

HUBUNGAN APOE-4 DAN JENIS KELAMIN DENGAN FUNGSI BAHASA DAN MEMORI PADA LANSIA

ROLES OF APOE-4 AND GENDER DIFFERENCE IN LANGUAGE AND MEMORY FUNCTION IN ELDERLY

Abigail Madeline,* Yuda Turana,* Yvonne Suzy Handajani*

ABSTRACT

Background: The APOE-4 allele, which globally has an estimated prevalence of 3-41%, is one of the strongest genetic risk factors for Alzheimer's disease dementia which generally has an early symptom of decreased memory function

Aim: To determine the relationship between the APOE-4 gene and gender on cognitive function, especially language and memory domains.

Methods: This research is a descriptive-analytic study with a cross-sectional study design. Data collection was carried out in September 2019. Respondents in this study were 97 elderly (aged ≥ 60 years). Data collection was carried out by filling out questionnaires and assessing cognitive function (using the Boston Naming Test with a cut-off value of <13 and delayed free recall with a cut-off of <6 , which shows impairment) and laboratory examination of the APOE-4 genotype. The data analysis test was performed using the Chi-square test.

Results: It was found that the average age of the respondents was 66.78 years, and most of them were female (72.2%). A total of 27.8% of respondents were found to have a positive APOE-4 gene. The percentage of impaired language and memory functions was 24.7% and 46.4%, respectively. Based on data analysis, it was found that there was a relationship between the APOE-4 gene with language function ($p = 0.004$) and gender with language function ($p = 0.014$) and memory function ($p = 0.042$).

Discussion: There is a significant relationship between the APOE-4 gene with language function and gender with language and memory functions.

ABSTRAK

Latar Belakang: Angka permasalahan gangguan otak degenerative pada usia lanjut terus meningkat, menyebabkan penurunan fungsi kognitif. Alel APOE $\epsilon 4$ yang secara global memiliki estimasi prevalensi 3-41% merupakan salah satu faktor risiko genetik terkuat untuk penyakit demensia Alzheimer yang umumnya memiliki gejala pertama penurunan fungsi memori.

Tujuan: Mengetahui hubungan antara gen APOE-4 dan jenis kelamin terhadap fungsi kognitif khususnya domain bahasa dan memori. **Metode:** Penelitian ini merupakan studi deskriptif analitik dengan desainpotong lintang. Pengambilan data dilakukan selama bulan September 2019. Responden dalam penelitian ini sebanyak 97 orang yang merupakan lansia (berusia ≥ 60 tahun). Pengumpulan data dilakukan melalui pengisian kuesioner, penilaian fungsi kognitif (menggunakan Boston Naming Test dengan nilai cut-off <13 serta delayed free recall dengan cut-off <6 dikatakan sebagai gangguan), serta pemeriksaan laboratorium genotipe APOE-4. Uji analisis data dilakukan dengan menggunakan uji statistik Chi-square.

Hasil: Didapatkan usia rata-rata dari responden adalah 66,78 tahun dan sebagian besar berjenis kelamin perempuan (72,2%). Sebanyak 27,8% responden ditemukan memiliki gen APOE-4 positif, memiliki gangguan fungsi bahasa 24,7% dan gangguan memori 46,4%. Hasil analisis data menunjukkan secara independen ditemukan adanya hubungan antara gen APOE-4 dengan fungsi bahasa ($p = 0,004$) serta jenis kelamin dengan fungsi bahasa ($p = 0,014$), dan fungsi memori ($p = 0,042$).

Diskusi: Terdapat hubungan bermakna antara gen APOE-4 dengan fungsi bahasa serta jenis kelamin dengan fungsi bahasa dan memori.

Kata kunci: APOE-4, bahasa, gender, kognitif, memori

*Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan UNIKA Atma Jaya, Jakarta. Korespondensi : yuda.turana@atmajaya.ac.id

PENDAHULUAN

Secara global, populasi lansia terus meningkat tiap tahunnya. Menurut WHO, jumlah populasi dengan usia 65 tahun ke akan meningkat dari 524 juta jiwa (8% dari total populasi dunia) pada tahun 2010 hingga 1,5 miliar jiwa pada tahun 2050.¹ Di Indonesia

sendiri terdapat 22,4 juta lansia (berdasarkan hasil Susenas tahun 2016) dan menurut prediksi Kemenkes RI, pada tahun 2100 populasi lansia di Indonesia akan meningkat lebih tinggi dari pada populasi lansia dunia.² Dengan meningkatnya jumlah lansia di dunia, angka masalah kesehatan lansia juga mengalami peningkatan.

Demensia yang merupakan salah satu penyakit pada lansia dengan prevalensi terbesar adalah penyakit degeneratif otak yang menyebabkan penurunan fungsi kognitif termasuk memori dan penurunan produktivitas yang berlangsung secara progresif.³ Dampak dari gangguan kognitif pada lansia berupa penurunan kualitas hidup pasien, menjadi beban ekonomi bagi keluarga dan lingkungan, menimbulkan keterbatasan dalam melakukan aktivitas sehari-hari serta meningkatkan angka disabilitas.^{4,5} Diestimasikan bahwa prevalensi gangguan kognitif, pada lansia dengan usia diatas 80 tahun, diatas 40%.⁶ Kehilangan memori episodik atau penurunan fungsi memori serta gangguan fungsi bahasa merupakan salah satu karakteristik dari gangguan kognitif.^{6,7} Menurut penelitian di Amerika Serikat, estimasi prevalensi dari penurunan fungsi memori pada lansia berusia diatas 65 tahun di AS adalah 40% hingga 47%.⁸ Angka tersebut cukup tinggi dan menandakan pentingnya masalah kesehatan ini pada populasi lansia di Indonesia.

Gen apolipoprotein E (APOE) yang terletak pada kromosom 19 (19q13.32) yang terdiri dari tiga alel (ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4) ditemukan berhubungan dengan risiko penyakit demensia Alzheimer.⁹ Alel APOE ϵ_4 (yang diestimasikan memiliki prevalensi antara 3-41% secara global) merupakan salah satu faktor risiko genetik terkuat untuk penyakit demensia Alzheimer.^{10,11} Kehilangan memori jangka pendek umumnya merupakan gejala pertama penyakit demensia Alzheimer yang diasosiasikan dengan gen ini dan berhubungan dengan neuropatologi pada demensia Alzheimer pre-simptomatik.^{12,13} Maka dari itu, penurunan fungsi memori (terlebih memori episodik) mungkin dapat dijadikan penanda awal untuk kejadian penyakit demensia Alzheimer. Menurut penelitian Pietzuch M, dkk.1 hubungan fungsional dari area Wernicke dan Broca yang berperan dalam pengaturan fungsi bahasa berpotensi menjadi biomarker untuk perubahan otak dini yang dapat diasosiasikan dengan gen penyakit demensia Alzheimer seperti gen APOE.⁷ Walau gen APOE-4 telah ditetapkan sebagai faktor risiko terhadap demensia Alzheimer, efek gen tersebut terhadap domain kognitif spesifik seperti domain memori dan

bahasa pada populasi menua normal masih kurang dipahami sebab terdapat temuan yang bervariasi (domain kognitif yang ditemukan berhubungan dengan gen tersebut berbeda-beda pada tiap penelitian).¹¹

Perbedaan fungsi kognitif antara laki-laki dan perempuan pada populasi lansia memiliki hasil yang sangat beragam.¹⁴ Penurunan fungsi memori pada populasi dengan demensia lebih banyak terjadi pada perempuan dibandingkan pada laki-laki, kemungkinan besar akibat keberadaan alel APOE-4 atau kecepatan atrofi otak.^{15,16} Namun, pada populasi lansia tanpa demensia perempuan cenderung memiliki performa fungsi memori episodik lebih baik dari pada laki-laki, tetapi keunggulan ini menurun dengan bertambahnya usia. Efek ini tidak seragam pada semua tipe memori episodik dan kognitif.¹⁶ Terdapat beberapa hipotesis mengenai perbedaan fungsi kognitif antar jenis kelamin seperti perbedaan intensitas afek dan gaya berpikir yang menyebabkan perbedaan proses kognitif.¹⁷

TUJUAN

Tujuan dari penelitian ini adalah mengetahui hubungan APOE-4 dan jenis kelamin terhadap domain kognitif yang lebih spesifik, khususnya domain bahasa dan memori pada lansia dengan harapan dapat dijadikan marker awal untuk gangguan otak degeneratif pada lansia normal.

METODE

Penelitian ini menggunakan metode deskriptif analitik dengan desain studi potong lintang. Penelitian ini dilakukan di Pusaka Kalideres, Jakarta Barat selama bulan September 2019, didapatkan sebanyak 97 subjek. Responden penelitian ini merupakan lansia yang memenuhi kriteria inklusi penelitian yaitu, berusia diatas 60 tahun yang bersedia menjadi responden penelitian. Sementara kriteria eksklusi penelitian ini adalah responden dengan gangguan mental yang tidak kooperatif dengan peneliti, memiliki disabilitas pada ekstremitas bagian atas (kelumpuhan, cedera, riwayat operasi, dan riwayat trauma), gangguan kesadaran (apatis, delirium, somnolen, stupor, koma), dan tidak dapat membaca dan menulis. Data demografi (usia, jenis kelamin,

pekerjaan, tempat tinggal, status perkawinan) didapatkan melalui kuesioner. Gen APOE-4 didapatkan melalui pemeriksaan laboratorium genotipe APOE-4 dimana positif terdiri dari gen APOE-4 homozigot (ϵ^4/ϵ^4) dan heterozigot (ϵ^2/ϵ^4 ; ϵ^3/ϵ^4). Kemudian untuk pengukuran fungsi bahasa digunakan *Boston Naming Test* (BNT) dengan nilai *cut-off* <13 sebagai gangguan.¹⁸ Instrumen *delayed free recall* (DFR) digunakan untuk mengukur fungsi memori tertunda dengan *cut-off* <6 yang menunjukkan gangguan.¹⁹ Analisis data dilakukan dengan uji *Chi-square*. Penelitian ini telah lolos kaji etik Fakultas Kedokteran Universitas Katolik Indonesia Atma Jaya dengan nomor penelitian No: 20/07/KEP-FKIKUAIJ/2020.

HASIL

Penelitian dilaksanakan pada bulan September 2019 di Kalideres, Jakarta Barat terhadap lansia yang merupakan anggota Pusat Santunan Keluarga (PUSAKA) Kalideres, Jakarta. Dari 97 subjek lansia yang mengikuti penelitian, semua subjek ditemukan memenuhi kriteria responden. Rata-rata usia subjek adalah 66,78 tahun dan sebagian besar berjenis kelamin perempuan (72,2%). Ditemukan sebanyak 27,8% memiliki gen APOE-4 positif, gangguan fungsi bahasa 24,7% dan memori 46,4%. (Tabel 1) Berdasarkan hasil analisis bivariat, secara independen atau tanpa dipengaruhi variabel lain ditemukan adanya hubungan antara gen APOE-4 dengan fungsi bahasa ($p=0,004$; rasio Odds (RO)= 4,145), jenis kelamin dengan fungsi bahasa ($p=0,014$; RO= 0,175), dan fungsi memori ($p=0,042$; RO= 2,55) pendidikan ($p = 0,037$; RO = 0,393). (Tabel 2) Sedangkan, tidak ditemukan hubungan bermakna antara gen APOE-4, tingkat pendidikan, status perkawinan dengan fungsi memori ($p<0,05$). (Tabel 3)

PEMBAHASAN

Penelitian ini menunjukkan bahwa ditemukan asosiasi signifikan gen APOE-4 dengan fungsi bahasa. Hal ini sesuai dengan studi Li,dkk. yang menunjukkan bahwa terdapat penurunan fungsi bahasa yang lebih besar pada individu dengan APOE-4 positif.²⁰ Purpose: In this follow-up study, the relationship between APOE status and cognitive

Tabel 1. Distribusi Responden menurut Karakteristik Lansia (n=97)

Karakteristik	n (%)
Jenis Kelamin	
• Pria	27 (27,8)
• Wanita	70 (72,2)
Status Pernikahan	
• Menikah	31 (32)
• Tidak menikah	66 (68)
Tingkat Pendidikan	
• ≥ 9 tahun	71 (73,2)
• < 9 tahun	26 (26,8)
Gen APOE-4	
• Positif	27 (27,8)
• Negatif	68 (70,1)
• Tidak lengkap	2 (2,1)
Fungsi Bahasa	
• Gangguan	24 (24,7)
• Normal	73 (75,3)
Fungsi Memori	
• Gangguan	45 (46,4)
• Normal	52 (53,6)

performance across various cognitive domains in healthy individuals (without dementia or mild cognitive impairment (MCI) akan tetapi, berdasarkan review literatur oleh O'Donoghue MC,dkk. hasil pada studi-studi longitudinal masih inkonsisten akibat kesulitan membedakan antara efek dari patologi prodromal dementia (hipotesis prodromal) dengan kontribusi direk dari genotipe APOE-4 terhadap perbedaan-perbedaan pada setiap individu (hipotesis genotipe).²¹ Terdapat beberapa mekanisme yang dapat menjelaskan cara gen APOE-4 memengaruhi domain spesifik dari fungsi kognitif seperti gangguan penyinyalan insulin yang dapat sebabkan gangguan pada domain kognitif, peningkatan kadar kortisol yang memiliki asosiasi dengan volume hipokampus yang lebih kecil juga gangguan kognitif, serta keberadaan gejala psikologis seperti anxietas dimana peningkatan gejala tersebut dapat mengakibatkan penurunan cepat pada beberapa domain kognitif khususnya bahasa.²⁰

Memori merupakan domain kognitif yang secara konsisten dilaporkan dipengaruhi oleh gen

Tabel 2. Distribusi Responden Berdasarkan Hubungan Fungsi Bahasa dan Karakteristik Lansia (n=97)

Variabel	Fungsi Bahasa		p	RO (IK 95%)
	Gangguan n (%)	Normal n (%)		
Jenis Kelamin				
• Laki-Laki	2 (7,4)	25 (48)	0,014**	0,175 (0,038-0,803)
• Perempuan	22 (31,2)	92,6 (68,6)		
Status pernikahan				
• Menikah	15 (22,7)	51 (22)	0,502*	0,719 (0,274-1,889)
• Tidak menikah	9 (29)	77,3 (71)		
Tingkat Pendidikan				
• ≥ 9 tahun	14 (18,9)	57 (16)	0,037*	0,393 (0,147-1,05)
• < 9 tahun	10 (12,6)	34,6 (38,4)		
Gen APOE-4				
• Positif	12 (44,4)	15 (57)	0,004*	4,145 (1,531-11,228)
• Negatif	11 (16,2)	55,6 (83,8)		

*Uji *Chi-square*; **Uji *Fisher's exact*; RO: rasio Odds; IK: interval kepercayaan

Tabel 3. Distribusi Responden Berdasarkan Hubungan Fungsi Memori Tertunda dan Karakteristik Lansia (n=97)

Variabel	Fungsi Bahasa		p	RO (IK 95%)
	Gangguan n (%)	Normal n (%)		
Jenis Kelamin				
• Laki-Laki	17 (28)	10 (42)	0,042	2,55 (1,02-6,372)
• Perempuan	63 (40)	37 (60)		
Status Pernikahan				
• Menikah	34 (11)	32 (20)	0,14	1,932 (0,801-4,657)
• Tidak menikah	51,5 (35,5)	48,5 (64,5)		
Tingkat Pendidikan				
• ≥ 9 tahun	32 (13)	39 (13)	0,666	0,821 (0,334-2,018)
• < 9 tahun	45 (50)	55 (50)		
Gen APOE-4				
• Positif	14 (31)	13 (37)	0,581	1,285 (0,526-3,14)
• Negatif	51,9 (45,6)	48,1 (54,4)		

*Uji *Chi-square*

APOE-4 tetapi serupa dengan hasil pada penelitian ini, studi Raes,dkk. tidak menemukan hubungan bermakna antara gen tersebut dengan penurunan fungsi memori.¹¹ Studi oleh Rabipour ,dkk. juga tidak menemukan asosiasi antara gen APOE-4 dengan performa memori tetapi menemukan perbedaan dalam proses pada otak selama melakukan fungsi memori.¹³ Pada studi yang dilakukan pada populasi dewasa (43-59 tahun), hanya ditemukan asosiasi yang bersifat negatif pada usia 69 tahun.²² Berdasarkan studi-studi sebelumnya, diduga gen APOE-4 bersifat *dose-dependent* atau tergantung dosis dengan efek terkuat

pada E4 homozigot.^{11,22} Selain itu, kemungkinan hasil beragam dari pengaruh gen APOE-4 pada memori berhubungan dengan faktor-faktor perancu yang bervariasi pada sampel .¹¹

Penelitian ini menemukan asosiasi antara jenis kelamin dengan fungsi bahasa maupun memori. Perempuan ditemukan lebih cenderung mengalami gangguan fungsi bahasa dibandingkan laki-laki. Sebaliknya, laki-laki lebih cenderung memiliki performa fungsi memori buruk dibandingkan pada perempuan.

Hipotesis yang sering digunakan pada literatur adalah jenis kelamin berperan terhadap aktivasi

otak selama menjalani tugas yang berkaitan dengan domain spesifik dari kognisi.²³ Umumnya pada pemeriksaan MRI, perempuan ditemukan memiliki pola aktivasi bilateralyang lebih daripada laki-laki saat memproses informasi verbal.^{23,24} Akan tetapi, hal ini berlawanan dengan hasil penelitian ini dimana perempuan ditemukan cenderung lebih mengalami gangguan memori. Hal ini mungkin disebabkan oleh faktor lain yang juga berperan dalam fungsi bahasa seperti latar belakang kultur, kesetaraan gender, stereotip gender, latihan, serta kadar hormon.²³ Hasil studi mengenai perbedaan performa fungsi bahasa antara laki-laki dan perempuan masih memiliki hasil yang beragam, dimana pada studi-studi lama ditemukan fungsi bahasa pada perempuan lebih baik daripada laki-laki.²³ Namun, pada meta-analisis oleh Jäncke L,dkk. ditemukan bahwa seiring berjalannya waktu, jumlah penelitian ilmiah yang menemukan bahwa fungsi kognitif pada laki-laki dan perempuan lebih serupa daripada yang ditemukan pada studi-studi sebelumnya semakin bertambah, sesuai dengan hipotesis yang pertama dikemukakan oleh Janet Hyde.^{23,25} Maka dari itu,masih diperlukan penelitian lebih lanjut untuk perbedaan fungsi bahasa menurut jenis kelamin.

Fungsi memori pada populasi tanpa demensia pada studi potong lintang maupun longitudinal) perempuan cenderung lebih unggul fungsi memori episodik-nya dibandingkan dengan laki-laki.¹⁶ Akan tetapi hasil ini tidak seragam untuk semua tipe memori. Laki-laki cenderung lebih unggul pada memori yang berbasis spasial.¹⁶ Terdapat dua hipotesis yang membahas perbedaan fungsi memori antar jenis kelamin, yaitu hipotesis intensitas afek dan hipotesis *cognitive style*. Hipotesis intensitas afek menduga bahwa perempuan lebih unggul fungsi memori-nya akibat intensitas respon dari pengalaman emosional yang melebihi laki-laki yang memfasilitasi *encoding* dari memori.²⁶ Hipotesis *cognitive style* menduga bahwa perempuan menyandi atau *encode* kejadian secara lebih detail dibandingkan laki-laki sehingga derajat aktivasi dari hemisfer berbeda.^{27,28} Walau demikian, penemuan ini tidak sama pada populasi demensia, dimana perempuan cenderung mengalami gangguan memori lebih dibandingkan

laki-laki yang mungkin disebabkan oleh alel APOE-4.^{29,30} Keterbatasan dari penelitian ini adalah memiliki populasi terjangkau yang tidak luas, sehingga untuk penelitian lebih lanjut dapat diambil populasi yang lebih luas dan beragam. Penelitian ini juga belum mengontrol faktor-faktor yang mungkin bersifat perancu dan memengaruhi hasil penelitian seperti usia, latar belakang kultur, serta sosioekonomi lainnya.Selain itu, penelitian ini menggunakan desain studi *cross sectional* sehingga tidak bisa diketahui hubungan sebab akibat antara paparan dan *outcome*.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, dapat ditarik kesimpulan adanya hubungan bermakna antara gen APOE-4 dengan fungsi bahasa serta jenis kelamin dengan fungsi bahasa dan memori. Perempuan ditemukan memiliki performa fungsi memori lebih baik dibandingkan laki-laki tetapi memiliki performa bahasa lebih rendah.

DAFTAR PUSTAKA

1. World Health Organization. Global Health Aging [Internet]. 2017 [cited 2021 Jul 28]. Available from: https://www.nia.nih.gov/sites/default/files/2017-06/global_health_aging.pdf
2. InfoDANTIN Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Situasi Lanjut Usia (Lansia) di Indonesia [Internet]. 2016 [cited 2021 Jul 28]. Available from: <https://pusdatin.kemkes.go.id/resources/download/pusdatin/infodatin/Infodatin-lansia-2016.pdf>
3. Cecil RL, Goldman L, Schafer AI, editors. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2012. 2569 p.
4. Ren L, Zheng Y, Wu L, Gu Y, He Y, Jiang B, et al. Investigation of the prevalence of Cognitive Impairment and its risk factors within the elderly population in Shanghai, China. Sci Rep [Internet]. 2018 Feb 23 [cited 2019 Oct 3];8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824836/>
5. Ji Y, Shi Z, Zhang Y, Liu S, Liu S, Yue W, et al. Prevalence of dementia and main subtypes in rural northern China. Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;39(5–6):294–302.
6. Schubert CR, Cruickshanks KJ, Fischer ME, Huang G-H, Klein R, Pankratz N, et al. Odor Identification and Cognitive Function in the Beaver Dam Offspring Study. J Clin Exp Neuropsychol. 2013 Aug;35(7):669–76.
7. Pietzuch M, Bindoff A, Sforazzini F, Vickers JC. Genetic (APOE, BDNF) influences on functional

- language network connectivity in healthy older adults. *Alzheimers Dement*. 2020;16(S4):e041355.
8. Aigbogun MS, Stellhorn R, Krasa H, Kostic D. Severity of memory impairment in the elderly: Association with health care resource use and functional limitations in the United States. *Alzheimers Dement Diagn Assess Dis Monit*. 2017 Apr 20;8:51–9.
 9. Yu C-E, Foraker J. Epigenetic considerations of the APOE gene. *Biomol Concepts*. 2015 Mar 1;6(1):77–84.
 10. Yassine HN, Finch CE. APOE Alleles and Diet in Brain Aging and Alzheimer's Disease. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2020 [cited 2021 Jul 27];0. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2020.00150/full#T1>
 11. Reas ET, Laughlin GA, Bergstrom J, Krititz-Silverstein D, Barrett-Connor E, McEvoy LK. Effects of APOE on Cognitive Aging in Community-Dwelling Older Adults. *Neuropsychology*. 2019 Mar;33(3):406–16.
 12. Duong S, Patel T, Chang F. Dementia. *Can Pharm J CPJ*. 2017 Feb 7;150(2):118–29.
 13. Rabipour S, Rajagopal S, Yu E, Pasvanis S, Lafaille-Magnan M-E, Breitner J, et al. APOE4 Status is Related to Differences in Memory-Related Brain Function in Asymptomatic Older Adults with Family History of Alzheimer's Disease: Baseline Analysis of the PREVENT-AD Task Functional MRI Dataset. *J Alzheimers Dis*. 76(1):97–119.
 14. Barnes L, Wilson R, Schneider J, Bienias J, Evans DA, Bennett D. Gender, cognitive decline, and risk of AD in older persons. *Neurology*. 2003 Jul 1;60:1777–81.
 15. Gale SD, Baxter L, Thompson J. Greater memory impairment in dementing females than males relative to sex-matched healthy controls. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(5):527–33.
 16. Loprinzi P, Frith E. The Role of Sex in Memory Function: Considerations and Recommendations in the Context of Exercise. *J Clin Med*. 2018 May 31;7:132.
 17. Yegiyani NS. Gun Focus Effect Revisited II: How Sex Modulates Emotional Information Processing Strategy. *Commun Res*. 2015 Oct 1;42(7):903–21.
 18. Indrajaya <i>AW, Lumempouw SF, Ramli Y, Prihartono</i> J. NILAI NORMAL PEMERIKSAAN NEUROPSIKOLOGI CERAD DI JAKARTA. *Neurona Maj Kedokt Neuro Sains Perhimpun Dr Spes Saraf Indones* [Internet]. 2013 Jun 1 [cited 2020 Oct 25];30(3). Available from: <http://www.neurona.web.id/paper-detail.do?id=825>
 19. Shankle WR, Mangrola T, Chan T, Hara J. Development and validation of the Memory Performance Index: Reducing measurement error in recall tests. *Alzheimers Dement*. 2009 Jul;5(4):295–306.
 20. Li W, Qiu Q, Sun L, Li X, Xiao S. Short-term adverse effects of the apolipoprotein E ε4 allele over language function and executive function in healthy older adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Jul 10;15:1855–61.
 21. O'Donoghue MC, Murphy SE, Zamboni G, Nobre AC, Mackay CE. APOE genotype and cognition in healthy individuals at risk of Alzheimer's disease: A review. *Cortex*. 2018 Jul 1;104:103–23.
 22. 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 Jan 10;8(1):1–8.
 23. Jäncke L. Sex/gender differences in cognition, neurophysiology, and neuroanatomy. *F1000Research* [Internet]. 2018 Jun 20 [cited 2020 Nov 28];7. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6013760/>
 24. Shaywitz BA, Shaywitz SE, Pugh KR, Constable RT, Skudlarski P, Fulbright RK, et al. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*. 1995 Feb 16;373(6515):607–9.
 25. Hyde JS. The gender similarities hypothesis. *Am Psychol*. 2005 Sep;60(6):581–92.
 26. Fujita F, Diener E, Sandvik E. Gender differences in negative affect and well-being: the case for emotional intensity. *J Pers Soc Psychol*. 1991 Sep;61(3):427–34.
 27. Loprinzi PD, Frith E. The Role of Sex in Memory Function: Considerations and Recommendations in the Context of Exercise. *J Clin Med*. 2018 May 31;7(6).
 28. Seidlitz L, Diener E. Sex differences in the recall of affective experiences. *J Pers Soc Psychol*. 1998 Jan;74(1):262–71.
 29. Lehmann DJ, Refsum H, Nurk E, Warden DR, Tell GS, Vollset SE, et al. Apolipoprotein E epsilon4 and impaired episodic memory in community-dwelling elderly people: a marked sex difference. *The Hordaland Health Study*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 Aug;77(8):902–8.
 30. Gale SD, Baxter L, Thompson J. Greater memory impairment in dementing females than males relative to sex-matched healthy controls. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2016;38(5):527–33.