

## PERAN NEUROPROTEKTOR ASTAXANTHIN DALAM PENCEGAHAN PENYAKIT ALZHEIMER

Leonardo Arwin\*, Jihan Nur Pratiwi

Fakultas Kedokteran, Universitas Lampung, Jl. Prof. Dr. Ir. Sumantri Brojonegoro No. 1, Gedong Meneng, Kec. Rajabasa, Kota Bandar Lampung, Lampung, Indonesia 35145  
[\\*leonardoarwin@gmail.com](mailto:leonardoarwin@gmail.com)

### ABSTRAK

Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif yang terjadi secara bertahap dan progresif disebabkan oleh kematian sel neuron. Bertambahnya usia, cedera kepala traumatis, depresi, penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, usia orang tua yang lebih tinggi, merokok, riwayat keluarga demensia dapat meningkatkan risiko penyakit. Alzheimer tidak dapat disembuhkan, namun terdapat beberapa obat yang dapat mengatasi gejala simptomatis dari penyakit ini seperti inhibitor colinesterase dan N-metil D-aspartat (NMDA) parsial. Astaxanthin diketahui memiliki kandungan antioksidan dan antiinflamasi sepuluh kali lebih kuat dari kelompok karoten lain. Sehingga dapat menjadi neuroprotektor dengan meningkatkan pembersihan A $\beta$ , melindungi viabilitas sel dari kerusakan yang disebabkan oleh Ab25-35, dan menghambat ekspresi IL-1 $\beta$  dan TNF- $\alpha$ . Tujuan dari tinjauan pustaka ini adalah untuk melaporkan temuan ilmiah terbaru tentang peran protektif dan kuratif astaxanthin pada otak manusia terhadap peradangan saraf, stres oksidatif dan, lebih umum, pada efek menguntungkan bagi pasien dengan gangguan neurodegeneratif seperti Alzheimer. Metode yang digunakan dalam artikel ini adalah penelusuran artikel melalui database NCBI dan *Google Scholar*. Tahun penerbitan sumber pustaka adalah dari tahun 1997 sampai tahun 2019 dengan 24 sumber pustaka. Tema yang dikumpulkan terkait dengan mekanisme neuroprotektor astaxanthin terhadap Alzheimer. Hasil dari sintesis artikel yang telah ditemukan yaitu astaxanthin dapat mencegah kerusakans sel otak sebagai pencegahan Alzheimer.

Kata kunci: alzheimer, astaxanthin, neuroprotektor

### ***THE ROLE OF NEUROPROTECTOR ASTAXANTHIN AGAINST ALZHEIMER DISEASE***

#### ***ABSTRACT***

*Alzheimer's is a neurodegenerative disease that occurs gradually and progressively caused by neuronal cell death. Increasing age, traumatic head injury, depression, cardiovascular and cerebrovascular diseases, higher age of parents, smoking, family history of dementia can increase disease. Alzheimer's cannot be cured, but there are some drugs that can overcome the symptomatic of this disease such as colinesterase inhibitors and partial N-methyl D-aspartate (NMDA). astaxanthin has higher antioxidant and anti-inflammatory properties than other carotene groups. Can be used as a neuroprotector by increasing A $\beta$  regulation, protecting cell viability from damage caused by Ab25-35, and inhibiting the repair of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . The purpose of this literature evaluation is to report the latest scientific findings on the protective and curative role of astaxanthin in the human brain against nerve inflammation, oxidative stress and, more generally, on beneficial effects for patients with neurodegeneratives such as Alzheimer's. The method used in this article is article searching through the NCBI database and Google Scholar. Last year the library sources were from 1997 to 2019 with 24 library sources. The theme collected is related to the astaxanthin neuroprotector transition to Alzheimer's. The results of the synthesis of articles that have been found is that astaxanthin can prevent brain cell damage as against Alzheimer's.*

*Keywords: alzheimer, astaxanthin, neuroprotector*

#### **PENDAHULUAN**

Penyakit alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang terjadi bertahap dan

progresif disebabkan oleh kematian sel neuron. Bertambahnya usia adalah faktor risiko terpenting untuk penyakit Alzheimer. Cedera kepala traumatis, depresi, penyakit

kardiovaskular dan serebrovaskular, usia orang tua yang lebih tinggi, merokok, riwayat keluarga demensia, dan kehadiran alel APOE e4 diketahui meningkatkan risiko penyakit Alzheimer (Liljegren *et al.*, 2018). Penyakit Alzheimer merupakan penyebab umum demensia yang ditandai dengan kegagalan kognitif ringan yang lama kelamaan menjadi berat hingga kehilangan fungsi kognitif (Bird, 2018). Di berbagai belahan dunia penyakit demensia dan kerusakan kognitif lainnya berujung pada terjadinya disabilitas pada lanjut usia. Terjadi satu kasus demensia baru setiap tiga detik. Tahun 2015 diperkirakan terdapat 46,8 juta orang di seluruh dunia yang terdiagnosis demensia atau Orang Dengan Demensia (ODD). Diproyeksikan akan meningkat menjadi 74,7 juta di tahun 2030 dan 131,5 juta ODD di tahun 2050 (Alzheimer's Disease International, 2015). Sementara di Indonesia belum tersedia data mengenai prevalensi demensia pada tingkat populasi. Hasil studi demensia di DIY tahun 2015 menunjukkan prevalensi demensia orang berumur 60 tahun atau lebih sebesar 20,1%. Proporsi demensia responden lanjut usia Provinsi Bali mencapai 32%. (Suriastini *et al.*, 2018).

Tidak ada obat untuk penyakit Alzheimer selain pengobatan simptomatik yang tersedia. Dua kategori obat disetujui untuk pengobatan penyakit Alzheimer yaitu: inhibitor kolinesterase dan antagonis N-metil D-aspartat (NMDA) parsial (Hussein *et al.*, 2018). Mengingat bahwa kerusakan oksidatif dan peningkatan inflamasi saraf secara kritis terkait dengan patogenesis dari kehilangan neuron besar-besaran pada penyakit neurodegeneratif, efek neuroprotektif dari senyawa alami, seperti astaxanthin, memiliki perhatian khusus sebagai pengobatan tambahan dan pencegahan untuk penyakit ini (Cho *et al.*, 2018).

Astaxanthin adalah karotenoid yang memiliki kandungan tinggi antioksidan dan antiinflamasi yang diproduksi oleh terutama biota laut diantaranya alga hijau *Haematococcus pluvialis*, pada beberapa jenis ikan, pada kelompok krustasea, dan pada ragi *Phaffia rhodozyma* (Naguib, 2000). Warna kemerahan pada astaxanthin memberikan warna pada daging ikan salmon, udang, lobster yang memakan organisme penghasil astaxanthin, yang membantu melindungi

sistem kekebalan tubuh mereka dan meningkatkan kesuburan hewan tersebut (Galasso *et al.*, 2018). Astaxanthin memiliki aktivitas antioksidan sepuluh kali lebih kuat dari kelompok karoten lain yaitu beta karoten, cantaxanthin, lutein, dan zeaxanthin (Naguib, 2000). Astaxanthin juga memiliki efektifitas hingga 500 kali lebih baik dalam pencegahan oksidasi lemak dan 550 lebih kuat dalam meredam singlet oksigen dibandingkan dengan vitamin E (Capelli & Cysewski, 2007). Pada banyak penelitian dalam beberapa tahun terakhir telah menunjukkan peran Astaxanthin dalam penghambatan terhadap stres oksidatif dan peradangan, serta proses berbahaya berdasarkan banyak penyakit kronis. Selain itu, astaxanthin juga memberikan efek perlindungan yang kuat pada otak manusia; struktur kimianya yang unik memungkinkan untuk dengan mudah melintasi sawar darah otak (Galasso *et al.*, 2018).

Tujuan dari tinjauan pustaka ini penting dilakukan untuk melaporkan penelitian terbaru tentang peran protektif dan kuratif astaxanthin pada otak manusia terhadap peradangan saraf, stres oksidatif dan, lebih umum, pada efek menguntungkan bagi pasien dengan gangguan neurodegeneratif seperti Alzheimer.

## METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel ini adalah *literature review*. Sumber pustaka yang digunakan dalam artikel ini melibatkan 24 pustaka baik yang berasal dari buku, jurnal nasional atau internasional, maupun *website*. Penelusuran sumber pustaka dalam artikel ini melalui database NCBI dan *Google Scholar* dengan kata kunci *Alzheimer*, *Astaxanthin*, *Neuroprotector*. Pemilihan artikel sumber pustaka dilakukan dengan melakukan peninjauan pada judul dan abstrak yaitu membahas tentang pengaruh neuroprotektor astaxanthin terhadap pencegahan penyakit Alzheimer. Tahun penerbitan sumber pustaka dalam penulisan artikel ini adalah 1997 hingga tahun 2019.

## HASIL

Astaxanthin dapat mengurangi neurotoksisitas dalam model kultur sel penyakit Alzheimer. Sel-sel PC12 dilindungi dari sitotoksitas yang diinduksi oleh fragmen  $\beta$ -amiloid. Singkatnya, Astaxanthin sepenuhnya tidak beracun. Sebaliknya, spesies Ab25-35 yang mengalami

oligomer mengungkapkan efek neurotoksik yang menonjol pada sel PC12. Astaxanthin berhasil melindungi viabilitas sel dari kerusakan yang disebabkan oleh Ab25-35. Untuk memelihara sel untuk bertahan hidup, Astaxanthin menghambat ekspresi IL-1b dan TNF-a (Chang *et al.*, 2010).

Astaxanthin juga meningkatkan pembersihan -amiloid dari otak dengan meningkatkan transkripsi LRP-1 dan ABCA1 dalam BCEC otak 3xTg AD (*Alzheimer's Disease*). Astaxanthin mempengaruhi tidak hanya pembersihan tetapi juga generasi -amiloid karena kedua obat mengalihkan proses protein prekursor amiloid (APP) menuju jalur non-amiloidogenik dengan mengurangi BACE-1 (aktivitas) dan -amiloid/oligomer di mBCEC dan di wilayah otak yang lebih dalam (Fanaee-Danesh *et al.*, 2019).

Pada penelitian yang dilakukan oleh Wen *et al.* menyelidiki efek neuroprotektif astaxanthin pada toksisitas ex-situ oksidatif yang diinduksi glutamat dalam sel HT22 hipokampus tikus melalui ekspresi HO-1 yang bergantung pada Nrf2. Hasil menunjukkan bahwa astaxanthin adalah senyawa aktif biologis yang menjanjikan untuk pengobatan gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer. Jumlah glutathion dalam plasma memiliki korelasi dengan tingkat keparahan disfungsi kognitif pada pasien Alzheimer (Wen *et al.*, 2015).

Eksperimen dengan tikus transgenik ganda yang diadministrasikan dengan astaxanthin dan varian yang disintesis Astaxanthin diester asam-asilasi (AST-DHA) yang disintesis selama 2 bulan menunjukkan bahwa AST-DHA mungkin merupakan agen terapi potensial untuk pencegahan penyakit Alzheimer. Dalam penelitian ini, Uji Radial 8-Arm Maze, *Water Maze Test*, Penentuan Konsentrasi -amiloid, dan analisis *western blot* dilakukan (Che *et al.*, 2018).

Efek anti-inflamasi serupa dari astaxanthin dijelaskan dalam penelitian lain, menggunakan model eksperimental yang berbeda. Secara khusus, astaxanthin (50 µM) mengurangi pelepasan mediator inflamasi dalam sel-sel mikroglial teraktivasi (garis sel BV-2), melalui modulasi faktor-faktor yang terlibat dalam kaskade NF- B (misalnya, p-IKK , p-I B ,

dan p-NF- B p65, IL-6 dan MAPK) (Kim *et al.*, 2010). Temuan ini memvalidasi pemberian astaxanthin sebagai terapi tambahan untuk pencegahan penyakit Alzheimer, karena karotenoid ini mampu melemahkan aktivasi mikroglial dan akibatnya pelepasan sitokin pro-inflamasi. Efek ini memiliki dampak positif pada integritas neuron, terutama pada orang tua, yang cenderung menunjukkan peningkatan peradangan di otak (Satoh *et al.*, 2009).

## PEMBAHASAN

Penyakit Alzheimer adalah penyakit degeneratif otak dan penyebab paling umum dari demensia. Hal ini ditandai dengan penurunan memori, bahasa, pemecahan masalah dan keterampilan kognitif lainnya yang mempengaruhi kemampuan seseorang untuk melakukan kegiatan sehari-hari. Penurunan ini terjadi karena sel-sel saraf (neuron) di bagian otak yang terlibat dalam fungsi kognitif telah rusak dan tidak lagi berfungsi normal (Alzheimer's Disease International, 2015).

Alzheimer dibagi menjadi 4 tingkatan yaitu predemensia, dimana terjadi gangguan kognitif ringan, defisit memori, serta apatis. Demensia onset awal, terjadi gangguan bahasa, kosakata, gangguan persepsi, gangguan koordinasi, gangguan kognitif, dan aktivitas pasif. Demensia sedang, terjadi deteorisasi progresif, tidak mampu baca dan tulis, gangguan memori jangka panjang, parafasia, emosi tidak stabil, delusi, dan inkonensia urin. Demensia tahap lanjut, yaitukehilangan kemampuan untuk mandiri, kehilangan verbal total, agresif atau apatis ekstrim, deteorisasi masa otot dan mobilitas, tidak dapat makan (Kumar & Tsao, 2018).

Beberapa faktor risiko telah dikaitkan dengan penyakit Alzheimer. Bertambahnya usia adalah faktor risiko terpenting untuk penyakit Alzheimer. Cidera kepala traumatis, depresi, penyakit kardiovaskular dan serebrovaskular, usia orang tua yang lebih tinggi, merokok, riwayat keluarga demensia, dan kehadiran alel APOE e4 diketahui meningkatkan risiko penyakit Alzheimer. Pendidikan tinggi, penggunaan estrogen oleh wanita, penggunaan agen anti-inflamasi, dan latihan aerobik yang teratur diketahui dapat mengurangi risiko penyakit Alzheimer (Liljegen *et al.*, 2018).

Tidak ada obat untuk penyakit Alzheimer. Hanya pengobatan simptomatik yang tersedia. Dua kategori obat disetujui untuk pengobatan penyakit Alzheimer: inhibitor kolinesterase dan antagonis N-metil D-aspartat (NMDA) parsial. Inhibitor kolinesterase bertindak dengan meningkatkan kadar asetilkolin; bahan kimia yang digunakan oleh sel-sel saraf untuk berkomunikasi satu sama lain dan penting untuk pembelajaran, memori dan fungsi kognitif. Dari kategori ini, 3 obat: donepezil, rivastigmine, dan galantamine disetujui oleh FDA untuk pengobatan penyakit Alzheimer (Schachter & Davis, 1999).

Memantine antagonis atau N-Metil D-aspartat (NMDA) parsial menghambat reseptor NMDA dan memperlambat akumulasi kalsium intraseluler. Disetujui oleh FDA untuk mengobati penyakit Alzheimer sedang hingga berat. Pusing, sakit tubuh, sakit kepala, dan sembelit adalah efek samping yang umum. Obat ini dapat dikonsumsi bersamaan dengan inhibitor kolinesterase. Penting juga untuk mengobati kegelisahan, depresi, dan psikosis, yang sering ditemukan pada tahap pertengahan hingga akhir penyakit Alzheimer (Khoury *et al.*, 2018).

Untuk mencegah terjadinya alzheimer, maka diperlukan senyawa yang dapat melindungi sel otak dari kematian. Pada banyak penelitian terbaru mengungkapkan bahwa astaxanthin memiliki kandungan antioksidan tinggi yang dapat berperan sebagai neuroprotektor.

Seperti karotenoid pada umumnya, astaxanthin (3,3'-dihidroksi- $\beta$ -karoten-4,4'-dion) tersusun atas 40 atom karbon terhubung dengan ikatan tunggal dan rangkap yang membentuk rantai fitoene. Struktur ini sangat berguna pada saat transfer dan disipasi energi serta memberi karakter warna khusus. Rantai fitoene pada astaxanthin diawali dan diakhiri cincin ionon. Astaxanthin termasuk dalam golongan xantofil karena memiliki oksigen pada cincin ionon. Gugus hidroksi dan keto memungkinkan astaxanthin mengalami esterifikasi dan menjadikannya lebih polar, serta memiliki aktifitas antioksidan yang lebih besar daripada karotenoid lain. (Lorenz & Cyswski, 2000).

Astaxanthin dicerna dan diserap mirip dengan lipid dan karotenoid lainnya, meskipun ketersediaan hayati sangat dipengaruhi oleh komponen makanan lainnya. Ketika diberikan secara oral, proporsi yang lebih tinggi diserap ketika diambil dengan makanan atau dikirim dalam formulasi berbasis minyak (Odeberg *et al.* 2003). Setelah dilepaskan dari matriks makanan, Astaxanthin diyakini menumpuk di tetesan lipid dalam cairan lambung dan kemudian bergabung dengan asam empedu, fosfolipid, dan lipase di usus kecil dan diperkirakan secara pasif berdifusi ke dalam membran plasma enterosit. Astaxanthin, seperti xantofil yang lebih polar, diangkut dalam sirkulasi oleh lipoprotein densitas tinggi (HDL) dan lipoprotein densitas rendah (LDL), setelah dibebaskan dari kilomikron yang terbentuk di sel-sel usus (Furr & Clark, 1997).

Penelitian pada molekul dengan efek anti-neuroinflamasi dan dengan sifat pelindung terhadap stres oksidatif dalam model sel neuronal menunjukkan hasil yang menarik tentang beberapa karotenoid. Baru-baru ini, telah ditemukan bahwa astaxanthin mengurangi gangguan kognitif pada model *in vivo* dan *in vitro* untuk penyakit neurodegeneratif (Che *et al.*, 2018). Studi pertama dalam mengukur karotenoid dalam kompartemen otak dilakukan oleh Craft *et al.* Penelitian ini mengukur kandungan karotenoid dalam lima otak lansia dan menemukan preferensi yang tampaknya untuk xantofil di otak manusia. Xantofil yang berasal dari laut, seperti astaxanthin, memiliki efek anti-inflamasi dan aktivitas antioksidan dengan mengurangi peradangan hipokampus dan retina. Mekanisme aksi yang paling umum untuk xantofil laut adalah penindasan jalur inflamasi melalui aktivitas pembersihan radikal terhadap spesies reaktif oksigen, serta melindungi sel-sel saraf dari stres oksidatif melalui aktivasi jalur spesifik, seperti poros HO-1/NOX2 dan pensinyalan Sp1/NR1 (Craft *et al.*, 2004).

Spesies oksigen reaktif (ROS) memiliki peran penting dalam fungsi otak normal, produksi energi, dan jalur pensinyalan peka-redoks. Status redoks yang tepat biasanya dipertahankan oleh banyak mekanisme antioksidan endogen yang ada untuk melindungi dari produksi ROS yang berlebihan dan kerusakan jaringan yang terjadi setelahnya

(Koutsilier *et al.*, 2002). Telah dilaporkan bahwa suplementasi astaxanthin juga dapat menstimulasi ekspresi thioredoxin reductase (TrxR), HO-1, dan faktor nuklir yang berhubungan dengan faktor eritroid 2 (NRF-2), yang diketahui terkait dengan perlindungan seluler yang kuat dari tekanan oksidatif. *in vivo* (Guerin *et al.*, 2003).

Penyakit alzheimer adalah penyakit neurodegeneratif yang terjadi bertahap dan progresif disebabkan oleh kematian sel neuron. Penyakit Alzheimer adalah penyakit degeneratif otak dan penyebab paling umum dari demensia. Hal ini ditandai dengan penurunan memori, bahasa, pemecahan masalah dan keterampilan kognitif lainnya yang mempengaruhi kemampuan seseorang untuk melakukan kegiatan sehari-hari. Penurunan ini terjadi karena sel-sel saraf (neuron) di bagian otak yang terlibat dalam fungsi kognitif telah rusak dan tidak lagi berfungsi normal.

Astaxanthin adalah karotenoid yang memiliki kandungan tinggi antioksidan dan antiinflamasi yang dapat melindungi sel neuron dari kerusakan. Astaxanthin dapat melindungi viabilitas sel PC12 dari kerusakan yang disebabkan oleh Ab25-35. Astaxanthin juga meningkatkan pembersihan -amiloid dari otak dengan meningkatkan transkripsi LRP-1 dan ABCA1. Efek neuroprotektif astaxanthin pada toksisitas ex-situ oksidatif yang diinduksi glutamat dalam sel HT22 hipokampus tikus melalui ekspresi HO-1 yang bergantung pada Nrf2.

## SIMPULAN

Astaxanthin dapat menjadi terapi pencegahan terjadinya penyakit Alzheimer pada orang lanjut usia dikarenakan astaxanthin memiliki manfaat sebagai neuroprotektor.

## DAFTAR PUSTAKA

Alzheimer's Disease International. (2015). World alzheimer's Rreport 2015, the global impact of demensia, an analysis of prevalence, lincidence, cost and trends. Alzheimer's Disease International.

Bird, T.D. (2018). Alzheimer disease overview. GeneReviews [Internet] tersedia dari:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1161/>

Capelli, B. and Cysewski, R. (2007). Natural astaxanthin: king of the carotenoid. USA; Cyanotech Corporation.

Chang, C.H., Chen, C.Y., Chiou, J.Y., Peng, R.Y., Peng, C.H. 2010. Astaxanthine secured apoptotic death of PC12 cells induced by b-amyloid peptide 25–35: Its molecular action targets. J Med Food 13 (3) 548–556. Mary Ann Liebert, Inc. and Korean Society of Food Science and Nutrition. DOI: 10.1089=jmf.2009.1291

Che H., Li Q., Zhang T., Wang D., Yang, L., Xu, J., Yanagita, T., Xue, C., Chang, Y., Wang, Y. (2018). Effects of astaxanthin and docosahexaenoic-acid-acylated astaxanthin on alzheimer's disease in APP/PS1 double-transgenic mice. Journal of Agric Food Chem. May 16; 66(19):4948-4957.

Cho, K.S., Shin, M., Kim, S., Lee, S.B. Recent advances in studies on the therapeutic potential of dietary carotenoids in neurodegenerative diseases. Oxid. Med. Cell. Longev. 2018;4120458. doi: 10.1155/2018/4120458

Craft, N.E., Haitema, T.B., Garnett, K.M., Fitch, K.A., Dorey, C.K. (2004). Carotenoid, tocopherol, and retinol concentrations in elderly human brain. J Nutr Health Aging, 8(3):156-62.

Fanaee-Danesh, E., Gali, C.C., Tadic, J., Zandl-Lang, M., Kober, A., Agujetas, V.R., Panzenboeck, U. (2019). Astaxanthin exerts protective effects similar to bexarotene in Alzheimer's disease by modulating amyloid beta and cholesterol homeostasis in blood-brain barrier endothelial cells. Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease. Doi:10.1016/j.bbdis.2019.04.019

Furr, H.C., Clark, R.M.(1997). Intestinal absorption and tissue distribution of carotenoids. J Nutr Biochem. 8:364–

377. doi: 10.1016/S0955-2863(97)00060-0
- Alzheimer Dis Assoc Disord. Oct-Dec;32(4):346-350.
- Galasso, C., Orefice, I., Pellone, P., Cirino, P., Miele, R., Lanora, A. Brunet, C., Sansone, C. (2018) On the neuroprotective role of astaxanthin: new perspectives. *Mar Drugs*. Aug; 16(8): 247. doi: [10.3390/md16080247](https://doi.org/10.3390/md16080247)
- Lorenz, R.T. and Cysewski, G.R. (2000). Commercial potential for *Haematococcus microalgae* as a natural source of astaxanthin. *Trends Biotechnol.* 18, 160–167.
- Guerin, M., Mark, E.H., and Miguel, O. (2003). *Haematococcus astaxanthin*: applications for human health and nutrition. *Trends In Biotechnology* Vol.21 No.5 May.
- Naguib, Y.M.A. (2000). Antioxidant activities of astaxanthin and related carotenoid biosynthetic genes during maturation in citrus fruit. *Journal of American Society of Plant Biologist.* 2 (134): 824-37
- Hussein, W., Sa lik, B.N., Levent, S., Korkut, B., Ilgin, S., Özkay, Y., Kaplancıklı, Z.A. (2018) Synthesis and biological evaluation of new cholinesterase inhibitors for alzheimer's disease. *Molecules.* Aug 14;23(8).
- Odeberg, J., Lignell, A., Pettersson, A., Höglund, P. (2003). Oral bioavailability of the antioxidant astaxanthin in humans is enhanced by incorporation of lipid based formulations. *Eur J Pharm Sci.* Jul; 19(4):299-304.
- Kim Y.H., Koh H.K., Kim D.S. (2010). Down-regulation of IL-6 production by astaxanthin via ERK-, MSK-, and NF-B-mediated signals in activated microglia. *Int. Immunopharmacol.* 10:1560–1572. doi: 10.1016/j.intimp.2010.09.007
- Satoh A., Tsuji S., Okada Y., Murakami N., Urami M., Nakagawa K., Ishikura M., Katagiri M., Koga Y., Shirasawa T. (2009). Preliminary clinical evaluation of toxicity and efficacy of a new astaxanthin-rich *Haematococcus pluvialis* extract. *J. Clin. Biochem. Nutr.* 44:280–284. doi: 10.3164/jcbtn.08-238.
- Khoury, R., Grysman, N., Gold, J., Patel, K., Grossberg, G.T. (2018). The role of 5 HT6-receptor antagonists in Alzheimer's disease: an update. *Expert Opin Investig Drugs.* Jun; 27(6):523-33
- Schachter A.S., Davis K.L. (1999). Guidelines for the appropriate use of cholinesterase inhibitors in patients with Alzheimer's disease. *CNS Drugs.* 11:281–288
- Koutsilieri, E., Scheller, C., Tribl, F., Riederer, P. (2002). Degeneration of neuronal cells due to oxidative stress--microglial contribution. *Parkinsonism Relat Disord.* Sep; 8(6):401-6.
- Suriastini, W., Turana Y, Suryani L K., Sukadana, W., Sikoki, B., Witoelar, F., *et al.* (2018). Laporan hasil studi demensia bali 2018. Bali; Universitas Udayana.
- Kumar, A., Tsao, J.W. (2018). A review of alzheimer disease. StatPearls Publishing LLC. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499922/>
- Wen X., Huang A., Hu J., Zhong Z., Liu Y., Li Z., Pan X., Liu Z. (2015). Neuroprotective effect of astaxanthin against glutamate induced cytotoxicity in HT22 cells: Involvement of the Akt/GSK-3 pathway. *Neuroscience.* Sep 10; 303():558-68.
- Liljegren M., Landqvist W.M., Rydbeck R., Englund E. (2018) Police interactions among neuropathologically confirmed dementia patients: prevalence and cause.