



TINJAUAN PUSTAKA — LITERATURE REVIEW

POTENSI OMEGA-3 BULU BABI (SEA URCHIN) DALAM KONTROL PROGRESIVITAS DEMENSIA ALZHEIMER

Arina Windri Rivarti^{1*}, Fitriannisa Faradina Zubaedi², Herpan Syafii Harahap³, Nurhidayati Nurhidayati⁴, Legis Ocktaviana Saputri⁴,

¹ Departemen Fisiologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

²Departemen Biokimia, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

³Departemen Neurologi, Fakultas Kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

⁴Departemen Farmakologi, Fakultas kedokteran Universitas Mataram, Mataram, Indonesia

*Korespondensi:
arinawindririvarti@unram.ac.id

Abstrak

Dengan semakin tingginya prevalensi demensia Alzheimer dan kurang efektifnya obat-obat yang ada saat ini dalam menghambat progresivitas penyakit tersebut, maka upaya investigasi kandidat obat baru akan terus berlanjut. Asam lemak omega-3, terutama docosahexaenoic acid (DHA), merupakan senyawa yang dapat dijadikan kandidat obat untuk tujuan tersebut. Berbagai bukti ilmiah, baik dari studi epidemiologik maupun uji preklinik pada hewan coba menunjukkan potensi senyawa tersebut dalam mempertahankan fungsi kognitif dan menghambat progresivitas penyakit demensia Alzheimer melalui berbagai mekanisme, antara lain anti-inflamasi, anti-amiloidogenik, dan neuroplastisitas otak. Senyawa tersebut terkandung pada berbagai organisme laut, termasuk pada bulu babi (sea urchin). Mengingat ketersediaan biota laut ini sangat luas di pesisir pantai dan kemampuannya dalam biosintesis asam lemak omega-3, maka biota laut ini dapat dipertimbangkan sebagai sumber utama omega-3 dalam pengembangan omega-3 sebagai obat untuk proteksi fungsi kognitif pada penyakit demensia Alzheimer.

Kata Kunci: bulu babi, DHA, omega-3, demensia

PENDAHULUAN

Demensia Alzheimer merupakan demensia prevalensi sebesar 60 – 80% dari seluruh kasus demensia.¹ Prevalensi demensia Alzheimer di Amerika Serikat sebesar 5,3% pada populasi penduduk berusia 65 – 74 tahun, 13,8% pada populasi penduduk berusia 75 – 84 tahun, dan 34,6% pada populasi penduduk berusia 85 tahun keatas.² Dengan demikian, prevalensi demensia Alzheimer akan semakin meningkat seiring dengan peningkatan usia, terutama pada populasi penduduk berusia 65 tahun keatas. Dengan semakin meningkatnya usia harapan hidup penduduk secara global dan meningkatnya jumlah populasi penduduk usia lanjut, maka prevalensi demensia Alzheimer diestimasikan akan semakin meningkat.

Obat golongan kolinesterase inhibitor dan obat penghambat reseptor NMDA merupakan golongan obat penghambat progresivitas demensia Alzheimer yang saat ini telah memiliki

bukti klinis.³ Namun demikian, kedua golongan obat tersebut memiliki beberapa keterbatasan. Pertama, kedua golongan obat tersebut tidak diindikasikan pada kondisi predemensia, yaitu mild cognitive impairment (MCI). Mengingat proses patologis penyakit demensia Alzheimer terjadi 20 tahun sebelum gejala klinis muncul, maka penghambatan proses patologis pada tahap MCI sebenarnya merupakan target potensial untuk pengembangan obat baru. Terdapatnya berbagai laporan efek samping dari penggunaan obat-obat tersebut juga menunjukkan pentingnya upaya penemuan dan pengembangan obat baru untuk terus dilakukan.

Asam lemak omega-3 merupakan senyawa yang potensial untuk dikembangkan sebagai obat penghambat progresivitas penyakit demensia Alzheimer.⁴ Sejumlah studi epidemiologi juga menunjukkan bahwa konsumsi omega-3, yaitu EPA dan DHA, berhubungan dengan penurunan risiko untuk terjadinya demensia Alzheimer.⁵⁻⁷ Hasil penelitian preklinik



juga menunjukkan bahwa omega-3, terutama DHA, bersifat protektif untuk terjadinya demensia Alzheimer. Mekanisme kerja terkait peran protektif DHA terhadap progresivitas demensia Alzheimer dari berbagai literatur adalah melalui aktivitas anti-inflamasi, anti-amiloidogenik, dan plastisitas neuron.^{4,8} Penelitian-penelitian terdahulu lebih banyak melakukan uji kandungan omega-3 pada berbagai jenis ikan laut,⁹⁻¹¹ meskipun berbagai biota laut lainnya, seperti bulu babi (sea urchin) juga memiliki kandungan yang cukup tinggi untuk asam lemak tersebut.^{12,13} Telaah pustaka ini bertujuan untuk meninjau kemungkinan bulu babi sebagai kandidat sumber asam lemak omega-3 dalam pengembangan obat-obatan untuk penyakit demensia Alzheimer.

Epidemiologi demensia Alzheimer

Demensia Alzheimer merupakan suatu kondisi yang ditandai dengan penurunan fungsi kognitif yang bersifat progresif pada usia lanjut, meskipun pada beberapa kasus dapat ditemukan pada usia dewasa muda.¹⁴ Penurunan fungsi kognitif pada demensia Alzheimer tersebut menyebabkan pasiennya mengalami penurunan kemampuan untuk melakukan aktivitas fisik dasar dan sosial sehari-hari secara bermakna, sehingga pasien tersebut memiliki ketergantungan yang tinggi kepada keluarga pengasuhnya untuk melakukan aktivitas-aktivitas tersebut.¹⁵ Penyakit ini merupakan bentuk demensia dengan prevalensi tertinggi bila dibandingkan dengan bentuk-bentuk demensia lainnya, yaitu sebesar 60 – 80% dari seluruh kasus demensia.¹ Meskipun data di Indonesia belum ada, namun data di Amerika Serikat bisa memberikan gambaran bahwa prevalensi demensia Alzheimer akan semakin meningkat seiring dengan bertambahnya usia: 5,3% pada populasi penduduk berusia 65 – 74 tahun, 13,8% pada populasi penduduk berusia 75 – 84 tahun, dan 34,6% pada populasi penduduk berusia 85 tahun keatas.² Seiring dengan semakin tingginya usia harapan hidup penduduk secara global dan meningkatnya jumlah populasi penduduk usia lanjut, maka prevalensi demensia Alzheimer diestimasikan akan semakin meningkat.

Tingginya prevalensi demensia Alzheimer tentunya akan menimbulkan beban ekonomi dan sosial bagi keluarga pengasuh pasien demensia

Alzheimer dan pemerintah. Keluarga pengasuh pasien demensia (caregiver) harus meluangkan Sebagian besar atau seluruh waktunya untuk mengasuh anggota keluarga yang menderita demensia Alzheimer, sehingga produktivitas pengasuh demensia Alzheimer tersebut menjadi sangat menurun. Penelitian-penelitian sebelumnya bahkan menunjukkan bahwa pengasuh demensia Alzheimer ini, juga berpotensi untuk mengalami depresi akibat rasa jenuh dalam mengasuh anggota keluarga yang menderita demensia Alzheimer tersebut.¹⁶⁻¹⁸ Bagi negara, misalnya di Negara Indonesia, dimana hampir seluruh penduduknya menggunakan Jaminan Kesehatan Pemerintah untuk mendapatkan pelayanan kesehatan, tingginya prevalensi penduduk lansia dengan demensia Alzheimer akan meningkatkan biaya pelayanan Kesehatan, baik biaya untuk pengobatan maupun untuk pemeriksaan penunjang.

Namun demikian, secara umum progresivitas demensia Alzheimer dapat dihambat jika dilakukan deteksi dan intervensi dini terhadap gangguan fungsi kognitif, terutama pada populasi penduduk usia lanjut.¹⁹ Dengan memperlambat progresivitas penyakit, maka pasien dengan demensia Alzheimer tetap dapat mempertahankan kapasitas fungsional dan kemandiriannya seoptimal mungkin dalam kurun waktu yang lama. Kondisi ini tentunya akan menurunkan beban ekonomi, sosial, dan psikologis bagi keluarga pengasuhnya dan sekaligus menurunkan biaya pelayanan Kesehatan yang ditanggung oleh pemerintah.

Patofisiologi demensia Alzheimer

Sebagai penyakit yang bersifat kronik progresif, demensia Alzheimer memiliki 3 tahapan penyakit: tahap preklinik, mild cognitive impairment, dan demensia. Lama waktu yang dibutuhkan untuk terjadinya progresivitas dari satu tahap ke tahap berikutnya sangat bervariasi dan dipengaruhi oleh banyak faktor, antara lain faktor usia, genetik, dan faktor-faktor risiko vaskuler. Mutasi autosomal dominan pada gen amyloid precursor protein (APP), presenilin 1 (PS1), dan presenilin 2 (PS2) merupakan predisposisi genetic utama untuk demensia Alzheimer yang memiliki onset usia lebih muda, sedangkan polimorfisme gen APOE4 merupakan faktor predisposisi genetic untuk demensia Alzheimer usia lanjut.²⁰ Pada



tahun 2020, Livingston melaporkan faktor-faktor risiko untuk terjadinya demensia Alzheimer, antara lain Tingkat pendidikan yang rendah, hipertensi, gangguan pendengaran, merokok, obesitas, depresi, inaktivitas fisik, diabetes melitus, kontak sosial yang kurang, konsumsi alkohol, cedera kepala, dan polusi udara.²¹ Berbagai faktor-faktor risiko diatas saling berinteraksi untuk menimbulkan proses neurodegenerative di otak.

Terdapat 3 tanda utama dari proses neurodegenerative di otak yang bersifat khas untuk demensia Alzheimer, yaitu deposisi protein Amyloid beta 1-42, fosforilasi protein tau, dan deposisi neurofibrillary tangles (NFT) pada populasi neuron kolinergik yang berperan penting untuk mengemban fungsi kognitif.²² Proses neurodegeneratif yang terjadi di hipokampus, akan menyebabkan terganggunya fungsi memori dan belajar. Proses neurodegenerative tersebut sebenarnya sudah terjadi sejak usia muda, diestimasi sekitar 20 tahun sebelum munculnya gejala klinis demensia Alzheimer.²³ Dengan demikian, ketiga proses neurodegenerative tersebut potensial untuk dijadikan target terapi dalam pengembangan obat baru.

Protein amyloid beta 1-42 merupakan hasil pemotongan dari amyloid precursor protein (APP) melalui jalur amiloidogenik pada membran sel neuron.²⁴ Pada kondisi normal, APP mengalami pemotongan melalui jalur non-amiloidogenik oleh enzim α -sekretase dan γ -sekretase. Pada kondisi abnormal, misalnya karena predisposisi genetik, APP masuk dalam jalur metabolisme amiloidogenik dan mengalami pemotongan oleh enzim β -secretase dan γ -sekretase untuk menghasilkan amyloid beta 1-42 yang bersifat patologis. Amyloid beta 1-42 yang terbentuk akan mengalami deposisi membentuk plak amyloid di sisi luar sel neuron kolinergik yang bersifat toksik terhadap sel neuron kolinergik tersebut. Akibatnya, deposisi abnormal beta amyloid 1-42 tersebut akan menyebabkan terjadinya stress oksidatif dan neuroinflamasi, suatu proses yang menyebabkan terjadinya kematian pada populasi neuron kolinergik tersebut.²⁵

Stres oksidatif dan neuroinflamasi yang diinduksi oleh deposisi abnormal amyloid beta 1-42 dalam sel neuron kolinergik tersebut diatas ternyata juga memiliki dampak patologis lainnya, yaitu terjadinya fosforilasi protein tau. Protein tau merupakan suatu microtubule-associated protein

(MAP) pada populasi neuron kolinergik yang memiliki peran penting untuk mengikat mikrotubulus agar tetap stabil sehingga bisa digunakan sebagai sarana transportasi protein-protein penting dari badan sel neuron menuju akson dan arah sebaliknya.²⁶ Protein-protein tau yang terfosforilasi secara berlebihan tersebut selanjutnya akan lepas dari mikrotubulus yang diikatnya dan membentuk badan inklusi yang disebut dengan neurofibrillary tangles (NFT). Karena NFT yang terbentuk bersifat patologis dan mampu menginduksi terjadinya stress oksidatif, maka deposisi NFT tersebut akan memperberat stress oksidatif dan neuroinflamasi yang sudah terjadi sebelumnya akibat deposisi plak amyloid beta 1-42.²⁴

Peran Omega 3 dalam memperlambat progresivitas demensia Alzheimer

Omega-3, terutama eicosapentaenoic acid (EPA) dan docosahexaenoic acid (DHA) merupakan bentuk polyunsaturated fatty acid (PUFA) yang secara fisiologis memiliki peran penting dalam berbagai fungsi seluler.^{4,27} Asam lemak ini terutama ditemukan terkandung di dalam organisme-organisme laut. Penelitian-penelitian terdahulu lebih banyak melakukan uji kandungan omega-3 pada berbagai jenis ikan laut, meskipun berbagai biota laut lainnya,⁹⁻¹¹ seperti bulu babi juga memiliki kandungan yang cukup tinggi untuk asam lemak tersebut.^{12,13} Asam lemak omega-3 ini termasuk dalam golongan asam amino esensial, dimana proses sintesisnya hanya bisa dilakukan oleh organisme-organisme laut. Tubuh manusia memiliki kemampuan terbatas dalam mensintesis omega-3 PUFA dari prekursornya, yaitu α -linoleic acid (ALA), namun precursor tersebut tidak bisa disintesis dalam tubuh manusia dan umumnya diperoleh melalui konsumsi sayur-sayuran dan kacang-kacangan.²⁸

Beberapa bukti ilmiah menunjukkan adanya potensi asam lemak omega-3 dalam menghambat progresivitas penyakit-penyakit neurodegeneratif, misalnya pada penyakit demensia Alzheimer.⁴ Sejumlah studi epidemiologi juga menunjukkan



bahwa konsumsi omega-3, yaitu EPA dan DHA, berhubungan dengan penurunan risiko untuk terjadinya demensia Alzheimer.⁵⁻⁷ Hasil penelitian preklinik pada mencit sebagai hewan model demensia Alzheimer juga menunjukkan bahwa omega-3, terutama DHA, bersifat protektif untuk terjadinya demensia Alzheimer. DHA dipertimbangkan memiliki peran lebih dominan dalam menghambat progresivitas demensia Alzheimer karena asam lemak ini menyusun >90% dari seluruh asam lemak omega-3 dan merupakan 10 – 20% dari jumlah lemak total di otak.

Saat ini dapat diidentifikasi 3 mekanisme kerja terkait peran protektif DHA terhadap progresivitas demensia Alzheimer dari berbagai literatur, yaitu melalui aktivitas anti-inflamasi, anti-amiloidogenik, dan plastisitas neuron. Aktivitas anti-inflamasi yang dimiliki oleh DHA dapat menurunkan respon inflamasi yang diinduksi oleh deposisi plak amyloid beta.⁸ Peran anti-amiloidogenik DHA berkaitan dengan peran inhibisi asam lemak tersebut terhadap aktivitas enzim β -sekretase dan γ -sekretase pada jalur amiloidogenik dari metabolisme APP.⁴ Penelitian preklinik pada hewan coba mencit yang dikerjakan oleh Xiau et al. menunjukkan bahwa DHA mampu menurunkan deposisi amyloid beta dan memperbaiki gangguan kognitif pada hewan coba tersebut.²⁹ Terakhir, DHA dalam jaringan otak dapat mengalami konversi menjadi synaptamide yang mampu menunjang neuroplastisitas otak, diantaranya adalah dengan merangsang pertumbuhan neurit, synaptogenesis, dan aktivitas sinaptik neuron glutamatergic pada populasi neuron di hippocampus.³⁰ Perangsangan synaptogenesis oleh DHA dapat terjadi, mengingat asam lemak ini di terminal sinaptik terintegrasi dengan fosfatidiletanolamin, fosfatilserin, dan fosfatidilkolin.

Bulu babi (sea urchin) sebagai sumber omega 3

Obat-obatan untuk memperlambat progresivitas demensia Alzheimer yang ada saat ini dan telah memiliki bukti klinis adalah obat golongan

kolinesterase inhibitor (donepezil, rivastigmine, dan galantamine) dan obat penghambat reseptor NMDA (memantine).³ Berdasarkan bukti klinis, obat-obat tersebut memiliki efek klinis yang bermakna jika diberikan jika pasien sudah masuk pada tahap demensia, sedangkan pada tahap mild cognitive impairment (MCI), obat-obat tersebut masih belum diindikasikan untuk diberikan. Dengan demikian, obat-obat tersebut memiliki keterbatasan dalam kaitannya dengan waktu pemberian. Mengingat penyakit demensia Alzheimer bersifat progresif dan proses patologis sebenarnya bisa dihambat sebelum pasien masuk dalam tahap demensia, maka penghambatan proses patologis pada tahap MCI merupakan target potensial untuk pengembangan obat baru. Terdapatnya berbagai laporan efek samping dari penggunaan obat-obat tersebut juga menunjukkan pentingnya upaya penemuan dan pengembangan obat baru untuk terus dilakukan.

Di dalam organisme laut sebagai sumber omega-3 yang dikonsumsi sehari-hari, asam lemak omega-3 dapat ditemukan terlarut dalam 2 bentuk senyawa, yaitu dalam senyawa trigliserida dan fosfolipid. Asam lemak omega-3 yang terkandung dalam organisme laut umumnya dalam fosfolipid. Didalam darah sirkulasi, bentuk fosfolipid lebih efektif dalam mengirimkan omega-3 masuk ke dalam otak dibandingkan bentuk trigliserida. Omega-3 yang terkandung dalam fosfolipid ini memiliki aktivitas vital pada level seluler di jaringan otak, diantaranya adalah turut menjaga homeostasis membran sel neuron, sebagai ligand untuk faktor transkripsi yang berpengaruh terhadap ekspresi gen, dan meregulasi respon inflamasi di otak.²⁸ Seperti yang telah disampaikan sebelumnya, penelitian-penelitian sebelumnya yang menginvestigasi kandungan omega-3 dan efek terapeutiknya pada penyakit demensia Alzheimer, lebih banyak dilakukan pada berbagai spesies ikan laut. Di pihak lainnya, beberapa biota laut yang relatif mudah untuk diperoleh, misalnya bulu babi (sea urchin) yang banyak ditemukan di pesisir pantai, juga diketahui memiliki kandungan omega-3 yang tinggi.

Bulu babi (sea urchin) merupakan invertebrata yang termasuk dalam filum



Echinodermata yang berada di pesisir pantai yang memiliki senyawa-senyawa potensial untuk digunakan dalam pengembangan obat baru.¹² Bulu babi, baik dalam telur maupun badannya, memiliki kemampuan untuk melakukan biosintesis PUFA omega-3 melalui aktivitas berbagai enzim desaturase yang dimilikinya.¹³ Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kandungan omega 3 dan fosfolipid dalam telur (caviar) bulu babi cukup tinggi, bahkan setelah disimpan dalam suhu -2°C sampai dengan -6°C selama 6 bulan.³¹ Dengan demikian, perlu dipertimbangkan agar potensi bulu babi sebagai sumber asam lemak omega-3 untuk pengembangan obat-obatan yang ditujukan untuk menghambat progresivitas demensia Alzheimer untuk dioptimalkan.

KESIMPULAN

Asam lemak omega 3, terutama DHA, merupakan senyawa yang dapat dipertimbangkan untuk dikembangkan sebagai obat untuk menghambat progresivitas penyakit demensia Alzheimer. Pertimbangan ini didukung dengan berbagai literatur yang mengajukan beberapa kemungkinan mekanisme kerja peran proteksi asam lemak tersebut terhadap fungsi kognitif pada penderita demensia Alzheimer. Berbagai literatur menunjukkan bahwa bulu babi merupakan biota laut yang dapat digunakan sebagai kandidat sumber asam lemak omega-3. Hal ini mengingat ketersediaannya yang luas di perairan laut dan kemampuan biota tersebut dalam melakukan biosintesis omega-3.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fishman E. Risk of developing dementia at older ages in the United States. *Demography*. 2017; 54: 1897-1919.
2. Nichols E, Steinmetz JD, Vollset SE, Fukutaki K, Chalek J, Abd-Allah F, et al. Estimation of the global prevalence of dementia in 2019 and forecasted prevalence in 2050: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet Public Health*. 2022; 7: e105-25.
3. Dou K-X, Tan M-S, Tan C-C, Cao X-P, Hou X-H, Guo Q-H, et al. Comparative safety and effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for Alzheimer's disease: a network

meta- analysis of 41 randomized controlled trials. *Alzheimer's Research & Therapy*. 2018; 10: 126.

4. Avallone R, Vitale G, Bertolotti M. Omega-3 fatty acids and neurodegenerative diseases: new evidence in clinical trials. *Int J Mol Sci*. 2019; 20: 4256.

5. Chu C-S, Hung C-F, Ponnusamy VK, Chen K-C, Chen N-C. Higher serum DHA and slower cognitive decline in patients with Alzheimer's disease: two-year follow-up. *Nutrients*. 2022; 14: 1159.

6. van Lent DM, Egert S, Wolfsgruber S, Kleineidam L, Weinhold L, Wagner-Thelen H, et al. Eicosapentaenoic acid is associated with decreased incidence of Alzheimer's dementia in the oldest old. *Nutrients*. 2021; 13: 461.

7. Thomas A, Baillet M, Proust-Lima C, Feart C, Foubert-Samier A, Helmer C, Catheline G, Samieri C. Blood polyunsaturated omega-3 fatty acids, brain atrophy, cognitive decline, and dementia risk. *Alzheimers Dement*. 2020; 17: 407-416.

8. Hopperton KE, Trepanier M-O, Giuliano V, Bazinet RP. Brain omega-3 polyunsaturated fatty acids modulate microglia cell number and morphology in response to intracerebroventricular amyloid- β 1-40 in mice. *Journal of Neuroinflammation*. 2016; 13: 257.

9. Aziz NA, Azlan A, Ismail A, Alinafiah SM, Razman MR. Quantitative determination of fatty acids in marine fish and shellfish from warm water of straits of malacca for nutraceutical purposes. *BioMed Research International*. 2013; 2013: 284329.

10. Luczynska J, Paszczyk B, Luczynski MJ. Fatty acid profiles in marine and freshwater fish from fish markets in northeastern Poland. *Arch Pol Fish*. 2014; 22: 181-88.

11. Mejri SC, Tremblay R, Audet C, Wills PS, Riche M. Essential fatty acid requirements in tropical and cold-water marine fish larvae and juveniles. *Front Mar Sci*. 2021; 8: 680003.

12. Kim HDT, Quoc LP, Nguyen PH, Lan PD, Dinh TT. Research on the component of lipid classes, fatty acid from egg and body of sea urchin *Diadema savignyi* (Audouin, 1809). *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 2018; 7(1): 836-40.

13. Kabeya N, Sanz-Jorquera A, Carboni S, Davie A, Oboh A, Monroig O. Biosynthesis of Polyunsaturated Fatty Acids in Sea Urchins: Molecular and Functional Characterisation of Three Fatty Acyl Desaturases from *Paracentrotus lividus* (Lamarck 1816). *PLoS ONE*. 2017; 12(1): e0169374.

14. Zhao Q, Zhou B, Ding D, Teramukai S, Guo Q, Fukushima M, Hong Z. Cognitive decline in patients with Alzheimer's disease and its related factors in a memory clinic setting Shanghai, China. *PLoS ONE*. 2014; 9(4): e95755.



15. Wong W. Economic burden of Alzheimer disease and managed care considerations. *Am J Manag Care*. 2020;26(8 Suppl): S177-S183.
16. Medrano M, Rosario RL, Payano AN, Capellan NR. Burden, anxiety and depression in caregivers of Alzheimer patients in the Dominican Republic. *Dementia & Neuropsychologia*. 2014; 8(4): 384-8.
17. Vespa A, Spatuzzi R, Fabbietti P, Penna M, Giulietti MV. Association between care burden, depression and personality traits in Alzheimer's caregiver: A pilot study. *PLoS ONE*. 2021; 16(9): e0251813.
18. Pinyopornpanish M, Pinyopornpanish K, Soontornpun A, Tanprawate S, Nadsasarn A, Wongpakaran N, et al. Perceived stress and depressive symptoms not neuropsychiatric symptoms predict caregiver burden in Alzheimer's disease: a cross-sectional study. *BMC Geriatrics*. 2021; 21: 180.
19. Shaji KS, Sivakumar PT, Rao GP, Paul N. Clinical Practice Guidelines for Management of Dementia. *Indian J Psychiatry*. 2018; 60(Suppl 3): S312-S328. doi:10.4103/0019-5545.224472
20. Devassy JG, Leng S, Gabbs M, Monirujjaman M, Aukema HM. Omega-3 Polyunsaturated fatty acids and oxylipins in neuroinflammation and management of Alzheimer disease. *Adv Nutr* 2016; 7: 905–16.
21. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020; 396: 413-46.
22. Fan L, Mao C, Hu X, Zhang S, Yang Z, Hu Z, et al. New insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Front Neurol*. 2020; 10: 1312.
23. Beason-Held LL, Goh JO, An Y, Kraut MA, O'Brien RJ, Ferrucci L, et al. Changes in brain function occur years before the onset of cognitive impairment. *J Neurosci*. 2013; 33(46): 18008-18014.
24. Tiwari S, Atluri V, Kaushik A, Yndart A, Nair M. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*. 2019; 14: 5541-54.
25. Thakur AK, Kamboj P, Goswami K, Ahuja K. Pathophysiology and management of Alzheimer's disease: an overview. *J Anal Pharm Res*. 2018; 7(2): 226-35.
26. Barbier P, Zejneli O, Martinho M, Lasorsa A, Belle V, Smet-Nocca C, et al. Role of tau as a microtubule-associated protein: structural and functional aspects. *Front. Aging Neurosci*. 2019; 11: 204.
27. Cholewski M, Tomczykowa M, Tomczyk M. A Comprehensive review of chemistry, sources and bioavailability of omega-3 fatty acids. *Nutrients*. 2018; 10: 1662.
28. Burri L, Hoem N, Banni S, Berge K. Marine omega-3 phospholipids: metabolism and biological activities. *Int J Mol Sci*. 2013; 13: 15401-19.
29. Xiao M, Xiang W, Chen Y, Peng N, Du X, Lu S, et al. DHA ameliorates cognitive ability, reduces amyloid deposition, and nerve fiber production in Alzheimer's disease. *Front Nutr*. 2022; 9:852433.
30. Kim H-Y, Spector AA. Synaptamide, endocannabinoid-like derivative of docosahexaenoic acid with cannabinoid-independent function. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013; 88(1): 121-5.
31. Alrajab M, Shulgina LV. Dietary product based on sea urchin caviar and *Sardinops melanostictus* fat. *Journal of Applied Biology & Biotechnology*. 2022; 10(5): 102-6.