

PERAN PROTEIN KLOTHO DAN ASAM LEMAK OMEGA-3 DALAM PATOGENESIS DAN TERAPI PENYAKIT ALZHEIMER: TINJAUAN LITERATUR

Apriyanto^{1*}, Fasli Jalal², Diniwati Mukhta³, Rizki Edmi Edison⁴

¹⁻³Departemen Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Yarsi, Jakarta, Indonesia

⁴Departemen Ilmu Biomedis Fakultas Kedokteran Gigi dan Ilmu Kesehatan,
Universitas Prima Indonesia, Medan, Indonesia

*)Email Korespondensi: aprineurosp2018@gmail.com

Abstract: The Role of Klotho Protein and Omega-3 Fatty Acids In The Pathogenesis and Therapy of Alzheimer'S Disease: A Literature Review.

Alzheimer's disease (AD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by declines in cognitive function, memory, and behavioral changes, with no effective curative therapies available. The complexity of AD pathogenesis that includes beta-amyloid (A β) accumulation, oxidative stress, and neuroinflammation drives the search for new therapeutic strategies that target multiple molecular pathways simultaneously. This study aims to evaluate the role of Klotho protein and long-chain omega-3 fatty acids as potential neuroprotective agents in the prevention and treatment of AD. The method used was a narrative literature review based on scientific articles obtained through systematic searches in various international scientific databases between January 2019 and March 2025. The results showed that Klotho protein plays an important role in suppressing neuroinflammation through the NLRP3/caspase-1 pathway, stimulating autophagy, and increasing A β clearance by affecting transporters at the blood-brain barrier. Omega-3 fatty acids such as DHA (docosahexaenoic acid) and EPA (eicosapentaenoic acid) exert neuroprotective effects through mechanisms of improved blood brain barrier integrity, reduced oxidative stress, and improved brain glycolytic function. Several clinical trials have also shown that a combination of metabolic interventions can improve cognitive function and brain structure in AD patients. From these results that a multi-targeted approach that includes Klotho, omega-3, and metabolic activators shows significant promise as a more effective and holistic neurodegenerative therapeutic strategy against Alzheimer's.

Keywords : Alzheimer's, Klotho, Omega-3

Abstrak: Peran Protein Klotho dan Asam Lemak Omega-3 dalam Patogenesis dan Terapi Penyakit Alzheimer: Tinjauan Literatur.

Penyakit Alzheimer (AD) merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai oleh penurunan fungsi kognitif, memori, dan perubahan perilaku, serta belum tersedia terapi kuratif yang efektif. Kompleksitas patogenesis AD yang mencakup akumulasi beta-amiloid (A β), stres oksidatif, dan neuroinflamasi mendorong pencarian strategi terapeutik baru yang menargetkan berbagai jalur molekuler secara simultan. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi peran protein Klotho dan asam lemak omega-3 rantai panjang sebagai agen neuroprotektif potensial dalam pencegahan dan penanganan AD. Metode yang digunakan berupa tinjauan literatur naratif berdasarkan artikel ilmiah yang diperoleh melalui pencarian sistematis di berbagai basis data ilmiah internasional antara Januari 2019 hingga Maret 2025. Hasil kajian menunjukkan bahwa protein Klotho berperan penting dalam menekan neuroinflamasi melalui jalur NLRP3/caspase-1, menstimulasi autofagi, serta meningkatkan pembersihan A β melalui pengaruh terhadap transporter di sawar darah otak. Asam lemak omega-3 seperti DHA (*docosahexaenoic acid*) dan EPA (*eicosapentaenoic acid*) memberikan efek neuroprotektif melalui mekanisme peningkatan integritas sawar darah otak, pengurangan stres oksidatif, dan perbaikan fungsi glikolitik otak. Beberapa uji klinis juga menunjukkan bahwa

kombinasi intervensi metabolik mampu meningkatkan fungsi kognitif dan struktur otak pada pasien AD. Dari hasil ini bahwa pendekatan *multi-targeted* yang mencakup Klotho, omega-3, dan aktivator metabolik menunjukkan prospek signifikan sebagai strategi terapi neurodegeneratif yang lebih efektif dan holistik terhadap Alzheimer.

Kata Kunci : Alzheimer, Klotho, Omega-3

PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (*Alzheimer's disease, AD*) merupakan bentuk paling umum dari demensia yang ditandai dengan penurunan progresif fungsi kognitif, gangguan memori, dan perubahan perilaku yang signifikan (Alzheimer's, 2021). Seiring bertambahnya usia populasi global, prevalensi AD terus meningkat, menjadikannya salah satu tantangan kesehatan masyarakat utama di dunia (Sehar *et al.*, 2022). Patogenesis AD bersifat kompleks dan multifaktorial, melibatkan akumulasi plak beta-amiloid (A β), pembentukan neurofibrillary tangles tau hiperfosforilasi, disfungsi sinaptik, stres oksidatif, serta neuroinflamasi kronis (Kalamara *et al.*, 2025).

Mengingat keterbatasan terapi yang tersedia saat ini, pencarian faktor-faktor protektif baru yang dapat memperlambat progresi penyakit Alzheimer menjadi semakin penting. Dalam dekade terakhir, perhatian terhadap faktor protektif endogen terhadap neurodegenerasi semakin berkembang (Abbott, Housden and Houldsworth, 2025). Salah satu protein yang berperan dalam melindungi sistem saraf adalah klotho, sebuah protein anti-penuaan yang terutama diekspresikan di ginjal dan otak. Klotho diketahui memiliki berbagai fungsi biologis, termasuk pengaturan stres oksidatif, inflamasi, dan metabolisme kalsium-fosfat (Hajare, Dagar and Gaikwad, 2025). Penurunan ekspresi klotho telah dikaitkan dengan percepatan proses penuaan dan peningkatan kerentanan terhadap penyakit neurodegeneratif, termasuk *Alzheimer's disease*. Bukti eksperimental menunjukkan bahwa peningkatan kadar klotho dapat memperbaiki fungsi kognitif dan menghambat akumulasi A β , menjadikannya target potensial untuk intervensi terapeutik (Li *et al.*, 2024).

Selain faktor protein klotho, asam lemak omega-3 juga telah lama diketahui berperan penting dalam kesehatan sistem saraf pusat. Komponen utama dari omega-3, yaitu asam dokosaheksaenoat (DHA) dan asam eikosapentaenoat (EPA), memiliki fungsi biologis penting dalam menjaga integritas membran neuron, modulasi sinyal saraf, serta pengaturan proses inflamasi (Lange, 2020). Beberapa studi menunjukkan bahwa suplementasi omega-3 dapat meningkatkan fungsi kognitif, mengurangi akumulasi beta-amiloid, dan menekan proses neuroinflamasi, yang merupakan faktor kunci dalam patogenesis *Alzheimer's disease* (Wen *et al.*, 2024). Mekanisme kerja omega-3 dalam mencegah neurodegenerasi mencakup aktivitas antioksidan, anti-inflamasi, serta peran dalam neuroplastisitas. Omega-3 menjadi salah satu terapi nutrasetikal yang menjanjikan untuk intervensi pada pasien Alzheimer (Clemente-Suárez *et al.*, 2025).

Melihat potensi neuroprotektif yang dimiliki oleh protein klotho dan asam lemak omega-3, keduanya menjadi fokus penting dalam pengembangan strategi pencegahan dan terapi terhadap penyakit Alzheimer (Wei *et al.*, 2023). Namun, sebagian besar penelitian masih membahas keduanya secara terpisah, sehingga belum banyak kajian yang menyoroti kemungkinan adanya hubungan atau efek sinergis antara peningkatan kadar klotho dan suplementasi omega-3 dalam memperlambat progresi AD. Celah pengetahuan ini penting karena baik klotho maupun omega-3 memiliki mekanisme yang saling melengkapi dalam mengurangi stres oksidatif, menekan neuroinflamasi, serta meningkatkan fungsi kognitif. Tinjauan gabungan diperlukan untuk mengeksplorasi apakah kombinasi kedua faktor ini dapat memberikan

manfaat terapeutik yang lebih kuat dibandingkan jika dikaji atau diterapkan secara individual.

Oleh karena itu, tinjauan ini bertujuan untuk menganalisis literatur terkini mengenai keterlibatan protein klotho dan asam lemak omega-3 dalam patogenesis Alzheimer's disease, serta mengevaluasi potensi keduanya sebagai target intervensi terapeutik, baik secara independen maupun dalam konteks komplementer.

METODE

Penelitian ini merupakan tinjauan literatur naratif yang bertujuan untuk mengeksplorasi dan merangkum berbagai temuan ilmiah terbaru terkait keterlibatan protein klotho dan asam lemak omega-3 dalam mekanisme patogenesis serta potensi terapinya pada penyakit Alzheimer. Literatur yang digunakan diperoleh dari berbagai basis data ilmiah daring, seperti *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus*, dan *Google Scholar*, dengan rentang publikasi antara Januari 2019 hingga Maret 2025 (Azka *et al.*, 2025). Pencarian dilakukan menggunakan kombinasi kata kunci yang relevan, antara lain "Alzheimer's disease", "klotho protein", "omega-3 fatty acids", "DHA", "EPA",

"*neuroinflammation*", dan "*cognitive decline*".

Artikel yang dimasukkan dalam tinjauan ini meliputi artikel asli maupun tinjauan sistematis yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris atau Indonesia, tersedia dalam teks lengkap, serta relevan dengan topik yang dibahas pada model hewan maupun manusia. Artikel berbentuk opini, editorial, dan laporan kasus tidak dimasukkan. Literatur yang terpilih kemudian dianalisis secara deskriptif dan tematik untuk mengidentifikasi keterlibatan klotho dan omega-3 dalam patogenesis Alzheimer serta mengevaluasi potensi keduanya sebagai strategi terapi neurodegeneratif.

HASIL

Penelitian ini menggunakan metode *literature review* dengan tinjauan sistematis yang bertujuan untuk merangkum berbagai temuan ilmiah terkait peran protein klotho dan asam lemak omega-3 dalam patogenesis serta terapi penyakit Alzheimer. Studi-studi yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara tematik dan dirangkum dalam Tabel 1 berikut untuk memudahkan pemahaman terhadap desain, hasil, dan kontribusi masing-masing penelitian.

Tabel 1. Hasil Literature Review

No	Peneliti dan Tahun	Judul	Metode	Hasil Penelitian
1	(Chen and Zhu, 2025)	<i>Klotho in Alzheimer's Disease: Therapeutic Potential and</i>	Desain Eksperimental dengan empat kelompok perbandingan. Sampel : Tikus model APP/PS1 (model dini Alzheimer dengan mutasi di gen Precursor Protein dan Presenilin 1) dan tikus Wild Type berusia 7 bulan yang diobservasi hingga usia 13 bulan.	: Hasil penelitian menunjukkan bahwa overekspresi protein Klotho pada model tikus Alzheimer (APP/PS1) secara signifikan memperbaiki fungsi kognitif, mengurangi agregasi dan deposisi amiloid- β , serta memberikan efek neuroprotektif dengan mencegah kehilangan neuron di area hippocampal CA1. Selain itu, Klotho menurunkan neuroinflamasi melalui inhibisi jalur NLRP3/caspase-1 dan IL-1 β serta mendorong pergeseran fenotip mikroglia menuju keadaan anti-inflamasi. Overekspresi Klotho juga

			meningkatkan pembersihan A β di blood-brain barrier dengan mengatur ekspresi transporter A β , seperti peningkatan LRP1 dan P-gp serta penurunan RAGE, yang dikonfirmasi melalui uji in vitro.
2	(Li et al., 2022)	<i>Neuroprotective Effect of Stearidonic Acid on Amyloid β-Induced Neurotoxicity in Rat Hippocampal Cells</i>	Eksperimen in vitro menggunakan sel hippocampus tikus (H19-7), perlakuan dengan ALA, EPA, DHA, SDA, serta induksi A β dan LPS; analisis menggunakan MTT assay, RT-PCR, ELISA, western blot, dan spektrofotometri
3	(Fung et al., 2022)	<i>Klotho and Autophagy as a Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease: A Review</i>	Studi tinjauan (review) terhadap berbagai penelitian eksperimental in vivo dan in vitro tentang peran protein Klotho dalam patogenesis Alzheimer
4	(Jha et al., 2019)	<i>Nuclear factor-kappa B as a therapeutic target for Alzheimer's disease</i>	Tinjauan pustaka (review) terhadap penelitian eksperimental dan molekuler tentang peran jalur sinyal NF- κ B dalam patogenesis Alzheimer
5	(Mora et al., 2022)	<i>Structure and Long-Chain Omega-3 Fatty Acids for</i>	Tinjauan pustaka (review) terhadap studi klinis, in vitro, in vivo, dan teknologi "omics"
			SDA mampu dikonversi menjadi EPA, melindungi sel hippocampus dari stres oksidatif, apoptosis, dan inflamasi akibat A β dan LPS. SDA juga menurunkan ekspresi APP dan mengatur sinyal MAPK, memberikan efek neuroprotektif yang sebanding dengan EPA dan DHA.
			Klotho memiliki efek neuroprotektif dengan menstimulasi autophagy, meningkatkan pembersihan amyloid- β dan mengurangi patologi tau. Overekspresi Klotho dapat menghambat inflamasi melalui jalur NLRP3/caspase-1, menginduksi autofagi melalui aktivasi ULK1 dan TFEB, serta menekan jalur IGF-1/PI3K/Akt/mTOR.
			Jalur sinyal NF- κ B memainkan peran penting dalam neurodegenerasi melalui regulasi inflamasi, apoptosis, dan stres oksidatif. Aktivasi NF- κ B meningkatkan ekspresi gen pro-inflamasi seperti TNF- α dan IL-1 β , serta meningkatkan aktivitas BACE1 dan pembentukan amyloid- β . Namun, NF- κ B juga berperan dalam neuroproteksi, memediasi plastisitas sinaptik, pembelajaran, dan memori, tergantung pada konteks dan subunit yang aktif.
			Bentuk terstruktur dari asam lemak omega-3 rantai panjang (DHA dan EPA) seperti trigliserida, fosfolipid, dan bentuk LPC menunjukkan bioavailabilitas dan efek

		<i>Improvement of Cognitive Function during Aging</i>		neuroprotektif yang lebih baik dibandingkan bentuk etil ester. Memberikan efek anti-inflamasi, antioksidan, dan peningkatan fungsi kognitif selama penuaan.
6	(Van Dyck et al., 2023)	<i>Lecanema b in Early Alzheimer's Disease</i>	Uji klinis fase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled dengan 1795 pasien usia 50–90 tahun yang menerima lecanemab (10 mg/kg setiap 2 minggu) atau plasebo selama 18 bulan. Evaluasi utama menggunakan CDR-SB.	Lecanemab dikaitkan dengan penurunan yang lebih lambat dalam penilaian kognisi dan fungsi dibandingkan plasebo. Perbedaan signifikan pada perubahan skor CDR-SB (–0.45; 95% CI –0.67 to –0.23; $p<0.001$). Efek samping paling umum: reaksi infus dan kelainan pencitraan terkait amiloid.
7	(Wood, Chappell and Zulyniak, 2022)	<i>Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer's disease</i>	Tinjauan sistematis terhadap 33 studi (8 observasional dan 25 uji klinis terkontrol) menggunakan sumber dari PubMed dan Scopus. Studi melibatkan subjek ≥ 50 tahun yang mengonsumsi LC $\omega 3$ PUFA (EPA & DHA) dalam bentuk makanan atau suplemen.	Studi observasional dan RCT menunjukkan bahwa konsumsi tinggi omega-3 LC PUFA dapat memperlambat penurunan kognitif dan menurunkan risiko Alzheimer. Efek protektif terlihat paling nyata pada mereka dengan gangguan kognitif ringan. Mekanisme potensial termasuk peningkatan fluiditas membran neuron, pengaturan gen, dan efek anti-inflamasi.
8	(Yulug et al., 2023)	<i>Combined metabolic activators improve cognitive functions in Alzheimer's disease patients: a randomized, double-blinded, placebo-controlled phase-II trial</i>	Uji klinis fase II, double-blind, randomized, placebo-controlled. Sebanyak 69 pasien Alzheimer (usia >50) diberi Combined Metabolic Activators (CMA) atau plasebo selama 84 hari. Evaluasi menggunakan ADAS-Cog, MMSE, ADCS-ADL, metabolomik, proteomik, dan pencitraan MRI.	CMA (kombinasi L-serine, nicotinamide riboside, N-acetyl-L-cysteine, L-carnitine tartrate) meningkatkan fungsi kognitif (skor ADAS-Cog turun 29%) dan parameter klinis metabolik pada pasien Alzheimer. Peningkatan volume hipokampus dan ketebalan kortikal juga teramati. Perubahan positif tercatat pada biomarker metabolomik dan proteomik. Efek terbaik terlihat pada pasien dengan AD lebih berat. Tidak ditemukan efek samping serius.
9	(Wen et al., 2024)	<i>Unraveling the impact of Omega-3</i>	Tinjauan ilmiah sistematis terhadap studi epidemiologis, klinis, dan pre-klinis	Omega-3 PUFAs seperti DHA dan EPA menunjukkan efek neuroprotektif melalui peningkatan integritas BBB,

		<i>polyunsaturated fatty acids on blood-brain barrier (BBB) integrity and glymphatic function</i>	(termasuk uji coba hewan dan manusia), membahas mekanisme aksi asam lemak omega-3 (n-3 PUFAs) terhadap integritas BBB dan fungsi sistem glifatik otak.	peningkatan fungsi sistem glifatik (pembersihan limbah otak), dan pengurangan peradangan saraf. Mereka juga meningkatkan degradasi dan pembuangan β -amyloid, mengurangi kerusakan iskemik, dan mendukung pemulihan vaskular pasca stroke. Meskipun hasil uji klinis manusia beragam, bukti dari studi pre-klinis mendukung peran terapeutik omega-3 untuk pencegahan dan pengelolaan demensia, termasuk Alzheimer dan demensia vaskular.
10	(Kousparou et al., 2023)	<i>DHA/EPA (Omega-3) and LA/GLA (Omega-6) as Bioactive Molecules in Neurodegenerative Diseases</i>	Tinjauan pustaka terhadap studi klinis dan eksperimental terkini mengenai efek asam lemak omega-3 (EPA/DHA) dan omega-6 (LA/GLA) pada berbagai penyakit neurodegeneratif (Alzheimer, Parkinson, Multiple Sclerosis, ALS, dll).	Omega-3 (EPA, DHA) memiliki potensi besar dalam mengurangi peradangan, stres oksidatif, dan memperbaiki fungsi kognitif. Suplementasi PUFA dikaitkan dengan penurunan laju relaps MS, perlambatan perkembangan Alzheimer dan Parkinson, serta perbaikan kualitas hidup pasien

PEMBAHASAN

Hasil tinjauan literatur menunjukkan bahwa penanganan penyakit Alzheimer (AD) saat ini semakin mengarah pada pendekatan *multi-targeted* dengan memanfaatkan potensi biomolekul dan terapi intervensi yang menstabilkan jalur neurodegeneratif.

Salah satu molekul yang menonjol adalah protein Klotho, yang secara konsisten menunjukkan efek neuroprotektif dalam studi hewan maupun penelitian *in vitro*. Penelitian oleh Chen and Zhu (2025) serta Fung et al. (2022) menunjukkan bahwa Klotho mampu menghambat neuroinflamasi melalui jalur NLRP3/caspase-1 dan meningkatkan pembersihan β -amiloid, baik dengan modulasi ekspresi transporter pada blood-brain barrier (BBB) maupun dengan stimulasi autophagy melalui aktivasi ULK1 dan TFEB. Namun, sebagian besar bukti mengenai Klotho masih berasal dari

model hewan dan kultur sel, sehingga kekuatan buktinya relatif terbatas. Hingga saat ini, belum banyak uji klinis berskala besar yang menilai efektivitas peningkatan ekspresi Klotho pada manusia. Keterbatasan ini menandakan bahwa meskipun Klotho menjanjikan sebagai target terapeutik, translasinya ke praktik klinis masih menghadapi tantangan.

Asam lemak omega-3, khususnya DHA dan EPA, menunjukkan bukti yang lebih kuat karena didukung baik oleh studi preklinis maupun uji klinis pada manusia. Tinjauan oleh Kousparou et al. (2023) dan Wei et al. (2023) menegaskan bahwa omega-3 meningkatkan integritas BBB, mendukung fungsi sistem glifatik, serta berperan dalam modulasi gen, pembersihan β -amiloid, dan penekanan proses inflamasi. Bukti klinis tambahan ditunjukkan dalam studi Wood, Chappell and Zulyniak (2022) serta Mora et al. (2022), yang menemukan bahwa

suplementasi omega-3 dapat memperlambat penurunan kognitif pada pasien dengan risiko AD. Meski demikian, hasil uji klinis tidak selalu konsisten karena perbedaan dosis, lama intervensi, dan variabilitas respon antarindividu. Hal ini menunjukkan bahwa meskipun bukti omega-3 lebih mapan dibandingkan Klotho, efektivitas klinisnya masih perlu diperjelas dengan studi longitudinal yang lebih terstandar.

Terapi kombinasi juga mulai mendapatkan perhatian. Uji klinis oleh Yulug et al. (2023) melaporkan bahwa kombinasi aktivators metabolik (L-serine, nicotinamide riboside, N-acetyl-L-cysteine, L-carnitine tartrate) mampu meningkatkan fungsi kognitif serta memperbaiki biomarker metabolik dan struktural otak pasien AD. Sementara itu, strategi farmakologis yang lebih konvensional seperti penggunaan antibodi monoklonal terhadap β -amiloid, misalnya lecanemab, menunjukkan efektivitas dalam uji klinis (Van Dyck et al., 2023), meskipun tetap disertai efek samping serius seperti amyloid-related imaging abnormalities (ARIA).

Dari perspektif molekuler, jalur NF- κ B juga mendapat perhatian penting. Review oleh Jha et al. (2019) mengungkapkan bahwa aktivasi jalur ini memiliki efek dualistik: di satu sisi memperburuk inflamasi dan produksi β -amiloid, tetapi di sisi lain mendukung plastisitas sinaptik. Hal ini menekankan bahwa regulasi selektif terhadap subunit NF- κ B masih menjadi tantangan untuk mencapai efek terapeutik yang optimal.

Secara keseluruhan, literatur ini menyoroti bahwa meskipun Klotho dan omega-3 sama-sama memiliki potensi neuroprotektif, kekuatan buktinya berbeda. Omega-3 telah lebih banyak diuji secara klinis meski hasilnya bervariasi, sedangkan Klotho masih dominan diteliti pada level eksperimental dengan keterbatasan translasi ke manusia. Dengan demikian, strategi terapeutik masa depan perlu mempertimbangkan kombinasi intervensi yang melibatkan modulasi faktor genetik (misalnya Klotho), intervensi nutrisi (omega-3 PUFA), dan terapi metabolik agar lebih

komprehensif dan berkelanjutan dalam menunda progresi Alzheimer.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil telaah literatur, dapat disimpulkan bahwa intervensi terapeutik berbasis biomolekul seperti protein Klotho, asam lemak omega-3 rantai panjang (DHA dan EPA), serta kombinasi aktivator metabolik menunjukkan potensi kuat dalam menghambat progresi penyakit Alzheimer melalui berbagai mekanisme molekuler yang saling melengkapi. Overekspresi Klotho terbukti secara konsisten meningkatkan fungsi kognitif, menurunkan beban amiloid, serta mengurangi neuroinflamasi melalui inhibisi jalur inflamasi NLRP3/caspase-1. Asam lemak omega-3, baik dari sumber diet maupun suplementasi, berkontribusi dalam memperbaiki integritas sawar darah otak (BBB), menstimulasi pembersihan β -amiloid, dan menekan stres oksidatif serta inflamasi. Sementara itu, kombinasi aktivator metabolik memberikan perbaikan bermakna pada fungsi kognitif dan struktur otak, khususnya pada pasien dengan Alzheimer yang lebih berat.

Pendekatan terapeutik yang bersifat multi-targeted, yang mengombinasikan modulasi genetik, nutrisi, dan metabolisme, memiliki dasar ilmiah yang kuat untuk dikembangkan lebih lanjut dalam strategi pencegahan dan terapi Alzheimer. Temuan ini menjawab tujuan penelitian, yaitu untuk mengidentifikasi dan merangkum potensi intervensi terapeutik yang secara molekuler relevan dan efektif terhadap patofisiologi penyakit Alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

Abbott, V., Housden, B.E. and Houldsworth, A. (2025) 'Could immunotherapy and regulatory T cells be used therapeutically to slow the progression of Alzheimer's disease?', *Brain Communications*, 7(2), p. fcfa092. Available at:

- <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaf092>.
- Alzheimer's, disease (2021) 'Alzheimer's disease facts and figures', *The Journal Of The Alzheimer's Association*, 17(3), pp. 327–406. Available at: <https://doi.org/10.1002/alz.12328>.
- Azka, A.S. et al. (2025) 'Efektifitas Terapi Nebulizer Pada Pasien Dengan Penyakit Paru Obstruktif Kronik (Ppok): Literature Review', 12(4).
- Chen, E.Y. and Zhu, S. (2025) 'Klotho in Alzheimer's Disease: Therapeutic Potential and', *International Conference on Biological Engineering and Medical Science* [Preprint]. Available at: <https://doi.org/10.54254/2753-8818/78/2024.19897>.
- Clemente-Suárez, V.J. et al. (2025) 'Neuro-Nutrition and Exercise Synergy: Exploring the Bioengineering of Cognitive Enhancement and Mental Health Optimization', *Bioengineering*, 12(2), p. 208. Available at: <https://doi.org/10.3390/bioengineering12020208>.
- Fung, T. et al. (2022) 'Klotho an Autophagy Stimulator as a Potential Therapeutic Target for Alzheimer's Disease: A Review', *Biomedicines*, 10(3), p. 705. Available at: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030705>.
- Hajare, A.D., Dagar, N. and Gaikwad, A.B. (2025) 'Klotho antiaging protein: molecular mechanisms and therapeutic potential in diseases', *Molecular Biomedicine*, 6(1), p. 19. Available at: <https://doi.org/10.1186/s43556-025-00253-y>.
- Jha, N.K. et al. (2019) 'Nuclear factor-kappa β as a therapeutic target for Alzheimer's disease', *Journal of Neurochemistry*, 150(2), pp. 113–137. Available at: <https://doi.org/10.1111/jnc.14687>.
- Kalamara, T. et al. (2025) 'Cognitive efficacy of omega-3 fatty acids in Alzheimer's disease: A systematic review and meta-analysis', *Biomedical Reports*, 22(4), p. 62. Available at: <https://doi.org/10.3892/br.2025.1940>.
- Kousparou, C. et al. (2023) 'DHA/EPA (Omega-3) and LA/GLA (Omega-6) as Bioactive Molecules in Neurodegenerative Diseases', *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), p. 10717. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms241310717>.
- Lange, K.W. (2020) 'Omega-3 fatty acids and mental health', *Global Health Journal*, 4(1), pp. 18–30. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.glohj.2020.01.004>.
- Li, N. et al. (2024) 'ANGPTL4-mediated microglial lipid droplet accumulation: Bridging Alzheimer's disease and obesity', *Neurobiology of Disease*, 203, p. 106741. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2024.106741>.
- Li, Y. et al. (2022) 'Neuroprotective Effect of Stearidonic Acid on Amyloid β -Induced Neurotoxicity in Rat Hippocampal Cells', *Antioxidants*, 11(12), p. 2357. Available at: <https://doi.org/10.3390/antiox11122357>.
- Mora, I. et al. (2022) 'Structured Long-Chain Omega-3 Fatty Acids for Improvement of Cognitive Function during Aging', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(7), p. 3472. Available at: <https://doi.org/10.3390/ijms23073472>.
- Sehar, U. et al. (2022) 'Amyloid Beta in Aging and Alzheimer's Disease', *International Journal of Molecular Sciences*, 23(21), p.

12924. Available at:
<https://doi.org/10.3390/ijms232112924>.
- Van Dyck, C.H. et al. (2023) 'Lecanemab in Early Alzheimer's Disease', *New England Journal of Medicine*, 388(1), pp. 9–21. Available at:
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa2212948>.
- Wei, B.-Z. et al. (2023) 'The Relationship of Omega-3 Fatty Acids with Dementia and Cognitive Decline: Evidence from Prospective Cohort Studies of Supplementation, Dietary Intake, and Blood Markers', *The American Journal of Clinical Nutrition*, 117(6), pp. 1096–1109. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.ajcnut.2023.04.001>.
- Wen, J. et al. (2024) 'Unraveling the impact of Omega-3 polyunsaturated fatty acids on blood-brain barrier (BBB) integrity and glymphatic function', *Brain, Behavior, and Immunity*, 115, pp. 335–355. Available at:
<https://doi.org/10.1016/j.bbi.2023.10.018>.
- Wood, A.H.R., Chappell, H.F. and Zulyniak, M.A. (2022) 'Dietary and supplemental long-chain omega-3 fatty acids as moderators of cognitive impairment and Alzheimer's disease', *European Journal of Nutrition*, 61(2), pp. 589–604. Available at:
<https://doi.org/10.1007/s00394-021-02655-4>.
- Yulug, B. et al. (2023) 'Combined metabolic activators improve cognitive functions in Alzheimer's disease patients: a randomised, double-blinded, placebo-controlled phase-II trial', *Translational Neurodegeneration*, 12(1), p. 4. Available at:
<https://doi.org/10.1186/s40035-023-00336-2>.