

Efek Neuroprotektif Epigallocatechin-3-Gallate pada Model Hewan Penyakit Alzheimer: Tinjauan Literatur

Dwinda Putri Dewanti*

¹Program Studi Gizi, Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Airlangga, Indonesia
Email: ¹dwinda.putri.dewanti-2022@fkm.unair.ac.id

Abstrak

Penyakit Alzheimer merupakan penyakit neurodegeneratif progresif yang ditandai oleh akumulasi β -amiloid, hiperfosforilasi protein tau, stres oksidatif, dan neuroinflamasi yang berujung pada penurunan fungsi kognitif. Hingga saat ini, terapi yang tersedia masih terbatas pada perbaikan gejala dan belum mampu menghentikan progresivitas penyakit secara signifikan. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), polifenol utama dalam teh hijau, diketahui memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang berpotensi memberikan efek neuroprotektif pada penyakit Alzheimer. Penelitian ini bertujuan untuk meninjau dan menganalisis bukti ilmiah mengenai efektivitas serta mekanisme neuroprotektif EGCG pada model hewan penyakit Alzheimer. Metode yang digunakan adalah literature review dengan pencarian artikel pada basis data PubMed dan ScienceDirect menggunakan kata kunci yang relevan dengan topik penelitian. Pencarian literatur dilakukan melalui basis data PubMed dan ScienceDirect menggunakan kata kunci yang berkaitan dengan EGCG, penyakit Alzheimer, neuroproteksi, dan model hewan. Sebanyak tujuh artikel yang memenuhi kriteria inklusi dianalisis secara deskriptif dan disintesis secara naratif. Hasil kajian menunjukkan bahwa EGCG secara konsisten memperbaiki fungsi belajar dan memori pada berbagai model hewan penyakit Alzheimer. Efek neuroprotektif tersebut dimediasi melalui penghambatan pembentukan dan akumulasi β -amiloid, penurunan hiperfosforilasi protein tau, pengurangan stres oksidatif dan neuroinflamasi, serta peningkatan integritas sinaptik dan ekspresi faktor neurotropik. Dengan demikian, EGCG berpotensi menjadi kandidat agen neuroprotektif multitarget pada penyakit Alzheimer, meskipun penelitian translasional dan uji klinis lebih lanjut masih diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas dan keamanannya pada manusia.

Kata Kunci: *Epigallocatechin-3-Gallate, Fungsi Kognitif, Model Hewan, Neuroproteksi, Penyakit Alzheimer*

Abstract

Alzheimer's disease is a progressive neurodegenerative disorder characterized by β -amyloid accumulation, tau protein hyperphosphorylation, oxidative stress, and neuroinflammation, which ultimately lead to cognitive decline. Current therapeutic approaches are primarily limited to symptomatic management and have not been able to significantly halt disease progression. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG), the major polyphenolic compound found in green tea, has demonstrated potent antioxidant and anti-inflammatory properties that may confer neuroprotective effects against Alzheimer's disease. This study aimed to review and analyze the available scientific evidence regarding the efficacy and neuroprotective mechanisms of EGCG in animal models of Alzheimer's disease. A literature review was conducted through a structured search of articles indexed in the PubMed and ScienceDirect databases using keywords related to EGCG, Alzheimer's disease, neuroprotection, and animal models. Seven studies that met the inclusion criteria were selected, descriptively analyzed, and narratively synthesized. The findings consistently demonstrated that EGCG improves learning and memory performance across various animal models of Alzheimer's disease. These neuroprotective effects are mediated through the inhibition of β -amyloid formation and accumulation, reduction of tau hyperphosphorylation, attenuation of oxidative stress and neuroinflammation, and enhancement of synaptic integrity and neurotrophic factor expression. In conclusion, EGCG shows considerable potential as a multitarget neuroprotective agent for Alzheimer's disease. However, further translational studies and clinical trials are required to confirm its efficacy and safety in humans.

Keywords: *Alzheimer's Disease, Animal Model, Cognitive Function, Epigallocatechin-3-Gallate, Neuroprotection*

1. PENDAHULUAN

Penyakit Alzheimer (Alzheimer's Disease/AD) merupakan bentuk demensia yang paling umum dan menjadi salah satu penyebab utama disabilitas pada populasi lanjut usia di seluruh dunia. Penyakit ini ditandai oleh penurunan fungsi kognitif secara progresif yang meliputi gangguan memori, kemampuan berbahasa, serta fungsi eksekutif sehingga berdampak signifikan terhadap kualitas hidup penderita dan keluarganya (Zhang et al., 2025). Beban demensia di Indonesia diperkirakan akan terus meningkat seiring proses penuaan populasi. Pada tahun 2016, jumlah penyandang demensia diperkirakan mencapai sekitar 1,2 juta orang, dan angka tersebut diproyeksikan meningkat menjadi sekitar 2 juta kasus pada tahun 2030 serta mencapai sekitar 4 juta kasus pada tahun 2050 seiring meningkatnya proporsi lansia dan usia harapan hidup masyarakat (Alzheimer Indonesia, 2023).

Secara patofisiologis, penyakit Alzheimer ditandai oleh deposisi plak β -amiloid ($A\beta$) ekstraseluler dan pembentukan *neurofibrillary tangles* (NFTs) intraseluler akibat agregasi protein tau yang mengalami hiperfosforilasi (Reiss et al., 2024). Kondisi tersebut menyebabkan gangguan transmisi sinaptik, disfungsi neuron, dan kehilangan neuron secara progresif (Agarwal et al., 2025). Selain itu, stres oksidatif, neuroinflamasi, dan disfungsi mitokondria turut berkontribusi terhadap progresivitas penyakit melalui mekanisme patologi yang saling berinteraksi dan mempercepat proses neurodegenerasi (Agarwal et al., 2025).

Meskipun berbagai terapi telah tersedia, sebagian besar terapi Alzheimer yang tersedia saat ini masih bersifat simptomatik sehingga belum mampu menghentikan maupun memperlambat progresivitas penyakit secara signifikan (Huang et al., 2024). Kondisi ini mendorong berkembangnya penelitian mengenai senyawa bioaktif alami yang berpotensi memberikan efek neuroprotektif dan memodulasi berbagai mekanisme patologis penyakit Alzheimer sebagai strategi pencegahan maupun terapi adjuvan (Chen et al., 2021).

Salah satu senyawa yang banyak menarik perhatian adalah Epigallocatechin Gallate (EGCG), yaitu polifenol utama yang terkandung dalam teh hijau (*Camellia sinensis*) (Valverde-Salazar et al., 2023). Berbagai penelitian menunjukkan bahwa EGCG mampu memodulasi beberapa mekanisme utama patogenesis penyakit Alzheimer, termasuk menghambat pembentukan β -amiloid, menurunkan hiperfosforilasi protein tau, mengurangi stres oksidatif dan neuroinflamasi, serta mempertahankan fungsi sinaptik, yang secara keseluruhan berkontribusi terhadap perbaikan fungsi belajar dan memori pada berbagai model hewan (Nan et al., 2021; Bao et al., 2020; Valverde-Salazar et al., 2023; Payne et al., 2022; Rodríguez-Morató et al., 2015). Beragam mekanisme tersebut menunjukkan bahwa EGCG berpotensi memberikan efek neuroprotektif yang lebih komprehensif dibandingkan senyawa yang hanya menargetkan satu jalur patologis. Potensi ini menjadikan EGCG sebagai salah satu kandidat yang menarik untuk terus dikembangkan dalam penelitian penyakit Alzheimer (Islam et al., 2025; Alam et al., 2024).

Meskipun beberapa artikel review telah membahas potensi EGCG pada penyakit Alzheimer, sebagian besar masih berfokus pada aspek molekuler secara umum atau mencakup berbagai jenis studi. Hingga saat ini masih terbatas tinjauan yang secara khusus mensintesis bukti dari penelitian pada model hewan dengan menekankan hubungan antara perubahan biomarker neuropatologis dan perbaikan fungsi kognitif. Kondisi tersebut menunjukkan bahwa pengembangan agen neuroprotektif yang mampu memodulasi berbagai mekanisme patologis secara bersamaan menjadi salah satu kebutuhan penting dalam penelitian penyakit Alzheimer saat ini. Oleh karena itu, diperlukan suatu tinjauan literatur untuk mengintegrasikan bukti-bukti ilmiah yang tersedia mengenai potensi EGCG dalam memodulasi berbagai jalur patologis yang terlibat pada penyakit Alzheimer. Tinjauan ini diharapkan dapat memberikan pemahaman yang lebih komprehensif mengenai efektivitas serta mekanisme kerja EGCG sebagai kandidat agen neuroprotektif. Oleh karena itu, tinjauan literatur ini bertujuan untuk mensintesis dan menganalisis bukti ilmiah terkini mengenai efektivitas serta mekanisme neuroprotektif EGCG pada penyakit Alzheimer berdasarkan penelitian pada berbagai model hewan eksperimental.

2. METODE PENELITIAN

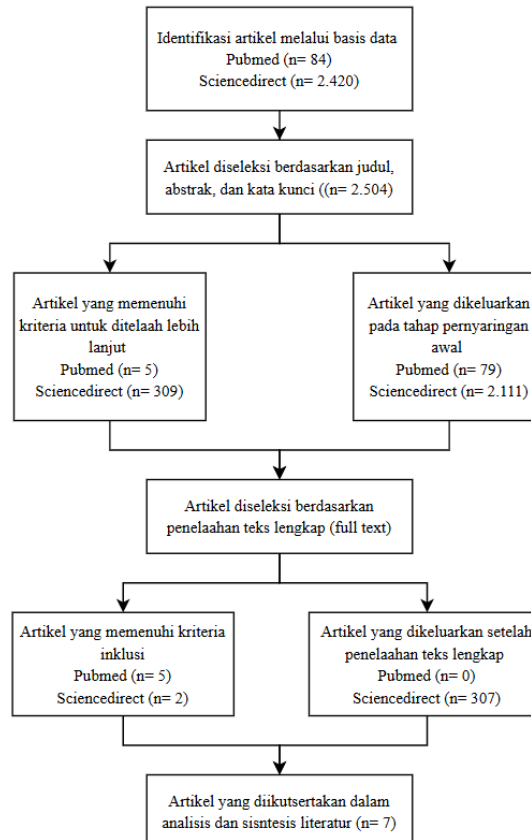
Penelitian ini menggunakan metode literature review yang dilakukan melalui pencarian dan seleksi artikel secara terstruktur pada beberapa basis data ilmiah. Permasalahan penelitian diformulasikan untuk

mengidentifikasi dan menganalisis bukti ilmiah mengenai potensi *Epigallocatechin Gallate* (EGCG) sebagai agen neuroprotektif pada penyakit Alzheimer, khususnya terkait pengaruhnya terhadap akumulasi β -amiloid, hiperfosforilasi protein tau, stres oksidatif, neuroinflamasi, fungsi sinaptik, dan fungsi kognitif pada model hewan penyakit Alzheimer.

Pencarian literatur dilakukan pada bulan juni 2026 menggunakan basis data pubmed, dan sciencedirect. Strategi pencarian menggunakan kombinasi kata kunci: "epigallocatechin-3-gallate" or egcg) and ("alzheimer disease" or "alzheimer's disease" or ad) and ("neuroprotection" or "neuroprotective" or "cognition" or "memory") and ("mice" or "mouse" or "rats" or "rat" or "animal mode").

Kriteria inklusi meliputi: (1) artikel penelitian asli (*original research*); (2) dipublikasikan dalam rentang 10 tahun terakhir (2016–2026); (3) tersedia dalam bentuk full text; (4) ditulis dalam Bahasa Inggris; (5) menggunakan model hewan penyakit Alzheimer; dan (6) mengevaluasi efek epigallocatechin-3-gallate (EGCG), baik sebagai intervensi tunggal maupun dalam kombinasi dengan senyawa lain, terhadap parameter patologi penyakit Alzheimer dan/atau fungsi kognitif. Kriteria eksklusi meliputi artikel review, editorial, prosiding konferensi, penelitian in vitro, penelitian pada model selain penyakit Alzheimer, serta artikel yang tidak melaporkan luaran terkait mekanisme neuroprotektif atau fungsi kognitif.

Proses seleksi artikel dilakukan melalui beberapa tahapan, yaitu identifikasi artikel pada basis data, penyaringan berdasarkan judul dan abstrak, penilaian kelayakan melalui penelaahan full text, dan penetapan artikel yang memenuhi kriteria untuk dianalisis lebih lanjut. Proses seleksi artikel dilakukan melalui tahapan identifikasi, penyaringan judul dan abstrak, serta penelaahan teks lengkap berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi yang telah ditetapkan. Artikel yang memenuhi kriteria kemudian dianalisis secara deskriptif dan disintesis secara naratif untuk mengidentifikasi mekanisme neuroprotektif EGCG serta pengaruhnya terhadap perbaikan fungsi kognitif pada model hewan penyakit Alzheimer.



Gambar 1. Proses Identifikasi dan Seleksio Artikel

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Karakteristik Studi dan Efek Neuroprotektif EGCG pada Model Hewan Penyakit Alzheimer

Penulis (Tahun)	Model hewan	Dosis EGCG	Durasi perlakuan	Outcome	Mekanisme Neuroprotektif
Guo et al., (2017)	Tikus SAMP8 (model sporadik Alzheimer)	5 dan 15 mg/kg/hari (oral)	8 minggu	Memperbaiki memori spasial dan memori kerja pada Y-maze dan Morris Water Maze	Menurunkan A β 1-42 dan BACE-1, menghambat hiperfosforilasi tau, meningkatkan synaptophysin dan PSD95 sehingga memperbaiki fungsi sinaptik
Ettheto et al., (2020)	Tikus transgenik APPswe/PS1dE9 yang diberi diet tinggi lemak	40 mg/kg/hari	$\pm$ 3 bulan	Memperbaiki fungsi kognitif, sensitivitas insulin, dan memori	Menurunkan produksi A β dan plak amiloid, meningkatkan ADAM10, menekan unfolded protein response (UPR), meningkatkan CREB dan marker sinaptik, serta mengurangi neuroinflamasi
Singh et al., (2018)	Tikus Wistar yang diinduksi AIC13 (model Alzheimer)	NanoEGCG 10 mg/kg/hari	30 hari setelah induksi AIC13 selama 60 hari	Memperbaiki performa Morris Water Maze, Open Field Test, dan Novel Object Recognition	Mengurangi deposisi β -amiloid dan neurofibrillary tangles, menurunkan stres oksidatif dan biomarker patologi Alzheimer
Babaei et al., (2025)	Tikus Wistar yang diinduksi Streptozotocin (STZ) intracerebroventrikular	25, 50, dan 100 mg/kg/hari	21 hari	Meningkatkan pembelajaran dan memori spasial	Menurunkan ekspresi APP dan meningkatkan ekspresi BDNF pada hipokampus
Bao et al., (2020)	Tikus transgenik APP/PS1	50 mg/kg/hari	4 bulan	Memperbaiki fungsi kognitif dan memori	Mengurangi deposisi plak A β , meningkatkan integritas dendrit dan protein sinaptik, menekan aktivasi mikroglia, menurunkan IL-1 β , meningkatkan IL-10 dan IL-13
(Nan et al., (2021)	Tikus Sprague-Dawley yang diinduksi A β 25-35 melalui injeksi bilateral ke area CA1 hipokampus	100, 250, dan 625 mg/kgBB/hari (oral/gavage)	8 minggu	Memperbaiki fungsi belajar dan memori yang ditunjukkan dengan penurunan escape latency dan peningkatan waktu tinggal pada target quadrant pada Morris Water Maze.	Menurunkan hiperfosforilasi tau (Tau-pSer396), menekan ekspresi dan aktivitas BACE1, menurunkan kadar A β 1-42, meningkatkan kadar asetilkolin (ACh), serta menurunkan aktivitas asetilkolinesterase (AChE), sehingga

Mori et al., (2019)	Tikus transgenik APP/PS1 (model cerebral amyloidosis/Alzheimer familial)	30 mg/kgBB/hari EGCG (oral); diberikan sendiri atau dikombinasikan dengan ferulic acid	3 bulan	Memperbaiki memori episodik, memori kerja, dan memori spasial pada Novel Object Recognition, Arm Y-maze, dan Radial Water Maze. Mengurangi deposisi plak amiloid serebral dan cerebral amyloid angiopathy.	memperbaiki fungsi kognitif. Meningkatkan jalur non-amiloidogenik melalui peningkatan ADAM10 (α -secretase), menurunkan BACE1 (β -secretase), mengurangi A β 1-40 dan A β 1-42, menekan neuroinflamasi, stres oksidatif, dan sinaptotoksitas.
---------------------	--	--	---------	--	--

Berdasarkan tujuh penelitian yang dianalisis, seluruh studi menunjukkan bahwa Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) memiliki efek neuroprotektif yang konsisten pada berbagai model hewan penyakit Alzheimer. Meskipun menggunakan model hewan, dosis, dan durasi perlakuan yang berbeda, seluruh penelitian melaporkan perbaikan fungsi kognitif yang disertai perubahan pada biomarker neuropatologis utama penyakit Alzheimer. Temuan ini menunjukkan bahwa EGCG tidak bekerja melalui satu target tunggal, melainkan memiliki mekanisme multitarget yang mampu memengaruhi berbagai jalur patogenesis Alzheimer secara simultan.

Sintesis temuan menunjukkan bahwa mekanisme yang paling konsisten ditemukan adalah efek anti-amiloidogenik. Hampir seluruh penelitian melaporkan penurunan produksi atau akumulasi β -amiloid (A β) setelah pemberian EGCG. Guo et al., (2017) menunjukkan bahwa EGCG menurunkan kadar A β 1-42 dan ekspresi β -site Amyloid precursor protein Cleaving Enzyme-1 (BACE1), yang merupakan enzim utama pembentukan peptida amiloid. Hasil tersebut diperkuat oleh Nan et al., (2021) yang menemukan penurunan ekspresi dan aktivitas BACE1 disertai penurunan kadar A β 1-42 pada hipokampus tikus yang diinduksi A β 25-35. Sementara itu, Etcheto et al., (2020) melaporkan bahwa EGCG tidak hanya menurunkan BACE1 tetapi juga meningkatkan ekspresi ADAM10 sebagai α -secretase yang berperan dalam jalur pemrosesan non-amiloidogenik *Amyloid Precursor Protein* (APP). Temuan ini menunjukkan bahwa EGCG tidak sekadar menghambat pembentukan A β , tetapi juga menggeser metabolisme APP menuju jalur yang lebih protektif. Dengan demikian, mekanisme anti-amiloidogenik merupakan mekanisme yang paling konsisten dalam mendasari efek neuroprotektif EGCG.

Konsistensi temuan pada berbagai model hewan menunjukkan bahwa modulasi metabolisme APP melalui peningkatan aktivitas ADAM10 dan penurunan aktivitas BACE1 merupakan mekanisme utama yang mendasari efek antiamiloid EGCG. Meskipun menggunakan model genetik, metabolik, toksik, maupun penuaan, seluruh penelitian menunjukkan pola respons yang serupa berupa penurunan akumulasi β -amiloid setelah pemberian EGCG. Temuan ini mengindikasikan bahwa efek neuroprotektif EGCG tidak bergantung pada jenis model penyakit Alzheimer, melainkan pada kemampuannya memodulasi jalur patologis yang menjadi karakteristik umum penyakit Alzheimer.

Secara keseluruhan, hasil sintesis menunjukkan bahwa modulasi metabolisme APP dan penurunan pembentukan β -amiloid merupakan peristiwa awal (*upstream event*) dalam mekanisme neuroprotektif EGCG. Perubahan tersebut selanjutnya diikuti oleh perbaikan berbagai proses patologis lain, termasuk hiperfosforilasi tau, neuroinflamasi, stres oksidatif, dan disfungsi sinaptik, yang secara kolektif berkontribusi terhadap peningkatan fungsi kognitif pada model hewan penyakit Alzheimer.

Walaupun modulasi metabolisme APP merupakan mekanisme awal yang paling dominan, patogenesis Alzheimer tidak hanya ditentukan oleh akumulasi β -amiloid. Progresivitas penyakit juga dipengaruhi oleh hiperfosforilasi protein tau, yang berkontribusi terhadap pembentukan *neurofibrillary tangles* dan kerusakan neuron. Oleh karena itu, kemampuan EGCG dalam memengaruhi jalur tau menjadi aspek penting yang perlu dianalisis. Guo et al., (2017) dan Nan et al., (2021) melaporkan penurunan hiperfosforilasi protein tau setelah pemberian EGCG, sedangkan Singh et al. 2018 menunjukkan berkurangnya pembentukan *neurofibrillary tangles* pada model Alzheimer yang diinduksi aluminium klorida. Menariknya, kemampuan EGCG untuk menargetkan baik patologi amiloid maupun

tau merupakan temuan yang penting karena kedua proses tersebut selama ini dianggap sebagai pendorong utama neurodegenerasi pada penyakit Alzheimer. Sebagian besar terapi Alzheimer yang telah dikembangkan umumnya hanya menargetkan salah satu jalur patologis, sedangkan EGCG menunjukkan potensi untuk memodulasi keduanya secara bersamaan.

Tidak semua penelitian mengevaluasi biomarker tau secara langsung. Sebagian besar studi lebih berfokus pada perubahan metabolisme amiloid, sehingga bukti mengenai efek EGCG terhadap hiperfosforilasi tau masih relatif lebih terbatas dibandingkan bukti antiamiloid. Oleh karena itu, meskipun hasil yang tersedia menunjukkan konsistensi, kekuatan evidens untuk mekanisme antitau masih lebih rendah dibandingkan mekanisme antiamiloid.

Hubungan antara perbaikan biomarker neuropatologis dan peningkatan fungsi kognitif juga terlihat cukup konsisten. Seluruh penelitian melaporkan perbaikan performa pada berbagai uji perilaku seperti *Morris Water Maze*, *Y-maze*, *Novel Object Recognition Test*, dan *Radial Arm Water Maze*. Meskipun parameter yang digunakan berbeda, seluruh studi menunjukkan peningkatan kemampuan belajar dan memori setelah perlakuan EGCG. Konsistensi perbaikan fungsi kognitif pada berbagai model hewan menunjukkan bahwa peningkatan fungsi belajar dan memori tidak bergantung pada satu mekanisme patologis tertentu, melainkan merupakan hasil modulasi berbagai proses neuropatologis yang saling berinteraksi. Perbaikan memori ditemukan baik pada model familial berbasis mutasi APP/PS1 maupun pada model sporadik, metabolik, dan toksik, yang menunjukkan bahwa EGCG mampu mempertahankan fungsi neuronal melalui mekanisme yang bekerja pada jalur patologis umum penyakit Alzheimer.

Temuan lain yang cukup menonjol adalah efek EGCG terhadap integritas sinaptik. Guo et al., (2017) melaporkan peningkatan ekspresi synaptophysin dan PSD95, sedangkan Bao et al., (2020) menemukan perbaikan struktur dendrit dan peningkatan berbagai protein sinaptik. Kehilangan sinaps diketahui memiliki korelasi yang lebih kuat dengan penurunan kognitif dibandingkan jumlah plak amiloid itu sendiri. Oleh karena itu, peningkatan plastisitas sinaptik yang diamati pada beberapa penelitian merupakan mekanisme yang secara langsung berkontribusi terhadap perbaikan fungsi memori. Temuan ini memperkuat hipotesis bahwa efek neuroprotektif EGCG tidak hanya bergantung pada pengurangan lesi neuropatologis, tetapi juga pada kemampuannya mempertahankan komunikasi antarneuron. Hal ini mengindikasikan bahwa manfaat EGCG tidak hanya berasal dari penekanan proses patologis, tetapi juga dari kemampuannya mempertahankan struktur dan fungsi jaringan saraf yang masih viabel. Dengan demikian, perbaikan integritas sinaptik dapat menjadi salah satu mekanisme yang secara langsung menjembatani perubahan biomarker neuropatologis dengan peningkatan performa kognitif yang diamati pada berbagai uji perilaku.

Di samping efek terhadap amiloid, tau, dan sinaps, sejumlah penelitian menunjukkan bahwa EGCG juga memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang signifikan. Bao et al., (2020) dan Ettcheto et al., (2020) melaporkan penurunan aktivasi mikroglia dan astrosit reaktif serta penurunan sitokin proinflamasi. Sementara itu, Nan et al., (2021) menunjukkan adanya perbaikan sistem antioksidan endogen dan penurunan stres oksidatif. Temuan tersebut sejalan dengan konsep patogenesis Alzheimer saat ini, yang memandang neuroinflamasi dan stres oksidatif tidak hanya sebagai konsekuensi deposisi amiloid, tetapi juga sebagai faktor yang turut mempercepat progresivitas penyakit. Efek antiinflamasi tersebut kemungkinan merupakan hasil interaksi antara penurunan deposisi β -amiloid dan aktivitas antioksidan EGCG, sehingga kedua mekanisme tersebut saling mendukung dalam menghasilkan efek neuroprotektif. Dengan demikian, modulasi amiloid dan inflamasi kemungkinan membentuk hubungan yang saling berkaitan dalam menghasilkan efek neuroprotektif EGCG.

Meskipun hasil yang diperoleh relatif konsisten, terdapat beberapa perbedaan yang perlu diperhatikan. Salah satunya adalah variasi model hewan yang digunakan. Tikus SAMP8 yang digunakan oleh Guo et al., (2017) merepresentasikan penuaan dan Alzheimer sporadik, sedangkan model APP/PS1 yang digunakan oleh Bao et al., (2020) dan Ettcheto et al., (2020) menggambarkan Alzheimer familial yang didominasi deposisi amiloid. Di sisi lain, model streptozotocin yang digunakan oleh Babaei et al., (2025) meniru gangguan metabolisme glukosa dan resistensi insulin di otak, sedangkan model A β 25-35 pada penelitian Nan et al., (2021) merepresentasikan toksisitas amiloid akut. Konsistensi efek neuroprotektif pada model hewan dengan karakteristik patologi yang berbeda menunjukkan bahwa

manfaat EGCG tidak terbatas pada satu tipe penyakit Alzheimer, tetapi berpotensi bekerja pada berbagai mekanisme patologi yang mendasari penyakit tersebut.

Variasi dosis dan durasi perlakuan juga menjadi aspek penting yang perlu dievaluasi secara kritis. Dosis EGCG yang digunakan pada studi-studi yang dianalisis sangat beragam, mulai dari 5 mg/kgBB/hari hingga 625 mg/kgBB/hari, dengan durasi perlakuan berkisar antara 21 hari hingga 4 bulan. Perbedaan tersebut kemungkinan dipengaruhi oleh variasi model hewan yang digunakan, tingkat keparahan patologi Alzheimer, rute pemberian, serta tujuan masing-masing penelitian. Sebagai contoh, model transgenik APP/PS1 umumnya memerlukan pemberian EGCG dalam jangka waktu yang lebih lama untuk mengevaluasi pengaruhnya terhadap pembentukan plak amiloid yang berkembang secara progresif, sedangkan model induksi akut seperti A β 25–35 atau AlCl $_3$ cenderung menggunakan durasi perlakuan yang lebih singkat karena kerusakan neuropatologis terjadi dalam waktu relatif cepat.

Selain itu, variasi dosis juga dapat dipengaruhi oleh karakteristik farmakokinetik EGCG yang memiliki bioavailabilitas oral relatif rendah dan kemampuan penetrasi ke sistem saraf pusat yang terbatas. Kondisi tersebut mendorong beberapa penelitian menggunakan dosis yang lebih tinggi atau memodifikasi formulasi, seperti penggunaan nanopartikel EGCG pada penelitian Singh et al. (2018), untuk meningkatkan stabilitas, absorpsi, dan distribusi EGCG ke jaringan otak. Oleh karena itu, perbedaan dosis antarpelelitian belum tentu mencerminkan perbedaan potensi farmakologis EGCG, tetapi juga merupakan konsekuensi dari perbedaan strategi untuk mencapai konsentrasi terapeutik di otak.

Menariknya, efektivitas EGCG tidak selalu meningkat seiring dengan peningkatan dosis. Babaei et al. (2025) melaporkan bahwa dosis menengah memberikan manfaat yang lebih besar dibandingkan dosis tertinggi. Temuan ini mengindikasikan adanya kemungkinan *therapeutic window*, yaitu rentang dosis optimal yang mampu menghasilkan efek neuroprotektif maksimal tanpa meningkatkan manfaat secara proporsional pada dosis yang lebih tinggi. Dengan demikian, efektivitas EGCG lebih ditentukan oleh tercapainya konsentrasi terapeutik pada jaringan target dibandingkan sekadar peningkatan besarnya dosis nominal yang diberikan, sehingga standarisasi dosis dan formulasi menjadi aspek penting yang perlu diperhatikan pada penelitian selanjutnya.

Dari perspektif metodologi, sebagian besar penelitian memiliki kekuatan berupa penggunaan kombinasi antara pengujian perilaku dan analisis molekuler. Pendekatan ini memungkinkan evaluasi yang lebih komprehensif mengenai hubungan antara perubahan biologis dan outcome fungsional, sehingga efek neuroprotektif EGCG tidak hanya dinilai berdasarkan perbaikan biomarker, tetapi juga melalui peningkatan fungsi belajar dan memori. Meskipun demikian, terdapat beberapa keterbatasan metodologis yang masih dijumpai pada sebagian besar studi. Ukuran sampel relatif kecil, sebagian besar penelitian hanya menggunakan hewan jantan, dan belum terdapat standarisasi mengenai dosis, durasi perlakuan, maupun metode induksi penyakit Alzheimer, sehingga membatasi perbandingan langsung antarpelelitian.

Selain itu, beberapa studi tidak menjelaskan secara rinci prosedur randomisasi kelompok maupun penerapan *blinding* pada pengujian perilaku, sehingga potensi bias seleksi dan bias pengamatan masih perlu dipertimbangkan. Tidak ada penelitian yang melaporkan *sample size* atau *power calculation* sebelum eksperimen, sehingga belum dapat dipastikan apakah jumlah hewan yang digunakan telah memadai untuk mendeteksi perbedaan biologis yang bermakna. Sebagian besar penelitian juga mengevaluasi luaran dalam periode yang relatif singkat, sehingga efektivitas, keamanan, dan keberlanjutan efek neuroprotektif EGCG dalam jangka panjang masih belum dapat disimpulkan secara pasti. Oleh karena itu, penelitian selanjutnya perlu menerapkan desain eksperimental yang lebih terstandarisasi dengan pelaporan metodologi yang lebih transparan agar validitas internal dan reproduktibilitas hasil dapat ditingkatkan.

Secara keseluruhan, bukti yang tersedia menunjukkan bahwa efektivitas neuroprotektif EGCG ditentukan oleh interaksi antara dosis yang optimal (*therapeutic window*) dan kemampuannya memodulasi berbagai jalur patologi penyakit Alzheimer. Peningkatan dosis tidak selalu menghasilkan efek yang lebih besar apabila konsentrasi terapeutik pada jaringan otak telah tercapai atau aktivitas biologis EGCG telah mencapai *plateau effect*. Setelah mencapai konsentrasi terapeutik yang memadai, EGCG memodulasi metabolisme APP sebagai peristiwa awal (*upstream event*), yang kemudian diikuti

oleh penurunan hiperfosforilasi tau, neuroinflamasi, stres oksidatif, serta perbaikan integritas sinaptik. Rangkaian mekanisme tersebut secara kolektif menghasilkan perbaikan fungsi belajar dan memori. Dengan demikian, efek neuroprotektif EGCG merupakan hasil modulasi berbagai jalur patologis yang saling berinteraksi, bukan akibat pengaruh terhadap satu target molekuler saja.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan hasil tinjauan literatur, EGCG menunjukkan potensi sebagai agen neuroprotektif pada berbagai model hewan penyakit Alzheimer melalui mekanisme multitarget. Hasil sintesis menunjukkan bahwa modulasi metabolisme APP dan penurunan pembentukan β -amiloid merupakan mekanisme awal (*upstream event*) yang secara konsisten mendasari efek neuroprotektif EGCG, kemudian diikuti oleh penurunan hiperfosforilasi protein tau, stres oksidatif, dan neuroinflamasi, serta perbaikan integritas sinaptik yang secara kolektif berkontribusi terhadap peningkatan fungsi belajar dan memori. Konsistensi temuan pada berbagai model hewan menunjukkan bahwa EGCG mampu memodulasi beberapa jalur patogenesis penyakit Alzheimer secara simultan, sehingga berpotensi menjadi kandidat terapi yang lebih komprehensif dibandingkan pendekatan yang hanya menargetkan satu mekanisme patologis. Meskipun demikian, bukti yang tersedia masih didominasi oleh penelitian pra-klinis dengan variasi model hewan, dosis, durasi perlakuan, dan metodologi penelitian, sehingga validitas translasi ke manusia masih memerlukan pembuktian lebih lanjut. Oleh karena itu, diperlukan penelitian pra-klinis yang lebih terstandarisasi serta uji klinis pada manusia untuk mengevaluasi keamanan, efektivitas, dosis optimal, dan potensi EGCG sebagai strategi pencegahan maupun terapi adjuvan pada penyakit Alzheimer.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, U., Kapoor, G., & Tonk, R. K. (2025). A Review on the Pathophysiology of Alzheimer's Disease. *Current Protein & Peptide Science*, 26. <https://doi.org/10.2174/0113892037416859250915091846>
- Alam, M., Gulzar, M., Akhtar, M. S., Rashid, S., Zulfareen, Tanuja, Shamsi, A., & Hassan, M. I. (2024). Epigallocatechin-3-gallate therapeutic potential in human diseases: molecular mechanisms and clinical studies. In *Molecular Biomedicine* (Vol. 5, Number 1). Springer Nature. <https://doi.org/10.1186/s43556-024-00240-9>
- Alzheimer Indonesia. (2023). *Statistik tentang Demensia*. Alzheimer Indonesia.
- Babaei, F. G., Saburi, E., Forouzanfar, F., Asgari, M., Keshavarzi, Z., & Hajali, V. (2025a). Effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on cognitive functioning and the expression of APP and BDNF in the hippocampus of rats with streptozotocin -induced Alzheimer-like disease. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 41. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.101930>
- Babaei, F. G., Saburi, E., Forouzanfar, F., Asgari, M., Keshavarzi, Z., & Hajali, V. (2025b). Effect of epigallocatechin-3-gallate (EGCG) on cognitive functioning and the expression of APP and BDNF in the hippocampus of rats with streptozotocin -induced Alzheimer-like disease. *Biochemistry and Biophysics Reports*, 41. <https://doi.org/10.1016/j.bbrep.2025.101930>
- Bao, J., Liu, W., Zhou, H. yan, Gui, Y. ran, Yang, Y. hua, Wu, M. juan, Xiao, Y. fan, Shang, J. ting, Long, G. feng, & Shu, X. ji. (2020). Epigallocatechin-3-gallate Alleviates Cognitive Deficits in APP/PS1 Mice. *Current Medical Science*, 40(1), 18–27. <https://doi.org/10.1007/s11596-020-2142-z>
- Chen, X., Drew, J., Berney, W., & Lei, W. (2021). Neuroprotective Natural Products for Alzheimer's Disease. *Cells*, 10(6), 1309. <https://doi.org/10.3390/cells10061309>
- Ettcheto, M., Cano, A., Manzone, P. R., Busquets, O., Verdaguer, E., Castro-Torres, R. D., García, M. L., Beas-Zarate, C., Olloquequi, J., Auladell, C., Folch, J., & Camins, A. (2020). Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Improves Cognitive Deficits Aggravated by an Obesogenic Diet Through Modulation of Unfolded Protein Response in APP^{swe}/PS1^{dE9} Mice. *Molecular Neurobiology*, 57(4), 1814–1827. <https://doi.org/10.1007/s12035-019-01849-6>

- Guo, Y., Zhao, Y., Nan, Y., Wang, X., Chen, Y., & Wang, S. (2017). (-)-Epigallocatechin-3-gallate ameliorates memory impairment and rescues the abnormal synaptic protein levels in the frontal cortex and hippocampus in a mouse model of Alzheimer's disease. *NeuroReport*, 28(10), 590–597. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000803>
- Huang, Q., Wu, W., Wen, Y., Lu, S., & Zhao, C. (2024). Potential therapeutic natural compounds for the treatment of Alzheimer's disease. *Phytomedicine*, 132, 155822. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2024.155822>
- Islam, M. R., Rauf, A., Akter, S., Akter, H., Al-Imran, M. I. K., Islam, S., Nessa, M., Shompa, C. J., Shuvo, M. N. R., Khan, I., Al Abdulmonem, W., Aljohani, A. S. M., Imran, M., & Iriti, M. (2025). Epigallocatechin 3-gallate-induced neuroprotection in neurodegenerative diseases: molecular mechanisms and clinical insights. *Molecular and Cellular Biochemistry*. <https://doi.org/10.1007/s11010-025-05211-4>
- Mori, T., Koyama, N., Tan, J., Segawa, T., Maeda, M., & Town, T. (2019). Combined treatment with the phenolics (-)-epigallocatechin-3-gallate and ferulic acid improves cognition and reduces Alzheimer-like pathology in mice. *Journal of Biological Chemistry*, 294(8), 2714–2731. <https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.004280>
- Nan, S., Wang, P., Zhang, Y., & Fan, J. (2021a). Epigallocatechin-3-Gallate Provides Protection Against Alzheimer's Disease-Induced Learning and Memory Impairments in Rats. *Drug Design, Development and Therapy*, Volume 15, 2013–2024. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S289473>
- Nan, S., Wang, P., Zhang, Y., & Fan, J. (2021b). Epigallocatechin-3-gallate provides protection against alzheimer's disease-induced learning and memory impairments in rats. *Drug Design, Development and Therapy*, 15, 2013–2024. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S289473>
- Payne, A., Nahashon, S., Taka, E., Adinew, G. M., & Soliman, K. F. A. (2022). Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG): New Therapeutic Perspectives for Neuroprotection, Aging, and Neuroinflammation for the Modern Age. *Biomolecules*, 12(3), 371. <https://doi.org/10.3390/biom12030371>
- Reiss, A. B., Gulkarov, S., Jacob, B., Srivastava, A., Pinkhasov, A., Gomolin, I. H., Stecker, M. M., Wisniewski, T., & De Leon, J. (2024). Mitochondria in Alzheimer's Disease Pathogenesis. *Life*, 14(2), 196. <https://doi.org/10.3390/life14020196>
- Rodríguez-Morató, J., Xicota, L., Fitó, M., Farré, M., Dierssen, M., & De la Torre, R. (2015). Potential Role of Olive Oil Phenolic Compounds in the Prevention of Neurodegenerative Diseases. *Molecules*, 20(3), 4655–4680. <https://doi.org/10.3390/molecules20034655>
- Singh, N. A., Bhardwaj, V., Ravi, C., Ramesh, N., Mandal, A. K. A., & Khan, Z. A. (2018). EGCG nanoparticles attenuate aluminum chloride induced neurobehavioral deficits, beta amyloid and tau pathology in a rat model of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 10(AUG). <https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00244>
- Valverde-Salazar, V., Ruiz-Gabarré, D., & García-Escudero, V. (2023). Alzheimer's Disease and Green Tea: Epigallocatechin-3-Gallate as a Modulator of Inflammation and Oxidative Stress. *Antioxidants*, 12(7), 1460. <https://doi.org/10.3390/antiox12071460>
- Zhang, N., Chai, S., & Wang, J. (2025). Assessing and projecting the global impacts of Alzheimer's disease. *Frontiers in Public Health*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2024.1453489>

Halaman Ini Dikosongkan