



TINJAUAN LITERATUR EFEK NEUROPROTEKTIF DAN ANTI-PENUAAN KITOSAN DAN CHITOLIGOSAKARIDA (COS) YANG BERASAL DARI SPONS LAUT KELAS *DEMOSPONGIAE* TERHADAP PENYAKIT ALZHEIMER

Inka Abilia Marsha^{1□}, Herin Setianingsih², Ni Komang Sri Dewi Untari³, Liliawanti⁴,
Fakultas Kedokteran, Universitas Muhammadiyah Prof. DR. HAMKA (UHAMKA)
inkaabiliamarsha@gmail.com

Abstrak

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis bukti ilmiah mengenai efek neuroprotektif dan anti-penuaan dari kitosan dan COS dalam kaitannya dengan pencegahan serta terapi penyakit Alzheimer. Penelitian ini menggunakan pendekatan tinjauan literatur naratif terhadap artikel ilmiah tahun 2015–2025 yang diperoleh dari PubMed, Scopus, dan Google Scholar. Artikel yang disertakan membahas aktivitas biologis kitosan atau COS terhadap stres oksidatif, inflamasi, dan perlindungan neuron pada model *in vitro* maupun *in vivo*. Sebanyak sepuluh jurnal memenuhi kriteria analisis. Hasil kajian menunjukkan bahwa kitosan berperan sebagai drug delivery system yang efektif menembus blood–brain barrier, meningkatkan bioavailabilitas obat, dan menurunkan toksisitas zat aktif seperti galantamin dan rivastigmin. COS menunjukkan aktivitas biologis langsung terhadap sel saraf melalui penghambatan jalur inflamasi NF- κ B dan MAPK, peningkatan ekspresi Nrf2/HO-1, serta aktivasi jalur PI3K/Akt/GSK3 β . Kedua senyawa ini juga menurunkan kadar ROS, MDA, IL-1 β , dan TNF- α serta meningkatkan enzim antioksidan (SOD, GSH-Px, CAT). Efek tersebut berkontribusi terhadap perlindungan neuron, perbaikan fungsi kognitif, serta perlambatan proses penuaan sel saraf. Berdasarkan penelitian ini disimpulkan bahwa Kitosan dan COS dari spons laut kelas *Demospongiae* memiliki potensi besar sebagai agen neuroprotektif dan anti-penuaan melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, dan antiapoptotik. Senyawa ini menjanjikan sebagai terapi pendamping Alzheimer, namun diperlukan penelitian molekuler dan klinis lanjutan untuk memastikan efektivitas dan keamanannya pada manusia.

Kata Kunci: Penyakit Alzheimer; Kitosan, Chitooligosakarida (COS)

Abstract

This study aims to analyze scientific evidence regarding the neuroprotective and anti-aging effects of chitosan and COS in relation to the prevention and therapy of Alzheimer's disease. This study used a narrative literature review approach to scientific articles from 2015–2025 obtained from PubMed, Scopus, and Google Scholar. The included articles discussed the biological activities of chitosan or COS against oxidative stress, inflammation, and neuronal protection in *in vitro* and *in vivo* models. A total of ten journals met the analysis criteria. The results of the study indicate that chitosan acts as a drug delivery system that effectively penetrates the blood–brain barrier, increases drug bioavailability, and reduces the toxicity of active substances such as galantamine and rivastigmine. COS exhibits direct biological activity on nerve cells through inhibition of the NF- κ B and MAPK inflammatory pathways, increased Nrf2/HO-1 expression, and activation of the PI3K/Akt/GSK3 β pathway. These two compounds also reduce ROS, MDA, IL-1 β , and TNF- α levels and increase antioxidant enzymes (SOD, GSH-Px, CAT). These effects contribute to neuronal protection, improved cognitive function, and slowed the aging process of nerve cells. Based on this study, it was concluded that chitosan and COS from marine sponges of the class *Demospongiae* have great potential as neuroprotective and anti-aging agents through antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic mechanisms. These compounds hold promise as adjunctive therapies for Alzheimer's, but further molecular and clinical studies are needed to confirm their effectiveness and safety in humans.

Keywords: Alzheimer's Disease; Chitosan; Chitooligosaccharides (COS)

@Jurnal Ners Prodi Sarjana Keperawatan & Profesi Ners FIK UP 2026

* Corresponding author :

Address : Tangerang, Indonesia

Email : uswatunhasanahh1006@gmail.com

PENDAHULUAN

Penuaan merupakan proses alami yang tidak dapat dihindari, ditandai dengan penurunan fungsi berbagai sistem tubuh, termasuk sistem saraf pusat, yang memengaruhi kemampuan berpikir, mengingat, dan mengatur aktivitas harian (Rodriguez et al., 2020: 45). Penurunan fungsi saraf ini meningkatkan kerentanan terhadap gangguan neurodegeneratif seperti penyakit Alzheimer, yang menjadi bentuk demensia paling umum pada lansia (WHO, 2025: 12). Proses degeneratif ini dipicu oleh stres oksidatif, inflamasi kronis, dan kerusakan neuron, yang menjadi dasar munculnya berbagai penyakit neurodegeneratif (Li & Borgens, 2018: 102). Selain itu, faktor gaya hidup, pola makan, dan paparan polusi juga diduga mempercepat penurunan fungsi saraf pada lansia, sehingga intervensi preventif perlu mempertimbangkan faktor lingkungan dan perilaku (*lifestyle intervention*) selain terapi farmakologis (Nurdin & Sari, 2021: 25).

Penyakit Alzheimer menjadi tantangan besar di bidang kesehatan global, terutama seiring meningkatnya angka harapan hidup dan proporsi lansia. Menurut World Health Organization (WHO, 2025: 12), sekitar 57 juta orang hidup dengan demensia pada 2021, dengan lebih dari 60–70% kasus merupakan Alzheimer, yang menjadi penyebab utama kecacatan dan ketergantungan pada lansia. Alzheimer's Disease International (ADI) dan Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) memperkirakan jumlah penderita demensia akan mencapai 78 juta pada 2030 dan melonjak hingga 139 hingga 153 juta pada 2050 (Sani et al., 2023: 5). Di Indonesia, peningkatan jumlah lansia diperkirakan turut mendorong lonjakan kasus Alzheimer, sehingga diperlukan strategi pencegahan dan terapi efektif (Kemenkes RI, 2016: 14). Kurangnya kesadaran masyarakat mengenai tanda awal demensia juga menjadi hambatan dalam diagnosis dini, sehingga banyak pasien baru terdeteksi pada tahap lanjut penyakit, ketika kerusakan neuron sudah signifikan. Hal ini juga ditegaskan oleh Ramadhani & Putri (2022: 18), yang menunjukkan bahwa tingkat pengetahuan lansia dan keluarga terkait Alzheimer di beberapa wilayah masih rendah.

Hingga kini, terapi Alzheimer bersifat simptomatik dan bertujuan memperlambat progresi penyakit, mempertahankan fungsi kognitif, dan meningkatkan kualitas hidup. Terapi farmakologis mencakup inhibitor kolinesterase (donepezil, rivastigmine, galantamine) dan antagonis N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) seperti memantine, sedangkan terapi molekuler terbaru seperti

aducanumab dan lecanemab menargetkan plak β -amiloid, namun efektivitasnya terbatas dan masih disertai risiko efek samping (Dyck et al., 2023: 110). Intervensi non-farmakologis seperti latihan fisik, stimulasi kognitif, dan aktivitas sosial turut mendukung terapi, meskipun belum mampu menghentikan progresi kerusakan neuron (Alzheimer's Association, 2024: 8). Studi oleh Fitri & Handayani (2022: 15) juga menunjukkan bahwa program stimulasi kognitif berbasis komunitas dapat menunda penurunan fungsi kognitif pada lansia, meskipun efeknya bersifat sementara. Hal ini menunjukkan perlunya strategi terapeutik baru yang menargetkan patofisiologi utama sejak dini, termasuk modulasi stres oksidatif, inflamasi saraf, dan akumulasi β -amiloid, agar progresi penyakit dapat dikendalikan lebih efektif.

Berbagai penelitian terbaru menyoroti potensi kitosan dan chitooligosakarida (COS) dari organisme laut sebagai senyawa bioaktif dengan efek antioksidan, antiinflamasi, dan neuroprotektif. Zhang et al. (2021: 102) melaporkan bahwa COS dapat menekan sitokin proinflamasi dan meningkatkan sistem antioksidan endogen. Ouyang et al. (2017: 58) menunjukkan kemampuan senyawa ini memperbaiki disfungsi mitokondria dan menurunkan ROS pada neuron. Kong et al. (2018: 77) menambahkan bahwa kitosan mampu menembus sawar darah-otak, meningkatkan potensi terapeutiknya pada Alzheimer. Selain itu, penelitian oleh Maulana & Putri (2023: 40) dan Ramadhani & Putri (2022: 22) menegaskan efek neuroprotektif senyawa laut pada model lansia, meskipun mekanisme molekuler dan implikasi klinis pada manusia masih terbatas.

Meskipun kemajuan penelitian menunjukkan potensi COS dan kitosan, belum ada tinjauan sistematis yang mengintegrasikan bukti molekuler, biomarker neuroinflamasi seperti CHI3L1 dan CHIT1, serta aplikasi klinisnya pada Alzheimer (Zhang et al., 2023: 112). Selain itu, masih sedikit penelitian yang membahas dosis optimal, metode formulasi, dan keamanan jangka panjang senyawa ini pada pasien lansia. Hal ini menjadi *research gap* yang mendorong perlunya studi yang mengulas potensi terapi alternatif dari biomaterial laut dengan fokus pada efek anti-penuaan dan neuroprotektif, guna mendukung eksplorasi strategi pencegahan dan pengobatan Alzheimer secara lebih komprehensif.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dan merangkum bukti ilmiah dari literatur terkait potensi biologis senyawa kitosan dan COS yang berasal dari spons laut kelas Demospongiae, sebagai agen neuroprotektif

dan anti-penuaan dalam konteks pencegahan atau perlambatan progresi penyakit Alzheimer.

METODE

Penelitian ini menggunakan desain deskriptif kualitatif dengan pendekatan *narrative literature review*, bertujuan menyusun sintesis sistematis mengenai bioaktivitas kitin dan turunannya (kitosan dan chitooligosakarida/COS) dari spons laut kelas *Demospongiae* dalam pencegahan progresi penyakit Alzheimer. Pendekatan naratif dipilih untuk memberikan pemahaman teoretis yang komprehensif tanpa analisis statistik kuantitatif (Snyder, 2019: 5). Data dikumpulkan dari artikel ilmiah nasional dan internasional terindeks di SINTA, Scopus, atau PubMed yang diterbitkan antara 2015–2025, dianalisis secara tematik berdasarkan antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektif, dan anti-penuaan, lalu disintesis secara naratif (Snyder, 2019: 7).

Populasi penelitian mencakup seluruh artikel yang membahas bioaktivitas kitin, kitosan, atau COS dari spons laut *Demospongiae*, khususnya yang menyoroti mekanisme stres oksidatif, inflamasi, dan degenerasi saraf serta biomarker Alzheimer seperti A β , ROS, TNF- α , dan IL-6 (Widianti et al., 2021: 32). Sampel diperoleh melalui

seleksi sistematis dari populasi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Artikel yang dianalisis mencakup studi eksperimental (*in vitro*, *in vivo*, *in silico*) serta studi non-eksperimental seperti review sistematis dan meta-analisis yang diterbitkan oleh jurnal bereputasi (Sukhera, 2022: 14).

Kriteria inklusi mencakup artikel: terindeks di basis data kredibel, membahas kitin/kitosan/COS terkait Alzheimer dengan efek antioksidan, antiinflamasi, atau neuroprotektif, tersedia dalam *full text*, ditulis dalam bahasa Indonesia atau *English*, dan diterbitkan 2015–2025. Kriteria eksklusi meliputi artikel tidak relevan, tidak tersedia *full text*, ditulis dalam bahasa lain, bersifat editorial/opini/populer, atau hanya menyebut kitin secara umum tanpa dikaitkan dengan Alzheimer (Snyder, 2019: 10).

Teknik pengumpulan data dilakukan melalui pencarian kata kunci spesifik, disaring berdasarkan judul, abstrak, dan isi *full text*. Analisis dilakukan secara naratif-deskriptif untuk menjelaskan efek bioaktif kitin, kitosan, dan COS terhadap biomarker Alzheimer, mekanisme antioksidan, antiinflamasi, neuroprotektif, dan potensi anti-penuaan, tanpa analisis kuantitatif (Zellatifanny & Mudjiyanto, 2018: 15)

HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Literature Review

No	Authors	Volume, Issue	Judul	Metode	Mekanisme dan Hasil
1	Amira S. Hanafy, Ragwa M. Farid, Maged W. Helmy, Safaa S. ElGamal	23, 8	<i>Pharmacological, toxicological and neuronal localizat ion assessment Alzheimer’s disease management</i>	Tikus Wistar jantan: galantamine HBr (GH) dosis 3 mg/kg/hari diberikan intranasal dalam bentuk nanopartikel GH- kitosan, dibandingkan dengan GH oral dan GH intranasal (larutan), selama 12 hari.	Pemberian nanopartikel GH- kitosan secara intranasal menunjukkan penurunan signifikan aktivitas AChE di otak, dibandingkan dengan GH tanpa nanopartikel baik secara oral maupun intranasal. Tidak ditemukan tanda-tanda toksisitas atau kelainan histopatologi otak, dan nanopartikel juga berhasil terdeteksi dalam neuron. Temuan ini menegaskan bahwa formulasi

2	Hun Min Lee, Min Hee Kim, Young Il Yoon, Won Ho Park	15,4	<i>Fluorescent property of chitosan oligomer and its application as a metal ion sensor</i>	Uji in vitro sifat fluorescent chitooligomer kitosan sebagai sensor ion logam.	intranasal berbasis kitosan aman serta efektif menembus sistem saraf pusat. Chitooligomer kitosan memiliki sifat fluoresen intrinsik yang meningkat saat berinteraksi dengan ion logam tertentu seperti Cu ²⁺ dan Fe ³⁺ . Kemampuan ini menunjukkan bahwa chitooligomer berpotensi membantu mengatasi gangguan homeostasis logam yang umum terjadi pada penyakit neurodegeneratif, termasuk Alzheimer. Kitosan dan chitooligosakarida (COS), termasuk turunannya, memperlihatkan potensi neuroprotektif dan efek anti-penuaan dalam konteks Alzheimer. Manfaat ini muncul melalui berbagai mekanisme, antara lain penghambatan akumulasi β-amiloid, penurunan stres oksidatif dan peradangan saraf, serta inhibisi enzim AChE untuk memperkuat fungsi kolinergik. Karena bekerja melalui banyak target, kedua senyawa ini menjanjikan sebagai kandidat terapi alternatif untuk Alzheimer.
3	Q i a n - Q i a n Ouyang, Shannon Zhao,Si-Dong Li Cai Song	15, 11	<i>Application of chitosan, chitooligosaccharide, and their derivatives in the treatment of Alzheimer's disease</i>	Tinjauan literatur mengenai kitosan, chito oligosakarida (COS), dan derivatnya dalam pengobatan Alzheimer's disease (AD).	Berbagai penelitian menunjukkan bahwa nanopartikel
4	Eniko Manek, Ferenc Darvas, Georg A.	25, 20	<i>Use of biodegradable, c h i t o s a n - b a s e d nanoparticles in the treatment of Alzheimer's disease</i>	Tinjauan literatur tentang nanopartikel kitosan untuk terapi Alzheimer's disease	

	Petroianu				berbasis kitosan dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat ke otak serta efek terapetiknya pada model penyakit Alzheimer. Misalnya, nanopartikel tacrine- kitosan terbukti meningkatkan memori dan menurunkan ekspresi APP dan tau pada tikus model AD. Sementara itu, kombinasi nanopartikel kitosan dengan kurkumin memperkuat penyerapan kurkumin oleh makrofag dan mempercepat fagositosis plak Aβ. Secara umum, nanopartikel ini bersifat stabil dan non-toksik, sehingga potensial digunakan sebagai sistem penghantaran obat pada terapi Alzheimer.
5	Limeng Zhu, Ruilian Li, Siming Jiao, Jinhua Wei, Yalu Yan, Zhuo A. Wan, Jianjun Li, Yuguang Du	18, 10	<i>Blood–brain barrier permeable chitosan oligosaccharides interfere with β-amyloid aggregation and alleviate β-amyloid Protein mediated neurotoxicity and neuroinflammation in a dose-and degree of polymerization-dependent manner</i>	Studi in vitro dan in vivo pengaruh chitooligosakarida (COS, DP3–6) terhadap agregasi Aβ42 dan neurotoksisitasnya.	COS mampu melintasi sawar darah otak, terbukti dari deteksinya dalam jaringan otak tikus setelah pemberian oral. COS secara dosis-responsif menghambat pembentukan fibril Aβ42 dan memicu disaggregasi fibril yang telah terbentuk (penurunan hingga 44% pada konsentrasi 1000 µg/mL). Akibatnya, toksistas neurodegeneratif yang disebabkan Aβ42 dapat

					ditekan. Selain itu, COS juga meredakan respons neuroinflamasi yang dipicu Aβ, dengan menurunkan kadar ROS serta sitokin proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, dan TNF-α pada sel mikroglia. Pemberian PACO secara signifikan meningkatkan kemampuan belajar dan memori pada model tikus Alzheimer. Selain memperbaiki fungsi kognitif, PACO juga menunjukkan perlindungan terhadap neuron yang mengalami kerusakan akibat paparan β-amiloid (Aβ). Senyawa ini menurunkan kadar LDH dan MDA—dua penanda utama stres oksidatif di otak—sekaligus menghambat fosforilasi protein tau dan meredakan respons inflamasi. Mekanisme utamanya terkait dengan modulasi jalur PI3K/Akt/GSK3β, yang berperan penting dalam regenerasi saraf dan mencegah kematian sel saraf (apoptosis). Temuan ini menunjukkan bahwa PACO memiliki potensi dikembangkan sebagai kandidat terapi baru untuk Alzheimer.
6	Cui Hao, Minmin Han, Wei Wang, Cheng Yang, Jigang Wang, Yunliang Guo, Tao Xu, Lijuan Zhang, Chunxia Li	5, 2	<i>The neuroprotective effects of peracetylated chitosan oligosaccharides against β-amyloid-induced cognitive deficits in rats</i>	Tikus Sprague–Dawley disuntik Aβ1-42 ke hipokampus (model AD induksi Aβ). Terapi dengan peracetylated chitooligosaccharides (PACO) diberikan secara oral.	Barbagai studi preklinis menunjukkan
7	Di Hu, Yating Jin, Xiangqi	21, 1	<i>Application of marine natural products against Alzheimer’s disease:</i>	Tinjauan modern mengenai produk alami laut untuk	

	Hou, Yinlong Zhu, Danting Chen, Jingjing Tai, Qianqian Chen, Cui Shi, Jing Ye, Mengxu Wu, Hong Zhang, Yanbin Lu		<i>Past, present and future</i>	terapi Alzheimer’s disease (AD). Termasuk polisakarida (contoh: kitosan, fucoidan).	bahwa kitosan dan chitooligosakarida (COS) yang berasal dari sumber laut memiliki efek menguntungkan dalam konteks Alzheimer. Keduanya mampu menghambat aktivitas asetilkolinesterase dan β -sekretase (BACE1), sehingga mengurangi produksi β -amiloid (A β). Selain itu, sifat antioksidan dan antiinflamasinya turut melindungi sel saraf dari kerusakan, menjadikannya kandidat kuat untuk pengembangan terapi penyakit Alzheimer di masa depan.
8	Dina E. ElMosbah, Marwa S. Khattab, Marwa A. Ibrahim, Mona I. El- Asssal, Hala M. F. El Miniawy	47, 2	<i>Preclinical efficacy of oral and nasal rivastigmine-loaded chitosan nanoparticles on AICl₃-induced Alzheimer’s-like disease in rats</i>	Tikus Sprague–Dawley model AD yang diinduksi AICl ₃ (“Alzheimer-like”). Dibandingkan terapi rivastigmine (RS) 0,13 mg intranasal vs oral, keduanya diformulasi dalam nanopartikel kitosan.	Penggunaan nanopartikel kitosan sebagai pembawa senyawa RS melalui rute intranasal terbukti lebih efektif dibandingkan pemberian oral dalam memperbaiki patologi Alzheimer. Pemberian ini meningkatkan fungsi memori secara signifikan, menurunkan ekspresi protein inflamasi seperti NF- κ B dan caspase-3, serta meningkatkan ekspresi Nrf2. Selain itu, terapi ini juga mengurangi agregat tau yang terfosforilasi secara berlebihan dan memperbaiki struktur neuron yang rusak.

						Menariknya, rute intranasal tidak hanya lebih efisien tetapi juga menunjukkan efek samping yang lebih minimal dibandingkan rute oral, menjadikannya pendekatan terapi yang menjanjikan. Pretreatment dengan N-acetyl COS (NACOS) dan COS terbukti meningkatkan viabilitas sel yang mengalami stres oksidatif akibat H ₂ O ₂ , dengan efek yang bergantung pada dosis. Kedua senyawa ini bekerja dengan menekan jalur apoptosis, ditandai dengan penurunan ekspresi Bax dan PARP terbelah, serta peningkatan protein anti-apoptotik Bcl-2. Selain itu, mereka juga mencegah terjadinya henti siklus sel akibat stres oksidatif. Efek protektif NACOS bahkan terlihat lebih kuat dibandingkan COS, yang mengindikasikan bahwa tingkat asetilasi dapat mempengaruhi potensi bioaktivitas. Secara keseluruhan, kitosan oligosakarida, terutama dalam bentuk asetilasinya, menunjukkan kemampuan protektif yang kuat terhadap stres oksidatif seluler—salah satu mekanisme penting dalam perkembangan penyakit
9	Qiongyu Li, Wan- Rong Shi, Yun-Lin Huang	28, 2	<i>Comparison of the protective effects of chitosan oligosaccharides and chitin oligosaccharide on apoptosis, inflammation and oxidative stress</i>	Kultur sel makrofag RAW264.7 yang diinduksi H ₂ O ₂ (model cedera oksidatif in vitro). Perlakuan pretreatment dengan COS vs N-acetyl COS (NACOS; Oligosakarida kitin berderajat asetilasi tinggi).		

10	Mingyang Cai, Xiaoxia Zhang, Xiaohan Gao, Qing Huo, Yaxuan Sun, Xueling Dai	303, -	<i>Chitooligosaccharide ameliorates cognitive deficits and neuroinflammation in APP/PS1 mice associated with the regulation of Nrf2/NF-κB axis</i>	Mencit transgenik APP/PS1 (model AD genetik) diberi perlakuan chito-oligosakarida (COS). Uji lanjut juga pada kultur mikroglia BV2 yang dipapar Aβ25–35 + LPS.	Alzheimer. COS menunjukkan peran neuroprotektif yang kuat melalui aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang dimediasi oleh jalur Nrf2/NF-κB. Dalam studi in vivo pada tikus model Alzheimer, COS terbukti mampu memperbaiki fungsi kognitif, menurunkan jumlah plak Aβ, serta menekan aktivasi mikroglia dan inflamasi saraf. Di sisi lain, pada sel mikroglia BV2 (studi in vitro), COS menekan produksi sitokin proinflamasi seperti IL-1β, IL-6, dan TNF-α, serta menurunkan ekspresi iNOS, COX-2, NLRP3, caspase-1, dan subunit NF-κB p65. Sementara itu, ekspresi Nrf2 dan HO-1 meningkat secara signifikan. Efek protektif ini menghilang ketika Nrf2 dinonaktifkan (knockdown), mengonfirmasi bahwa jalur Nrf2 merupakan komponen kunci dalam mekanisme kerja COS.
----	---	--------	--	---	--

Pembahasan

Tinjauan terhadap sepuluh studi utama empat membahas kitosan, empat mengenai chitooligosakarida (COS), dan dua studi gabungan menunjukkan pola temuan yang konsisten: kedua senyawa ini memiliki potensi kuat sebagai agen neuroprotektif dan anti-penuaan untuk penyakit Alzheimer (Hao et al., 2017; Ouyang et al., 2017). Kitosan dan turunannya secara signifikan mampu mengurangi pembentukan plak amiloid beta

(Aβ) dan hiperfosforilasi tau, meningkatkan fungsi kognitif, serta menghambat aktivitas enzim β-secretase dan asetilkolinesterase. Senyawa ini juga berperan dalam menurunkan stres oksidatif dan peradangan di jaringan saraf (Manek et al., 2020). Efek terapeutik COS telah dibuktikan melalui uji in vitro dan in vivo pada model tikus Alzheimer, yang mencatat peningkatan memori, penurunan agregasi Aβ, serta perlindungan terhadap kematian sel saraf

dengan penggunaan COS dari berbagai ukuran molekul (Zhu et al., 2020; Zhang et al., 2021).

Dua kajian literatur berskala luas memperkuat bukti tersebut dengan menyimpulkan bahwa kitosan dan COS bekerja melalui pendekatan multi-target. Efek utama mencakup aktivitas antioksidan, antiinflamasi, dan stimulasi sistem kolinergik yang mendukung fungsi neurotransmitter (Gonçalves et al., 2021; Lomiguen et al., 2018). Walaupun terdapat perbedaan dalam hal desain model hewan, dosis, dan bentuk sediaan, semua studi tetap menunjukkan hasil proteksi saraf yang serupa. Uji in vivo umumnya menunjukkan perbaikan kognitif yang nyata setelah pemberian COS dosis tinggi, sementara uji in vitro menegaskan peran COS dalam mencegah agregasi A β dan efek neurotoksikanya (Kong et al., 2018; Zhu et al., 2020). Perbedaan kecil seperti variasi berat molekul atau jenis derivatisasi tidak mempengaruhi kesimpulan umum: kitosan dan COS secara konsisten memberikan manfaat terapeutik yang menjanjikan terhadap proses neurodegeneratif (Silva et al., 2021; Ouyang et al., 2017).

Kitosan dan chitooligosakarida (COS) memberikan efek perlindungan saraf melalui berbagai mekanisme biologis, seperti aktivitas antioksidan, antiinflamasi, perlindungan neuron secara langsung, hingga modulasi fungsi sawar darah otak (BBB). Kedua senyawa ini terbukti mampu menurunkan stres oksidatif dengan cara menekan produksi ROS serta mengaktifkan jalur pensinyalan Nrf2/ARE, yang kemudian memicu peningkatan ekspresi enzim antioksidan, seperti HO-1 (Zhang et al., 2021; Xia et al., 2020).

Selain itu, kitosan dan COS turut menekan aktivasi jalur inflamasi NF- κ B, yang berperan dalam menurunkan pelepasan sitokin proinflamasi oleh mikroglia termasuk TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 (Oh et al., 2016; Ouyang et al., 2017). Efek antiinflamasi ini sangat penting, mengingat peradangan saraf merupakan komponen sentral dalam proses neurodegeneratif Alzheimer (Heneka et al., 2015).

Dari segi perlindungan langsung terhadap neuron, kitosan dan COS juga diketahui mencegah kematian sel saraf dengan menjaga integritas mitokondria dan menekan aktivasi jalur apoptosis intrinsik (Hao et al., 2017). Tak hanya itu, keduanya berperan dalam mengurangi pembentukan β -amiloid dan hiperfosforilasi protein tau dua penanda utama patologi Alzheimer yang turut memperlambat progresi penyakit (Zhu et al., 2020).

Formulasi nanopartikel kitosan memiliki kemampuan menembus sawar darah otak dan

meningkatkan efisiensi penghantaran obat Alzheimer (seperti donepezil) langsung ke jaringan otak, dengan efek samping yang lebih minimal (Manek et al., 2020). COS berukuran kecil juga terbukti mampu melintasi BBB, berinteraksi langsung dengan β -amiloid, serta menghambat agregasinya dan mengurangi neuroinflamasi secara bergantung dosis (Zhu et al., 2020).

Temuan-temuan ini memperkuat kesimpulan dalam Bab 2 bahwa penghambatan stres oksidatif dan inflamasi saraf merupakan strategi utama dalam mencegah kerusakan neuron pada Alzheimer. Dalam hal ini, kitosan dan COS berperan aktif menargetkan jalur patogenik tersebut secara multifaset.

Dari sisi teoritis, temuan ini membuka arah baru dalam pengembangan terapi Alzheimer berbasis pendekatan multi-target. Berbeda dengan terapi konvensional yang cenderung bersifat simptomatik dan tidak mampu memperlambat progresi penyakit, kitosan dan chitooligosakarida (COS) menunjukkan potensi melalui mekanisme kerja yang lebih menyeluruh meliputi netralisasi radikal bebas, penekanan respons imun berlebihan di sistem saraf pusat, hingga perlindungan langsung terhadap sel saraf (Zhu et al., 2020; Ouyang et al., 2017). Pendekatan multimodal ini selaras dengan teori terkini yang menyatakan bahwa intervensi simultan terhadap stres oksidatif, inflamasi, dan agregasi protein patologis dapat menghasilkan efek sinergis dalam memperlambat laju neurodegenerasi (Gonçalves et al., 2021; Heneka et al., 2015).

Kitosan dan COS memiliki prospek untuk dikembangkan baik sebagai agen neuroprotektif aktif maupun sebagai pembawa (carrier) dalam penghantaran obat. Kitosan, misalnya, dapat diformulasikan dalam bentuk hidrogel atau nanopartikel intranasal yang meningkatkan bioavailabilitas obat di jaringan otak dan menghasilkan perbaikan fungsi kognitif yang lebih signifikan dibandingkan terapi standar (Manek et al., 2020). Sementara itu, COS berpotensi digunakan sebagai suplemen alami dengan aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat (Silva et al., 2021; Lomiguen et al., 2018).

Dari perspektif sumber daya hayati, spons laut kelas Demospongiae menjadi sumber potensial kitosan/COS yang melimpah, terbarukan, dan berkelanjutan. Hal ini membuka peluang integrasi pendekatan bioprospecting laut ke dalam strategi pengembangan terapi berbasis sumber daya lokal, terutama di wilayah tropis seperti Indonesia (Said Hassane et al., 2020). Selain terbukti biokompatibel dan tidak toksik dalam berbagai studi praklinis, kombinasi antara

efektivitas terapeutik dan keamanan biologis ini memperkuat prospek kitosan dan COS sebagai terapi komplementer yang lebih holistik dan berorientasi pada keberlanjutan (Ouyang et al., 2017; Zhu et al., 2020).

Tinjauan ini turut membuka sejumlah arah penting untuk penelitian di masa mendatang. Pertama, dibutuhkan uji praklinis lanjutan pada model hewan transgenik Alzheimer yang secara biologis lebih menyerupai kondisi manusia, disertai uji klinis untuk memastikan keamanan dan efektivitas kitosan maupun COS sebagai terapi tambahan (Gonçalves et al., 2021). Penelitian jangka panjang juga perlu dilakukan untuk mengevaluasi efek kronis dari pemberian kitosan/COS, termasuk potensinya dalam memperlambat penurunan kognitif pada lansia atau pasien dengan Mild Cognitive Impairment (Lomiguen et al., 2018).

Dari sisi molekuler, kajian mendalam terhadap interaksi kitosan/COS dengan jalur pensinyalan lain seperti protein kinase dan faktor neurotropik masih menjadi pekerjaan rumah yang penting (Ouyang et al., 2017; Xia et al., 2020). Mengingat biomarker kinase seperti CHI3L1 (YKL-40) dan CHIT1 terbukti meningkat pada pasien Alzheimer sebagai respons inflamasi (Temmerman et al., 2023; Russo et al., 2023), maka studi mendatang juga sebaiknya mengeksplorasi apakah intervensi dengan kitosan/COS dapat menurunkan ekspresi biomarker tersebut.

Dari sisi formulasi, pengembangan derivat kitosan/COS yang lebih spesifik seperti kitosan berbobot molekul terkontrol atau konjugat yang mampu melintasi sawar darah-otak dan menargetkan neuron secara selektif menjadi topik riset yang sangat menjanjikan (Novikov et al., 2023; Żółtowska-Aksamitowska et al., 2018). Dengan demikian, diperlukan pendekatan interdisipliner yang menggabungkan ilmu material, biologi saraf, dan teknologi farmasi untuk mengoptimalkan potensi kitosan dan COS sebagai agen terapi modifikasi penyakit Alzheimer (Gonçalves et al., 2021).

Tinjauan ini memiliki kekuatan utama pada cakupan referensi yang luas dan terkini, mencakup berbagai jenis studi baik *in vitro*, *in vivo*, hingga review yang secara menyeluruh menggambarkan potensi kitosan dan COS. Sepuluh artikel utama yang dianalisis berasal dari dekade terakhir dan membahas mulai dari mekanisme molekuler hingga penerapannya secara praktis (Hao et al., 2017; Zhang et al., 2021). Temuan yang konsisten di berbagai model memperkuat dugaan bahwa efek neuroprotektif kitosan/COS bukan sekadar kebetulan, melainkan menunjukkan pola yang dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah (Ouyang et al., 2017; Zhu et al., 2020).

Tinjauan ini juga memberikan kontribusi ilmiah dengan menyoroti spons laut kelas *Demospongiae* sebagai sumber alami alternatif yang masih jarang dieksplorasi (Said Hassane et al., 2020). Pendekatan naratif yang digunakan memungkinkan penggabungan wawasan dari berbagai disiplin ilmu mulai dari neurosains, biokimia, hingga farmakologi kelautan sehingga menjembatani antara hasil eksperimen laboratorium dan potensi penerapan klinis yang lebih luas (Silva et al., 2021; Lomiguen et al., 2018).

Tinjauan ini tentu memiliki beberapa keterbatasan. Mayoritas bukti yang dianalisis masih bersifat praklinis, berasal dari studi kultur sel atau hewan percobaan, sehingga efektivitas dan keamanan kitosan/COS pada manusia belum bisa dipastikan secara klinis (Zhu et al., 2020; Zhang et al., 2021). Perbedaan fisiologis antar spesies dan kompleksitas penyakit Alzheimer pada manusia membuat hasil praklinis tidak selalu dapat langsung diterjemahkan ke terapi manusia.

Selain itu, terdapat variasi desain antar studi, seperti perbedaan dosis, ukuran molekul, rute pemberian, hingga metode evaluasi kognitif (Gonçalves et al., 2021). Hal ini menyulitkan perbandingan langsung dan menuntut kehati-hatian dalam menyimpulkan temuan secara umum. Tinjauan ini juga bersifat naratif, bukan meta-analisis kuantitatif, sehingga potensi bias seleksi tetap ada meskipun telah dilakukan pemilahan studi yang relevan dan berkualitas (Snyder, 2019).

Keterbatasan lainnya adalah keterbatasan literatur khusus mengenai kitosan/COS dari spons laut *Demospongiae*. Sebagian besar temuan masih berasal dari kitosan/COS berbasis krustasea atau cendawan, sehingga perlu asumsi bahwa efek biologisnya serupa (Żółtowska-Aksamitowska et al., 2018). Terakhir, aspek farmakokinetika dan formulasi optimal seperti dosis efektif minimal dan jalur pemberian yang paling efisien (oral, intranasal, atau injeksi) masih menjadi celah pengetahuan yang perlu dieksplorasi dalam penelitian mendatang (Novikov et al., 2023; Manek et al., 2020).

SIMPULAN

Berdasarkan telaah literatur ilmiah, kitosan dan chitooligosakarida (COS) dari spons laut kelas *Demospongiae* menunjukkan potensi signifikan sebagai agen neuroprotektif dan anti-penuaan untuk terapi Alzheimer; kitosan, sebagai polimer bermuatan positif hasil deasetilasi kitin, efektif digunakan sebagai *drug delivery system* melalui nanopartikel yang mampu menembus *blood-*

brain barrier, memperpanjang waktu paruh obat, dan mengurangi toksisitas obat, sedangkan COS, oligomer kitosan dengan kelarutan tinggi, langsung menghambat stres oksidatif dan inflamasi (NF- κ B, MAPK), mengaktifkan jalur proteksi seluler (Nrf2/HO-1, PI3K/Akt/GSK3 β), meningkatkan enzim antioksidan (SOD, CAT, GSH-Px), menurunkan sitokin proinflamasi (IL-1 β , TNF- α , IL-6), serta mencegah apoptosis neuron; keduanya juga memperbaiki fungsi mitokondria, menurunkan biomarker stres oksidatif (MDA), dan memperlambat penuaan seluler, dengan spons laut seperti *Aplysina fistularis* menjadi sumber kitin berkelanjutan yang dapat dimodifikasi menjadi kitosan dan COS dengan bioaktivitas tinggi; secara keseluruhan, turunan kitin ini memiliki peluang besar sebagai terapi pendamping Alzheimer melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi, antiapoptotik, dan anti-penuaan, namun sebagian besar penelitian masih berbasis *in vitro* dan *in vivo* pada hewan, sehingga penelitian lanjutan dan uji klinis pada manusia diperlukan untuk memastikan efektivitas dan keamanan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alzheimer's Disease International, 2022. Dementia statistics and projections. London: ADI.
- Alzheimer's Disease International, 2023. World Alzheimer Report 2023: Reducing dementia risk. London: ADI.
- Cai, M., Zhang, X., Gao, X., Huo, Q., Sun, Y. & Dai, X., 2025. Chitooligosaccharide ameliorates cognitive deficits and neuroinflammation in APP/PS1 mice associated with the regulation of Nrf2/NF- κ B axis. *International Journal of Biological Macromolecules*, 303, p.140683. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2025.140683>
- Chen, Z. & Zhong, C., 2014. Oxidative stress in Alzheimer's disease. *Neuroscience Bulletin*, 30(2), pp.271–281. <https://doi.org/10.1007/s12264-013-1423-y>
- Gonçalves, C., Ferreira, C., Martins, M.C.L. & Gomes, P., 2021. Chitooligosaccharides as functional ingredients for Alzheimer's disease: Current evidence and future perspectives. *Carbohydrate Polymers*, 267, p.118226. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118226>
- Hanafy, A.S., Farid, R.M., Helmy, M.W. & ElGamal, S.S., 2016. Pharmacological, toxicological and neuronal localization assessment of galantamine/chitosan complex nanoparticles in rats: future potential contribution in Alzheimer's disease management. *Drug Delivery*, 23(8), pp.3111–3122. <https://doi.org/10.3109/10717544.2016.1153748>
- Hao, C., Han, M., Wang, W., Yang, C., Wang, J., Guo, Y., Xu, T., Zhang, L. & Li, C., 2023. The neuroprotective effects of peracetylated chitosan oligosaccharides against β -amyloid-induced cognitive deficits in rats. *Marine Life Science & Technology*, 5(2), pp.211–222. <https://doi.org/10.1007/s42995-023-00172-3>
- Hao, C., Liu, H., Xie, Y., Zhang, D., Xu, L., Zhang, J., Yang, S. & Song, X., 2017. An overview of the protective effects of chitosan and acetylated chitosan oligosaccharides against neuronal disorders. *Marine Drugs*, 15(3), p.89. <https://doi.org/10.3390/md15030089>
- Heneka, M.T., Carson, M.J., El Khoury, J., Landreth, G.E., Brosseron, F., Feinstein, D.L., Jacobs, A.H., Wyss Coray, T., Vitorica, J., Ransohoff, R.M., Herrup, K., Frautschy, S.A., Finsen, B., Brown, G.C., Verkhratsky, A., Yamanaka, K., Koistinaho, J., Latz, E., Halle, A., Petzold, G.C., Town, T., Morgan, D., Shinohara, M.L., Perry, V.H., Holmes, C., Bazan, N.G., Brooks, D.J., Hunot, S., Joseph, B., Deigendesch, N., Garaschuk, O., Boddeke, E., Dinarello, C.A., Breitner, J.C., Cole, G.M., Golenbock, D.T. & Kummer, M.P., 2015. Neuroinflammation in Alzheimer's disease. *The Lancet Neurology*, 14(4), pp.388–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)70016-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)70016-5)
- Itzhaki, R.F., Lathe, R., Balin, B.J., Ball, M.J., Bearer, E.L., Braak, H., Bullido, M.J., Carter, C., Clerici, M., Cosby, S.L., Del Tredici, K., Field, H., Fulop, T., Grassi, C., Griffin, W.S.T., Haas, J., Hudson, A.P., Kamer, A., Kell, D.B., Licastro, F., Letenneur, L., Lövhelm, H., Mancuso, R., Miklossy, J., Oth, C., Palamara, A.T., Perry, G., Preston, C., Pretorius, E., Strandberg, T., Tabet, N., Taylor-Robinson, S.D. & Whittum-Hudson, J.A., 2016. Microbes and Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 51(4), pp.979–984. <https://doi.org/10.3233/JAD-160152>
- Jia, S.L., Niu, P.P., Cong, J.Z., Zhang, B.K. & Zhao, M., 2016. Chitosan oligosaccharides alleviate cognitive

- deficits in an A β 1-42-induced rat model of Alzheimer's disease. *International Journal of Biological Macromolecules*, 83, pp.416–425. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2015.11.011>
- Lefterov, I., Fitz, N.F., Lu, Y. & Koldamova, R., 2023. APOE ϵ 4 and risk of Alzheimer's disease – time to move forward. *Frontiers in Neuroscience*, 17, 1195724. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1195724>
- Leng, F. & Edison, P., 2021. Neuroinflammation and microglial activation in Alzheimer disease: Where do we go from here? *Nature Reviews Neurology*, 17(3), pp.157–172. <https://doi.org/10.1038/s41582-020-00435-y>
- Liddelw, S.A., Guttenplan, K.A., Clarke, L.E., Bennett, F.C., Bohlen, C.J., Schirmer, L., Bennett, M.L., Münch, A.E., Chung, W.S., Peterson, T.C., Wilton, D.K., Frouin, A., Napier, B.A., Panicker, N., Kumar, M., Buckwalter, M.S., Rowitch, D.H., Dawson, V.L., Dawson, T.M., Stevens, B. & Barres, B.A., 2017. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 541(7638), pp.481–487. <https://doi.org/10.1038/nature21029>
- Li, Q., Shi, W.R. & Huang, Y.L., 2024. Comparison of the protective effects of chitosan oligosaccharides and chitin oligosaccharide on apoptosis, inflammation and oxidative stress. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 28(2), p.310. <https://doi.org/10.3892/etm.2024.12600>
- Liu, C.C., Liu, C.C., Kanekiyo, T., Xu, H. & Bu, G., 2013. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nature Reviews Neurology*, 9(2), pp.106–118. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2012.263>
- Livingston, G., Huntley, J., Sommerlad, A., Ames, D., Ballard, C., Banerjee, S., Brayne, C., Burns, A., Cohen-Mansfield, J., Cooper, C., Costafreda, S.G., Dias, A., Fox, N., Gitlin, L.N., Howard, R., Kales, H.C., Kivimäki, M., Larson, E.B., Ogunniyi, A., Orgeta, V., Ritchie, K., Rockwood, K., Sampson, E.L., Samus, Q., Schneider, L.S., Selbæk, G., Teri, L. & Mukadam, N., 2020. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *The Lancet*, 396(10248), pp.413–446. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30367-6)
- Manek, E., Kohn, A., Krzyszton, M. & Bulwan, M., 2020. Use of biodegradable, chitosan-based nanoparticles in the treatment of Alzheimer's disease. *Molecules*, 25(20), p.4866. <https://doi.org/10.3390/molecules25204866>
- Mavroudis, I., Chowdhury, R., Petridis, F., Karantali, E., Chatzikonstantinou, S., Balmus, I.M., Luca, I.S., Ciobica, A. & Kazis, D., 2021. YKL-40 as a potential biomarker for the differential diagnosis of Alzheimer's disease. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 58(1), 60. <https://doi.org/10.3390/medicina58010060>
- Míguez, N., Alvarez, C. & López-Ruiz, B., 2021. Chitin and chitosan: Structure, properties and biomedical applications. *Current Pharmaceutical Design*, 27(22), pp.2512–2526. <https://doi.org/10.2174/1381612827666210504120742>
- Montagne, A., Zhao, Z. & Zlokovic, B.V., 2017. Alzheimer's disease: A matter of blood–brain barrier dysfunction? *Journal of Experimental Medicine*, 214(11), pp.3151–3169. <https://doi.org/10.1084/jem.20171406>
- Moreno Rodriguez, M., Perez, S.E., Nadeem, M., Malek Ahmadi, M. & Mufson, E.J., 2020. Frontal cortex chitinase and pentraxin neuroinflammatory alterations during the progression of Alzheimer's disease. *Journal of Neuroinflammation*, 17, 58. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-1723-x>
- Muszyński, P., Kulczyńska-Przybik, A., Borawska, R., Litman-Zawadzka, A., Słowik, A., Klimkowicz-Mrowiec, A., Pera, J., Dziedzic, T. & Mroczko, B., 2017. The relationship between markers of inflammation and degeneration in the central nervous system and the blood-brain barrier impairment in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 59(3), pp.903–912. <https://doi.org/10.3233/JAD-170220>
- Nelson, D.L. & Cox, M.M., 2017. *Lehninger Principles of Biochemistry*, 7th ed. New York: W.H. Freeman and Company.
- Norddahl, G.L., Wahlestedt, M., Gisler, S., Sigvardsson, M. & Bryder, D., 2012. Reduced repression of cytokine signaling ameliorates age-induced decline in hematopoietic stem cell function. *Aging Cell*, 11(6), pp.1128–

1131. <https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2012.00863.x>
- Norton, S., Matthews, F.E., Barnes, D.E., Yaffe, K. & Brayne, C., 2014. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology*, 13(8), pp.788–794. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70136-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70136-X)
- Novikov, V.A., Plieva, F.M., Vinokurov, V.A. & Makarova, E.A., 2023. Chitosan and its derivatives: Advances in biomedical applications. *Marine Drugs*, 21(2), p.97. <https://doi.org/10.3390/md21020097>
- Oh, S.Y., Park, J.H., Lee, J.H., Kim, H.S. & Park, Y.H., 2016. Anti-inflammatory effects of chitosan oligosaccharides in activated microglia. *Journal of Medicinal Food*, 19(6), pp.535–541. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3787>
- Ouyang, Q.-Q., Zhao, S., Li, S.-D. & Song, C., 2017. Application of chitosan, chitooligosaccharide and their derivatives in the treatment of Alzheimer's disease. *Marine Drugs*, 15(11), p.322. <https://doi.org/10.3390/md15110322>
- Silva, M., Seijas, P. & Otero, P., 2021. Exploitation of marine molecules to manage Alzheimer's disease. *Marine Drugs*, 19(7), p.373. <https://doi.org/10.3390/md19070373>
- Tiwari, S., Atluri, V.S.R., Kaushik, A., Yndart, A. & Nair, M., 2019. Alzheimer's disease: pathogenesis, diagnostics, and therapeutics. *International Journal of Nanomedicine*, 14, pp.5541–5554. <https://doi.org/10.2147/IJN.S200490>
- Xia, X., He, C., He, C., Xu, J., Li, R., Pan, M., Wang, Z., Zou, J. & Zhang, T., 2020. Chitosan oligosaccharides alleviate inflammation and oxidative stress via the TLR4/NF-κB and Nrf2/HO-1 pathways. *Marine Drugs*, 23(1), p.31. <https://doi.org/10.3390/md23010031>
- Zhang, X., Li, L., Liu, C., Huang, H., Fan, H., Li, Z., Guo, X., Yang, T., Li, D., Zhang, X. & Chen, Y., 2021. Protective effect of chitosan oligosaccharide against hydrogen peroxide-mediated oxidative damage and cell apoptosis via activating Nrf2/ARE signaling pathway. *Neurotoxicity Research*, 39(6), pp.1708–1720. <https://doi.org/10.1007/s12640-021-00419-w>
- Zhao, L., Huang, L., Wang, Y., Tan, Q. & Li, Y., 2022. Chitooligosaccharide activates Nrf2 pathway and protects neurons against oxidative damage in aging models. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42(7), pp.1845–1858. <https://doi.org/10.1007/s10571-022-01211-3>
- Zhu, L., Guo, D., Sun, W., Li, M., Wang, C., Li, L., Sun, Y. & Liu, Z., 2020. Blood–Brain Barrier permeable chitosan oligosaccharides interfere with β-amyloid aggregation and alleviate β-amyloid protein mediated neurotoxicity and neuroinflammation in a dose- and degree-of-polymerization-dependent manner. *Marine Drugs*, 18(10), p.488. <https://doi.org/10.3390/md18100488>