlangsung yang kemudian dapat mengakibatkan atau menunjukkan degradasi progresif dari integritas vaskular.¹⁴

Meskipun hubungan yang tepat antara gangguan kognitif dan penyakit kardiovaskular masih perlu ditelaah lebih dalam, namun terdapat beberapa mekanisme yang menyatakan hubungan antara keduanya yang telah diusulkan. Mekanisme tersebut yaitu: (1) penyakit kardiovaskular dan gangguan kognitif mempunyai faktor risiko yang sama, yang kemudian dapat meningkatkan neurodegeneratif, (2) penyakit kardiovaskular dapat menyebabkan *stroke* klinis atau subklinis yang kemudian dapat menyebabkan gangguan kognitif, dan (3) penyakit kardiovaskular mungkin berhubungan langsung dengan perubahan perfusi serebral. Risiko penyakit kardiovaskular tampak memiliki hubungan terkuat dengan kognitif, sehingga intervensi awal bisa sangat berpengaruh.^{17,18}

Keterbatasan penelitian ini adalah menggunakan kriteria alternatif dalam mengelompokkan subjek *cognitive frailty* yang mana kriteria tersebut masih

memerlukan penelitian lebih lanjut lagi. Penelitian ini juga tidak dapat mengelompokkan subjek berdasarkan klasifikasi *cognitive frailty (reversible cognitive frailty and potentially reversible cognitive frailty)*⁶ dikarenakan menggunakan kriteria alternatif. Penelitian ini juga mendapatkan hasil proporsi *cognitive frailty* yang rendah yang memungkinkan memengaruhi hasil pengolahan data. Selain itu, penelitian ini juga menggunakan desain potong lintang. Hal ini membuat faktor-faktor yang diteliti belum dapat menjelaskan sebab-akibat dalam hubungannya dengan variabel dependen. Selain itu, didapatkan juga hasil interval kepercayaan yang lebar antara penyakit kardiovaskular dan *cognitive frailty*. Hal ini membuat perlunya penelitian lebih lanjut menggunakan jumlah sampel yang lebih besar.

Meskipun begitu, penelitian ini merupakan studi pertama di Indonesia yang secara spesifik meneliti faktor determinan *cognitive frailty* pada lansia di rumah sakit dan juga sekaligus menggambarkan proporsi lansia dengan *cognitive frailty* di Indonesia. Penelitian selanjutnya disarankan menggunakan pengklasifikasian *cognitive frailty* sesuai definisi oleh IANA/IAGG dan menggunakan desain kohort atau kasus kontrol untuk menentukan sebab-akibat atau hubungan kausal tanpa intervensi.

SIMPULAN

Prevalensi lansia di poliklinik dengan *cognitive frailty* dan bukan *cognitive frailty* adalah 1,2% dan 98,8% secara berturut-turut. Faktor determinan *cognitive frailty* pada pasien lansia di poliklinik adalah adanya penyakit kardiovaskular [OR 10,17 (IK 95% 0,97-106,54); p=0,05].

DAFTAR PUSTAKA

1. Badan Pusat Statistik (BPS). Statistik penduduk lanjut usia. Jakarta: BPS; 2020.
2. Setiati S, Laksmi PW, Aryana S, Widajanti N, Dwipa L, Seto E, et al. Frailty state among Indonesian elderly: prevalence, associated factors, and frailty state transition. BMC Geriatrics. 2019;19(182):8.
3. Robertson A, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment: a review of the evidence and causal mechanisms. Ageing Res Rev. 2013;12(4):840-51.
4. Abadi K, Wijayanti D, Gunawan EA, Rumawes ME, Sutrisna B. Hipertensi dan risiko mild cognitive impairment pada pasien usia lanjut. J Kesehatan Masy Nas. 2013;8(3):119-24.
5. Kelaiditi E, Cesari M, Canevelli M, Abellan van Kan G, Ousset PJ, Gillette-Guyonnet, et al. Cognitive frailty: rational and definition from an (I.A.N.A./I.A.G.G) International Consensus Group. J Nutr Health Aging. 2013;17:726-34.
6. Panza F, Lozupone M, Solfrizzi V, Sardone R, Dibello V, Lena LD, et al. Different cognitive frailty models and health- and cognitive-related outcomes in older age: from epidemiology to prevention. J Alzheimers Dis. 2018;62(3):993-1012.
7. Rivan NFM, Shahar S, Rajab NF, Singh DKA, Din NC, Mahadzir H, et al. Incidence and predictors of cognitive frailty among older adults: a community-based longitudinal study. Int J Environ Res. 2020;17(5):1547.
8. Chiang GSH. Cognitive frailty: a review of the mechanisms and challenges. 2019.
9. Rivan NFM, Shahar S, Rajab NF, Singh DKA, Din NC, Hazlina M, et al. Cognitive frailty among Malaysian older adults: baseline findings from the LRGS TUA cohort study. Clin Interv Aging. 2019;14:1343-52.
10. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Cognitive frailty in older people with type 2 diabetes mellitus: the central role of hypoglycaemia and the need for prevention. Curr Diab Rep. 2019;19(4):15.
11. Thein FS, Li Y, Nyunt MSZ, Gao Q, Wee SL, Ng TP. Physical frailty and cognitive impairment is associated with diabetes and adversely impact functional status and mortality. Postgrad Med. 2018;130(6):561-7.
12. Won CW, Lee Y, Kim S, Yoo J, Kim M, Ng TP, et al. Modified criteria for diagnosing "cognitive frailty". Psychiatry Investig. 2018;15(9):839-42.
13. Zao A, Magalhaes S, Santos M. Frailty in cardiovascular disease: screening tools. Rev Port Cardiol. 2019;38(2):143-58.
14. Waltson J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities. Arch Intern Med. 2002;162(20):2333-41.
15. Kleipool EEF, Hoogendijk EO, Trappenburg MC, Handoko ML, Huisman M, Peters MJL, et al. Frailty in older adults with cardiovascular disease: cause, effect, or both? Aging Dis. 2018;9(3):489-97.
16. Butts B, Gary R. Coexisting frailty, cognitive impairment, and heart failure: implications for clinical care. J Clin Outcomes Manag. 2015;22(1):38-46.
17. Johansen MC, Langton-Frost N, Gottesman RF. The role of cardiovascular disease in cognitive impairment. Curr Geriatr Rep. 2020;9:1-9.
18. Alber J, Alladi S, Bae HJ, Barton DA, Beckett LA, Bell JM, et al. White matter hyperintensities in vascular contributions to cognitive impairment and dementia (VCI): knowledge gaps and opportunities. Alzheimers Dement (N Y). 2019;5:107-17.