

Aktivitas Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia Sinensis L.*) Dalam Memperbaiki Kemampuan Motorik Mencit (*Mus Musculus*) Model Demensia

NUR MUTIA MAYANGSARI, SAPTO YULIANI*, WAHYU WIDYANINGSIH

Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

*Koresponden: e-mail: sapto.yuliani@pharm.uad.ac.id

ABSTRAK

Latar belakang: Demensia merupakan penyakit neurodegeneratif yang ditandai dengan gangguan kognitif dan memori. Gangguan kognitif mempengaruhi fungsi motorik sehingga menyebabkan abnormalitas gerak. Teh hijau mengandung katekin yang memiliki efek antioksidatif dan neuroprotektif yang berpotensi untuk perbaikan motorik.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis L.*) dalam memperbaiki kemampuan motorik mencit (*Mus musculus L.*) model demensia yang diinduksi trimetiltin (TMT).

Metode: Penelitian ini merupakan *pre-test and post-test control group design* menggunakan 30 ekor mencit jantan yang dibagi menjadi 6 kelompok perlakuan, yaitu: kontrol negatif (KN) yang diberi aquades per oral; kontrol sakit (KS) diberi aquades dan injeksi TMT intraperitoneal dosis 1,34 mg/KgBB; kontrol positif (KP) diberi sitikolin dosis 28 mg/KgBB p.o dan injeksi TMT i.p; dan kelompok ekstrak daun teh hijau dengan tingkatan dosis 90 mg/KgBB (E90), 270 mg/KgBB (E270), 540 mg/KgBB (E540) dan injeksi TMT i.p. Kemampuan motorik diukur dengan uji *rotarod* yang dilakukan pada hari ke-7, 14, 21, dan 28. Data durasi ketahanan mencit pada batang *rotarod* dianalisis statistik dengan uji *one-way ANOVA* dilanjutkan uji *Post-Hoc LSD*.

Hasil: Hasil penelitian menunjukkan bahwa injeksi TMT mampu menurunkan kemampuan motorik dengan menurunkan durasi ketahanan mencit pada batang *rotarod* yang berbeda bermakna dengan kontrol negatif. Pemberian ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis L.*) dosis 90, 270, dan 540 mg/KgBB mampu meningkatkan durasi bertahan mencit di *rotarod* yang tidak berbeda bermakna dengan kelompok kontrol positif sitikolin.

Kesimpulan: Berdasarkan hasil penelitian ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis L.*) mempunyai aktivitas untuk memperbaiki kemampuan motorik mencit model demensia.

Kata kunci: demensia, TMT, kemampuan motorik, ekstrak daun teh hijau, *rotarod*

PENDAHULUAN

Demensia merupakan istilah umum untuk beberapa penyakit yang sebagian besar bersifat progresif, mempengaruhi memori, kemampuan dan perilaku kognitif lainnya, yang secara signifikan mengganggu kemampuan seseorang dalam menjalankan aktivitas sehari-hari¹. Prevalensi kasus demensia di dunia pada tahun 2015 sebesar 50 juta penderita yang diproyeksikan akan meningkat hingga 82 juta penderita pada tahun 2030 dan terus mengalami peningkatan menjadi 152 juta

penderita pada tahun 2050².

Demensia disebabkan karena degenerasi sel saraf otak pada korteks hippocampus akibat peningkatan stres oksidatif³. Sistem pertahanan antioksidan dalam otak relatif sedikit dibandingkan organ lain, sehingga sel neuron otak rentan mengalami kerusakan oksidatif⁴. Stres oksidatif menginduksi kematian sel neuron dalam sistem limbik khususnya neuron-neuron berbentuk piramida dalam hippocampus sehingga menyebabkan gangguan fungsi memori dan kognitif⁵. Gangguan kognitif dapat mengurangi kontrol terhadap fungsi motorik yang menyebabkan defisit motorik berupa pola motorik yang tidak terkoordinasi karena terhambatnya transmisi perintah dalam domain kognitif⁶.

Salah satu senyawa yang digunakan sebagai induktor terjadinya demensia adalah trimetiltin (TMT)⁷. Trimetiltin bersifat neurotoksik yang menyebabkan degenerasi neuron pada sistem limbik dengan hipokampus sebagai target utama^{8,9}. Mekanisme neurotoksisitas TMT berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif, disfungsi mitokondria, dan neuroinflamasi¹⁰. TMT menyebabkan gejala neurotoksisitas sehingga sesuai untuk model neurodegeneratif dengan gangguan kognitif sehingga bermanfaat untuk studi penyakit demensia Alzheimer¹¹.

Studi epidemiologi terhadap manusia dan hewan menunjukkan bahwa mengonsumsi teh hijau berkorelasi terbalik dengan kejadian demensia, penyakit Alzheimer, dan penyakit Parkinson^{12,13}. Di Asia Tenggara, teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dibudidayakan sebagai bahan baku produksi obat tradisional (*herbal medicine*)¹⁴. Di Indonesia, kebiasaan minum teh telah menjadi tradisi dalam kehidupan masyarakat¹⁵. Manfaat teh hijau untuk kesehatan telah dipelajari secara ekstensif, termasuk efek antioksidan, anti kanker, anti inflamasi, dan anti neurodegeneratif^{16,17}.

Efek menguntungkan teh hijau (*Camellia sinensis* L.) berkaitan dengan katekin polifenol dan turunannya¹². Pada golongan fenol terdapat senyawa flavonoid berupa katekin¹⁸. Senyawa katekin teh hijau memiliki aktivitas antioksidan yang dapat mencegah kerusakan membran sel akibat radikal bebas dan senyawa oksigen reaktif¹⁵. Katekin teh hijau mempunyai efek neuroprotektif berupa anti stres oksidatif, anti inflamasi, antiapoptosis, dan penghambatan agregasi amyloid β , sehingga katekin teh dapat memperbaiki kerusakan saraf yang berpengaruh terhadap perbaikan aktivitas motorik¹⁹. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui aktivitas ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) dalam memperbaiki kemampuan motorik mencit (*Mus musculus*) model demensia.

METODE PENELITIAN

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan dalam penelitian ini meliputi timbangan analitik (Ohaus Scout SPX622), *blender* (Cosmos), botol maserasi, seperangkat alat *rotary evaporator* (Heidolph G3), *rotarod* (buatan lokal), *stopwatch*, dan seperangkat alat gelas.

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah daun teh hijau yang diperoleh dari CV Herbal Anugrah Alam, Yogyakarta, etanol 96%, aquades, TMT klorida (Sigma-Aldrich), larutan NaCl 0,9%, sitikolin, FeCl₃ 1%, standar katekin (Sigma-Aldrich).

Prosedur Penelitian

1. Pembuatan Ekstrak Daun Teh Hijau serta Identifikasi Kualitatif dan Kuantitatif Katekin

Dua ratus gram serbuk daun teh hijau dimaserasi menggunakan etanol 96% sebanyak 1,5 L dan diaduk hingga homogen. Campuran didiamkan selama 24 jam hingga mengendap. Setelah disaring filtrat kemudian diuapkan menggunakan *rotary evaporator* pada suhu 60°C dan disimpan pada

suhu 4°C sebelum digunakan²⁰. Selanjutnya identifikasi senyawa katekin dalam ekstrak daun teh hijau dilakukan dengan menambahkan larutan FeCl₃ 1% sebanyak 3 tetes pada 2 ml ekstrak daun teh hijau. Sampel dinyatakan positif mengandung senyawa katekin apabila terbentuk warna hijau keunguan atau kehitaman¹⁵. Kemudian identifikasi kuantitatif terhadap senyawa katekin dilakukan dengan penetapan kadar secara spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm¹⁵.

2. Perlakuan Hewan Uji

Perlakuan hewan uji sudah mendapat persetujuan etik dari Komite Etik Penelitian Universitas Ahmaad Dahlan Yogyakarta dengan nomor 012110077. Sebanyak 30 ekor mencit (*Mus musculus*) jantan berumur dewasa dengan berat badan 20-30 g diperoleh dari Lembaga Penelitian dan Pengujian Terpadu UGM. Setelah mencit diaklimatisasi selama 7 hari, mencit dibagi menjadi 6 kelompok sesuai dengan Tabel 1.

Tabel 1. Perlakuan Hewan Uji

| No. | Kelompok | TMT | Perlakuan |
|-----|--|---|--|
| 1 | Normal | - | Diberikan 0,5 ml aquades, per oral |
| 2 | TMT | Diinjeksi larutan TMT dalam NaCl 0,9%, ip, 0,1 ml | Diberikan 0,5 ml aquades, per oral |
| 3 | Sitikolin | Diinjeksi larutan TMT dalam NaCl 0,9%, ip, 0,1 ml | Diberikan larutan sitikolin dosis 28 mg/KgBB dalam CMC-Na, per oral, 0,5 ml |
| 4 | E90 (Kelompok Ekstrak daun teh hijau dosis 90mg/KgBB) | Diinjeksi larutan TMT dalam NaCl 0,9%, ip, 0,1 ml | Diberi larutan ekstrak daun teh hijau dosis 90mg/KgBB dalam aquades, per oral, 0,5 ml |
| 5 | E270 (Ekstrak daun teh hijau dosis 270mg/KgBB) | Diinjeksi larutan TMT dalam NaCl 0,9%, ip, 0,1 ml | Diberi larutan ekstrak daun teh hijau dosis 270mg/KgBB dalam aquades, per oral, 0,5 ml |
| 6 | E540 (Ekstrak daun teh hijau dosis 540mg/KgBB) | Diinjeksi larutan TMT dalam NaCl 0,9%, ip, 0,1 ml | Diberi larutan ekstrak daun teh hijau dosis 540mg/KgBB dalam aquades, per oral, 0,5 ml |

3. Uji rotarod

Pengujian kemampuan motorik dengan alat uji rotarod dilakukan pada hari ke 7, 14, 21, dan 28 selama perlakuan. Mencit sebelumnya diadaptasikan di atas *rotarod* selama 5 menit. Selanjutnya uji *rotarod* dilakukan dengan meletakkan hewan uji ke batang berputar di *rotarod* dengan kecepatan 10 rpm selama 5 menit. Durasi ketahanan mencit di atas batang *rotarod* dicatat.

Analisis Data

Data dianalisis statistik dengan *one way* ANOVA dilanjutkan uji *Post-Hoc* LSD dengan *software* statistik SPSS 26. Signifikansi hasil ditetapkan dengan $p < 0,05$.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. Identifikasi Kualitatif dan Kuantitatif Senyawa Katekin dalam Ekstrak Daun Teh Hijau

Hasil identifikasi menunjukkan bahwa sampel ekstrak membentuk warna hijau kehitaman yang sama dengan hasil standar katekin, sehingga sampel ekstrak dinyatakan positif mengandung senyawa katekin. Perubahan warna tersebut dihasilkan dari pembentukan kompleks antara gugus fenol (-OH) dari sampel dengan Fe^{3+} .

Hasil identifikasi kuantitatif terhadap senyawa katekin dilakukan menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis dan diukur pada panjang gelombang 200-400 nm dan didapatkan kadar katekin dalam ekstrak daun teh hijau sebesar 66,53%.

B. Hasil Uji Rotarod

Uji *rotarod* berfungsi untuk menilai koordinasi motorik dan keseimbangan²¹. Pengujian dengan *rotarod* mampu mendeteksi gangguan motorik melalui disfungsi serebelum²². Gangguan motorik pada batang *rotarod* disebabkan karena adanya gangguan koordinasi dan keseimbangan²¹. Hasil uji rotarod pada hari 7, 14, 21, dan 28 ditunjukkan Tabel II.

Tabel II. Rerata±SD durasi ketahanan mencit pada batang rotarod pada hari ke-7, 14, 21, dan 28

| Hari | Rata-rata durasi ketahanan mencit pada batang <i>rotarod</i> (detik) | | | | | |
|------|--|------------------------|------------------------|-----------------------|------------------------|-----------------------|
| | Normal | TMT | Sitikolin | E90 | E270 | E540 |
| 7 | 203±27,7 ^a | 221±17,4 ^{ac} | 259±15,6 ^{bc} | 186±12,3 ^a | 262±21,2 ^{bc} | 287±6,6 ^b |
| 14 | 189±5,6 ^a | 140±8,9 ^b | 189±20,7 ^a | 181±10,5 ^a | 186±7,8 ^a | 187±9,6 ^a |
| 21 | 201±8,2 ^a | 137±14,6 ^b | 188±18,9 ^a | 182±12,6 ^a | 188±8,3 ^a | 190±11,7 ^a |
| 28 | 202±26,1 ^a | 131±2,6 ^b | 188±7,6 ^a | 189±7,5 ^a | 188±10,7 ^a | 196±6,1 ^a |

Keterangan: Pada baris yang sama huruf superskrips yang berbeda menyatakan berbeda signifikan ($p < 0,05$); KN (Kontrol Negatif); KS (Kontrol Positif); E90 (Ekstrak daun teh hijau dosis 90 mg/KgBB); E270 (Ekstrak daun teh hijau dosis 270 mg/KgBB); E540 (Ekstrak daun teh hijau dosis 540 mg/KgBB))

Berdasarkan hasil penelitian menunjukkan bahwa pada hari ke-7 durasi waktu bertahan mencit kelompok TMT tidak berbeda signifikan dengan kelompok normal ($p > 0,05$). Namun, pada hari 14, 21, dan 28, kelompok TMT menunjukkan durasi ketahanan mencit yang lebih cepat dibandingkan dengan kelompok normal ($p < 0,05$). Pengamatan klinis terhadap kelompok yang diinduksi TMT menunjukkan gejala toksisitas TMT yakni tremor dan ataksia. Intoksikasi TMT pada rodensia memiliki karakteristik klinis berupa hipereaktivitas dan hilangnya koordinasi disertai tremor yang menunjukkan keterlibatan fungsional utama dari pusat motorik²³. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian bahwa semakin lama waktu akibat efek toksik TMT menyebabkan mencit sering terjatuh karena kekuatan cengkeraman yang melemah. Hal tersebut sejalan dengan hasil penelitian bahwa semakin lama waktu akibat efek toksik TMT menyebabkan mencit sering terjatuh karena

kekuatan cengkeraman yang melemah. Hal tersebut membuktikan bahwa injeksi TMT dosis 1,34 mg/KgBB menurunkan aktivitas motorik mencit pada batang *rotarod*. TMT menyebabkan nekrosis neuron hippocampus pada hari ke-14 setelah injeksi²⁴. Neuron-neuron pada hippocampus berperan penting dalam fungsi motorik dan proses fisiologis yang berhubungan dengan perilaku, sehingga terjadinya gangguan pada neuron hipokampus mampu menyebabkan perubahan fungsi motorik yang berpengaruh terhadap penurunan fungsi motorik^{25,26}. Penurunan kemampuan motorik muncul sebagai salah satu domain motorik yang paling kuat terkait dengan kejadian demensia²⁷. Gangguan motorik telah diusulkan sebagai biomarker klinis potensial untuk membantu memprediksi sindrom demensia²⁸.

Hasil uji rotarod pada hari ke-7 menunjukkan bahwa kelompok ekstrak dosis 270 dan 540 mg/KgBB memiliki rata-rata durasi ketahanan mencit yang lebih besar dan berbeda bermakna dibandingkan kelompok TMT. Pemberian ekstrak telah dilakukan 7 hari sebelum injeksi TMT yang bertujuan agar hewan uji memiliki kadar zat aktif ekstrak dalam darah yang diharapkan mampu memberikan perlindungan (proteksi) terhadap neuron sebelum terpapar toksisitas TMT²⁹. Sedangkan kelompok ekstrak dosis 90 mg/KgBB yang diberikan selama 7 hari belum mampu memberikan efek perlindungan terhadap neuron sehingga menghasilkan rata-rata durasi yang tidak berbeda bermakna dengan kelompok TMT.

Data hasil rata-rata durasi ketahanan mencit setelah diinjeksi TMT pada hari ke-14, 21, dan 28 menunjukkan bahwa kelompok yang diberi ekstrak daun teh hijau tidak mengalami penurunan motorik yang signifikan dibandingkan dengan kelompok TMT. Ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) menyebabkan kemampuan motorik mencit berangsur membaik yang ditandai dengan peningkatan rata-rata durasi ketahanan mencit pada batang *rotarod*.

Mekanisme neuroprotektif teh hijau (*Camellia sinensis* L.) berhubungan dengan penghambatan asetil kolinesterase, yang dapat meningkatkan kognisi dalam kondisi yang berkaitan dengan defisit kolinergik (misalnya pada Alzheimer), menginduksi sintesis protein spesifik di neuron yang dapat memiliki efek langsung pada fungsi kognitif, meningkatkan efisiensi koneksi saraf dan morfologi dendrit³⁰. Teh hijau memberikan proteksi terhadap defisit neuromotor dan kerusakan oksidatif serta berperan menjadi promotor pelindung saraf, sehingga berpotensi sebagai neuroprotektor²¹. Teh hijau efektif memberikan perlindungan terhadap defisit neurologis, defisit motorik, defisit keseimbangan, defisit fungsi neuromotor umum, dan berkontribusi untuk menghindari peningkatan peroksidasi lipid. Penelitian menunjukkan bahwa efek menguntungkan teh hijau (*Camellia sinensis* L.) berkaitan dengan katekin polifenol dan turunannya¹².

Polifenol teh hijau (*Camellia sinensis* L.) berupa katekin mampu mengurangi peroksidasi lipid dengan membatasi masuknya oksidan ke dalam bilayer dan menghambat produksi oksidasi lipid dalam matriks membran hidrofobik. Senyawa tersebut memiliki kemampuan untuk berinteraksi dengan membran lipid melalui gugus polarnya sehingga dapat melindungi membran lipid dari oksidasi³⁰. Katekin teh hijau mampu menekan peroksidasi lipid dengan mengerahkan aktivitas antioksidannya melalui struktur pengkelat ion logam (logam besi (Fe^{2+}) dan tembaga (Cu^{2+}), dan mencegah pembentukan radikal hidroksil³¹. Katekin memiliki sifat *scavenger* yang dapat menurunkan konsentrasi radikal hidroksil dan radikal bebas lipid, sehingga menghentikan inisiasi dan perluasan peroksidasi lipid³⁰.

Hasil uji statistik secara keseluruhan menunjukkan bahwa kelompok kontrol positif (KP) yang diberi perlakuan berupa sitikolin memiliki rata-rata durasi ketahanan waktu di atas *rotarod* yang tidak berbeda signifikan ($p > 0,05$) dengan kelompok ekstrak (E90, E270, dan E540). Hal tersebut membuktikan bahwa ekstrak daun teh hijau dosis 90 mg/KgBB, 270 mg/KgBB, dan E540 mg/KgBB mempunyai aktivitas yang sama dengan sitikolin. Dalam penelitian ini, pemberian sitikolin mampu memperbaiki kemampuan motorik mencit yang diinduksi TMT dengan meningkatkan waktu bertahan mencit di atas *rotarod*.

Sitikolin atau *cytidine-5'-diphosphocholine* (CDP-*choline*) merupakan agen neuroprotektif potensial dalam pengobatan penyakit serebrovaskular³². Penelitian membuktikan bahwa sitikolin menunjukkan sifat neuroprotektif baik pada hewan maupun manusia^{33,34}. Studi menunjukkan bahwa sitikolin meningkatkan kinerja motorik dan koordinasi³³. Penelitian membuktikan bahwa konsumsi sitikolin mampu meningkatkan kemampuan motorik secara signifikan melalui mekanisme meningkatkan sintesis fosfatidilkolin sebagai komponen utama dalam perbaikan membran sel saraf, penghambatan kerusakan sel saraf otak dengan menurunkan radikal bebas, penghambatan pelepasan asam lemak bebas dan glutamat, serta meningkatkan pertumbuhan sinaptik dan neuroplastisitas³⁵. Sitikolin melindungi kerusakan saraf dengan meningkatkan produksi asetilkolin yang dapat menghambat proses pemecahan membran sel neuron, dan memperbaiki membran neuron dengan mendonorkan kolin. Sitikolin mampu memodulasi pelepasan neurotransmitter asetilkolin untuk memperbaiki fungsi motorik³⁶.

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang dilakukan, dapat disimpulkan bahwa ekstrak daun teh hijau (*Camellia sinensis* L.) mempunyai aktivitas untuk memperbaiki kemampuan motorik mencit model demensia.

DAFTAR PUSTAKA

1. DiPiro JT, Yee GC, Posey LM, Haines ST, Nolin TD, Ellingrod V. *Pharmacotherapy A Pathophysiologic Approach Eleventh Edition*. 2020.
2. World Health Organization. *Towards a dementia plan: a WHO guide* [Internet]. World Health Organization. 2018. 71 p. Available from: <http://www.who.int/iris/handle/10665/272642>
3. Hou WC, Lin RD, Chen CT, Lee MH. Monoamine oxidase B (MAO-B) inhibition by active principles from *Uncaria rhynchophylla*. *J Ethnopharmacol*. 2005;100(1-2):216-20.
4. Raz L, Knoefel J, Bhaskar K. The neuropathology and cerebrovascular mechanisms of dementia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):172-86.
5. Gould E, Tanapat P, McEwen BS, Flügge G, Fuchs E. Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Sci Ment Heal Stress Brain*. 2013;9(March):106-9.
6. Albers MW, Gilmore GC, Kaye J, Murphy C, Wingfield A, Bennett DA, et al. At the interface of sensory and motor dysfunctions and Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*. 2015;11(1):70-98.
7. Rahadiani D. Efek neurotoksika trimethyltin, skopolamin, dan kombinasi d-galaktosa-aluminium klorida terhadap memori spasial dan kadar enzim antioksidan hippocampus pada tikus wistar [tesis]. Repos UGM. 2018;
8. Whittington DL, Woodruff ML, Baisden RH. The time-course of trimethyltin-induced fiber and terminal degeneration in hippocampus. *Neurotoxicol Teratol*. 1989;11(1):21-33.
9. Furukawa S, Hattori N, Ohta S, Sakamoto T, Mishima S. Royal jelly facilitates restoration of the cognitive ability in trimethyltin-intoxicated mice. *Evidence-based Complement Altem Med*. 2011;2011.
10. Geloso MC, Corvino V, Michetti F. Trimethyltin-induced hippocampal degeneration as a tool

- to investigate neurodegenerative processes. *Neurochem Int* [Internet]. 2011;58(7):729–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2011.03.009>
11. Kassed CA, Butler TL, Navidomskis MT, Gordon MN, Morgan D, Pennypacker KR. Mice expressing human mutant presenilin-1 exhibit decreased activation of NF- κ B p50 in hippocampal neurons after injury. *Mol Brain Res*. 2003;110(1):152–7.
 12. Mandel SA, Amit T, Kalfon L, Reznichenko L, Weinreb O, Youdim MBH. Cell signaling pathways and iron chelation in the neurorestorative activity of green tea polyphenols: Special reference to epigallocatechin gallate (EGCG). *J Alzheimer's Dis*. 2008;15(2):211–22.
 13. Ramadhan PA, Narwanto MI, Sofiana KD, Kedokteran F, Jember U. Efek Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis*) terhadap Memori Kerja Spasial Tikus Wistar (*Rattus norvegicus*) Remaja yang Diinduksi Etanol (Effects of Green Tea (*Camellia sinensis*) Extract on Spatial Working Memory of Ethanol-Induced Adolescent Wistar . 2014;2(1):9–13.
 14. Teh P, Camelia H, Reza A, Soeprbowati TR, Nanik HS, Teh P, et al. (MSG) Reza Anindita *, Tri Retnaningsih Soeprbowati *, dan Nanik Heru Suprapti * Monosodium glutamat transmisi impuls syaraf untuk mendukung fungsi koordinasi dan regulasi , namun yang banyak digunakan oleh manusia sebagai penyedap rasa pada makanan . . 2011;15–23.
 15. Nur S, Rumpak G, Mubarak F, Megawati, Aisyah AN, Marwati, et al. SEDUHAN DAN EKTRAK ETANOL PRODUK TEH HIJAU (*Camelia sinensis* L) KOMERSIAL SECARA SPEKTROFOTOMETRI UV-VISIBLE. 2020;24(1):1–4.
 16. Gumay AR, Bakri S, Utomo AW. The Effect of Green Tea Leaf Extract on Spatial Memory Function and Superoxyde Dismutase Enzyme Activity in Mice with D-galactose Induced Dementia. *Sains Med*. 2017;8(1):8.
 17. Diseases N, Pervin M, Unno K, Ohishi T, Tanabe H, Miyoshi N. Beneficial Effects of Green Tea Catechins on. 2018;1–17.
 18. Balittri JT. Kandungan Senyawa Kimia Pada Daun Teh (*Camellia sinensis*). *War Penelit dan Pengemb Tanam Ind*. 2013;19(3):12–6.
 19. Kakutani S, Watanabe H, Murayama N. Green tea intake and risks for dementia, Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and cognitive impairment: A systematic review. *Nutrients*. 2019;11(5).
 20. Majid F. Pengaruh Ekstrak Daun Teh Hijau (*Camellia sinensis*) Terhadap Viabilitas Spermatozoa Mencit Jantan (*Mus musculus* L) yang Diberi Paparan Asap Rokok. 2018;
 21. Sosa PM, De Souza MA, Mello-Carpes PB. Green Tea and Red Tea from *Camellia sinensis* Partially Prevented the Motor Deficits and Striatal Oxidative Damage Induced by Hemorrhagic Stroke in Rats. *Neural Plast*. 2018;2018.
 22. Shiotsuki H, Yoshimi K, Shimo Y, Funayama M, Takamatsu Y, Ikeda K, et al. A rotarod test for evaluation of motor skill learning. *J Neurosci Methods* [Internet]. 2010;189(2):180–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jneumeth.2010.03.026>
 23. Brown AW, Aldridge WN, Street BW, Verschoyle RD. The behavioral and neuropathologic sequelae of intoxication by trimethyltin compounds in the rat. *Am J Pathol*. 1979;97(1):59–81.
 24. Kristianingrum YP, Widyarini S, Kurniasih B, Sutrisno CR, Tabbu S, Veteriner S. Gambaran Histopatologi Otak Tikus Akibat Injeksi Trimetyltin sebagai Model Penyakit Alzheimer Histopathology Changes of the Rat Brain due to Trimethyltin Injection as Alzheimer's Disease Model. 2016;34(1):84–91.
 25. Sunarno, Manalu W, Nastiti K, Agungpriyono DR. PENGOPTIMALAN KINERJA MOTORIK

- PADA PENUAAN FISIOLOGIS DAN PENUAAN AKIBAT STRES OKSIDATIF DENGAN ALANIN-GLUTAMIN DIPEPTIDA DAN HUBUNGANNYA DENGAN PERBAIKAN FUNGSI HIPOKAMPUS. *J Kedokt Hewan*. 2012;6(1):56–60.
26. van den Munckhof P, Luk KC, Ste-Marie L, Montgomery J, Blanchet PJ, Sadikot AF, et al. Pitx3 is required for motor activity and for survival of a subset of midbrain dopaminergic neurons. *Development*. 2003;130(11):2535–42.
 27. Koini M, Duering M, Gesierich BG, Rombouts SARB, Ropele S, Wagner F, et al. Grey-matter network disintegration as predictor of cognitive and motor function with aging. *Brain Struct Funct* [Internet]. 2018;223(5):2475–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00429-018-1642-0>
 28. Kueper JK, Speechley M, Lingum NR, Montero-Odasso M. Motor function and incident dementia: A systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2017;46(5):729–38.
 29. Yuliani S. EFEK EKSTRAK RIMPANG KUNYIT (*Curcuma longa* Linn) TERSTANDAR KURKUMIN PADA TIKUS MODEL DEMENSIA YANG DIINDUKSI TRIMETILTIN. 2016.
 30. Arab H, Mahjoub S, Hajian-Tilaki K, Moghadasi M. The effect of green tea consumption on oxidative stress markers and cognitive function in patients with Alzheimer's disease: A prospective intervention study. *Casp J Intern Med*. 2016;7(3):188–94.
 31. Choi DY, Lee YJ, Hong JT, Lee HJ. Antioxidant properties of natural polyphenols and their therapeutic potentials for Alzheimer's disease. *Brain Res Bull* [Internet]. 2012;87(2–3):144–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2011.11.014>
 32. Cohen RA, Browndyke JN, Moser DJ, Paul RH, Gordon N, Sweet L. Long-term citicoline (cytidine diphosphate choline) use in patients with vascular dementia: Neuroimaging and neuropsychological outcomes. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(3):199–204.
 33. Secades JJ, Frontera G. CDP-choline: pharmacological and clinical review. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1995;(17):1–54.
 34. Fioravanti M, Yanagi M. Cytidinediphosphocholine (CDP-choline) for cognitive and behavioural disturbances associated with chronic cerebral disorders in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(2).
 35. Dza'wan Maula Iwanatud Diana, Laily Irfana, Levani Y, Uning Marlina. the Effect of Citicolin in Motoric Improvement of Acute Ischemic Stroke Patients in Siti Khodijah Sepanjang Hospital. *Med Heal Sci J*. 2020;4(2):76–82.
 36. Martynov MY, Gusev EI. Current knowledge on the neuroprotective and neuroregenerative properties of citicoline in acute ischemic stroke. *J Exp Pharmacol*. 2015;7:17–28.