

**PENGARUH EKSTRAK MASERASI TEH HIJAU TERHADAP APOPTOSIS SEL GRANULOSA FOLIKEL OVARIUM PADA RATTUS NORVEGICUS YANG DIPAJAN MSG**

**Endah Wijayanti<sup>1)</sup>, Tatit Nurseta<sup>2)</sup>, Eviana Norahmawati<sup>3)</sup>**

<sup>1)</sup> Jurusan Kebidanan, Politeknik Kesehatan Kemenkes Kaltim Jl. Sorong No. 9 Balikpapan

<sup>2)</sup> Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUD. Saiful Anwar, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijayan Malang, Jawa Timur, Indonesia

<sup>3)</sup> Laboratorium Patologi Anatomi RSUD. Saiful Anwar, Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Jawa Timur, Indonesia

Email : shaziadelisha@gmail.com

**Abstract**

Monosodium glutamate is one of the additives used a food flavoring and is widely known by society. The consumption of MSG in large quantities leads to the lesions of the hypothalamus nucleus, leading to some changes in the reproductive system. The aim of this study is to find out the influence of green tea extract against Apoptosis cells Granulosa ovarian follicle *Rattus norvegicus* Dipajan MSG. The research method of using a true experimental research approach post test only control group Design. The sample used was a female white rat (*Rattus norvegicus*) the number of 25 tails divided into 5 groups. Exposure of monosodium glutamate administered at a dose of 0.7 mg/grBB per oral and green tea extract a variety of doses administered 2 hours thereafter during 30 days after the rats were obtained in the Proestrus phase. Apoptosis examination uses In Situ Cell Death Detection Kit, POD catalog number 11684817910 of Roche brand with Tunnel method. Data were analyzed using the One Way ANOVA test. Results showed that the lowest average apoptosis rate was seen in the MSG Administration treatment group and green tea extract dose 1.4 mg/tail/day ( $18,686 \pm 2,247$ ) but increased again on the group's MSG administration treatment and green tea extract dose 2.8 mg/tail/day ( $23,752 \pm 3,206$ ). So the administration of green tea extract of varying doses can decrease apoptosis in the *Rattus norvegicus* that is Dipajan MSG.

**Keywords:** *green tea extract, monosodium glutamat, Apoptosis*

**Abstrak**

Monosodium glutamat, merupakan salah satu zat aditif yang digunakan sebagai penyedap makanan dan dikenal secara luas oleh masyarakat. Konsumsi MSG dalam jumlah besar menyebabkan lesi bagian nucleus arkuata hipotalamus sehingga menimbulkan beberapa perubahan pada sistem reproduksi. Tujuan dalam penelitian ini untuk mengetahui pengaruh ekstrak teh hijau terhadap Apoptosis Sel Granulosa Folikel Ovarium *Rattus norvegicus* yang dipajan MSG. Metode Penelitian menggunakan penelitian *true eksperimental* pendekatan *post test only control group design*. Sampel yang digunakan adalah tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) sejumlah 25 ekor yang terbagi menjadi 5 kelompok. Paparan monosodium glutamat diberikan dengan dosis 0,7 mg/grBB per oral dan ekstrak teh hijau berbagai dosis diberikan 2 jam setelahnya selama 30 hari setelah didapatkan tikus berada pada fase proestrus. Pemeriksaan Apoptosis menggunakan In Situ Cell Death Detection Kit, POD nomor katalog 11684817910 merk Roche dengan metode Tunel. Data dianalisis menggunakan uji *One Way Anova*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa Nilai rerata apoptosis terendah tampak pada kelompok perlakuan pemberian MSG dan ekstrak teh hijau dosis 1,4 mg/ekor/hari ( $18.686 \pm 2.247$ ) namun meningkat lagi pada kelompok perlakuan pemberian MSG dan ekstrak teh hijau dosis 2,8 mg/ekor/hari ( $23.752 \pm 3.206$ ). Sehingga pemberian ekstrak teh hijau berbagai dosis dapat menurunkan apoptosis pada *Rattus norvegicus* yang dipajan MSG

**Kata Kunci :** ekstrak teh hijau, monosodium glutamat, dan Apoptosis

## PENDAHULUAN

Monosodium glutamat, merupakan salah satu zat aditif yang digunakan sebagai penyedap makanan dan dikenal secara luas oleh masyarakat. Mengonsumsi MSG yang berlebihan akan menyebabkan lesi bagian nucleus arkuata hipotalamus jumlah glutamat dalam plasma darah meningkat sehingga terjadi over aktivasi reseptor glutamat yang memicu terjadinya stres oksidatif (Zulfi et al., 2013 ). Salah satu penyedap makanan yang telah dikenal oleh masyarakat adalah garam monosodium glutamat (MSG) dalam berbagai macam merek dagang (Carbera et al, 2006).

MSG dapat menyebabkan nekrosis pada *neuron hipotalamus* dan *nukleus arkuata hipotalamus*, kemandulan pada jantan dan betina, berkurangnya berat hipofisis anterior, adrenal, tiroid, uterus, ovarium, dan testis, kerusakan fungsi reproduksi, dan berkurangnya jumlah anak.

Pemberian MSG 4 mg/grBB dapat menyebabkan keadaan stres oksidatif yang menimbulkan senyawa oksigen reaktif (ROS). Stres oksidatif tersebut akan menyerang seluruh area tubuh yang memiliki reseptor glutamat seperti pada hipotalamus dan menimbulkan beberapa

perubahan pada sistem reproduksi termasuk ovarium yaitu kerusakan struktur histologis ovarium, terlepasnya sel-sel granulosa dari lamina basal, terdapat banyak celah di antara sel-sel granulosa, terlepasnya sel-sel folikel dan masuk ke antrum, rusaknya jaringan teka dan sel telur berdegenerasi termasuk perkembangan folikel di dalam ovarium. . Adanya penurunan yang signifikan dari jumlah folikel primordial, primer, sekunder dan tersier dengan tidak adanya korpus luteum tetapi jumlah folikel atresia meningkat secara signifikan.

Untuk meminimalisir dampak negatif tersebut diperlukan antioksidan. Jika jumlah antioksidan endogen tidak mencukupi maka diperlukan antioksidan eksogen, salah satunya teh hijau. Teh hijau dikenal dengan aktivitas antioksidan dan kemampuan untuk *menghambat Reactive Oxygen Species (ROS)* dan hidroksil, peroksil dan anion superoksida radikal karena adanya katekin (Sayuti & Yesrina, 2015).

Polifenol dapat menghambat *ion logam chelate* seperti besi dan tembaga yang menyebabkan radikal hidroksil, menghambat reduksi transkripsi faktor sensitif dan enzim pro-oksidan, seperti *nitrat oksida sintase (iNOS)*,

*siklooksigenase 2 (COX-2)*, *lipoxigenase 2 (LOX-2)* dan *xantin oksidase* dan lebih merangsang enzim antioksidan, seperti *glutathione S-transferase* dan *superoksida dismutase* (Kumar et al., 2015).

Pemberian teh hijau dengan dosis 14 mg/liter secara oral memiliki beberapa efek menguntungkan terhadap toksisitas kadmium klorida pada hormon gonadotropin dan penggunaannya dianjurkan untuk mengurangi toksisitas kadmium klorida (Megawati., 2008).

Pemberian katekin pada dosis yang berbeda dapat menurunkan peroksidasi lipid, mengatur pembentukan ROS dengan cara menghambat enzim-enzim prooksidan, serta menginduksi enzim-enzim antioksidan seperti SOD, CAT, GPX. Meningkatnya aktivitas SOD memberikan perlindungan pada oosit terhadap kerusakan oksidatif yang dapat menekan dan menghambat apoptosis. polifenol yang terdapat dalam teh hijau juga mampu meningkatkan aktivitas Superoksida Dismutase (SOD) sebagai antioksidan endogen yang mampu melindungi kerusakan organ melalui mekanisme antioksidan, antiinflamasi dan antiapoptosis (Eweka & Om'Iniabohs., 2011). Berdasarkan kajian diatas, penelitian ini bertujuan

untuk mengetahui pengaruh ekstrak teh hijau terhadap Apoptosis Sel Granulosa Folikel Ovarium *Rattus norvegicus* yang dipajan MSG

## **METODE PENELITIAN**

Penelitian ini merupakan penelitian *true eksperimental* dengan menggunakan pendekatan *post test only control group design* yang dikerjakan dilaboratorium dengan *in vivo*. Sampel yang digunakan adalah tikus putih betina (*Rattus norvegicus*) sejumlah 25 ekor yang terbagi menjadi 5 kelompok. Variabel penelitian yang diamati meliputi variabel independen yakni ekstrak teh hijau (*Camellia sinensis*) berbagai dosis, sedangkan variabel dependen adalah kadar sod dan apoptosis

### **Prosedur Pemaparan MSG**

Pemaparan monosodium glutamat pada hewan coba menggunakan monosodium glutamat murni (*L-glutamic acid monosodium salt hydrate 99%*) Merk *Sigma Aldrich* berbentuk serbuk yang dilarutkan dengan aquades sebanyak 1 ml dengan dosis 0,7 mg/grBB dan diberikan kepada tikus per sonde secara oral selama 30 hari (Megawati, 2005)

### **Prosedur Pemberian Ekstrak Teh Hijau**

Daun teh kering yang diperoleh dari Perkebunan Teh Tambi Wonosobo, Jawa Tengah. Diproses dengan metode maserasi dengan pelarut ethanol 96% di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Ekstrak maserasi teh hijau diberikan dengan menghitung sesuai dosis yang ditentukan, selanjutnya diencerkan dengan menggunakan aquades sebanyak 1 ml. larutan ekstrak teh hijau yang sudah terbentuk diambil menggunakan spuit 1 ml kemudian diberikan secara oral menggunakan sonde selama 30 hari. Ekstrak maserasi teh hijau diberikan 2 jam setelah pemberian MSG.

#### **Pemeriksaan Apusan Vagina**

Apusan vagina bertujuan untuk menentukan siklus estrus pada tikus. Apusan vagina dilakukan sebelum pembedahan dengan tujuan untuk menentukan fase proestrus tikus.

#### **Prosedur Pengambilan Sampel**

Pembedahan dilakukan 30 hari setelah perlakuan.

#### **Pengukuran Apoptosis**

Pemeriksaan Apoptosis menggunakan In Situ Cell Death Detection Kit, POD nomor katalog 11684817910 merk Roche dengan metode Tunel.

#### **Ethical Clearence**

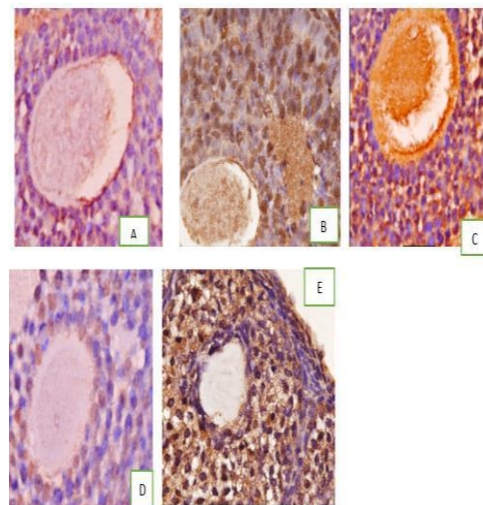
Semua bahan dan metode yang digunakan pada penelitian ini telah mendapatkan persetujuan dari komisi etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang, Jawa Timur, Indonesia.

#### **Analisis Statistik**

Semua data dianalisis dengan menggunakan *software SPSS 23 for windows*. Data di uji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk* dan uji homogenitas dengan *Lavene's test*, dilanjutkan menggunakan uji parametrik *One Way Anova* untuk membandingkan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif terhadap berbagai dosis perlakuan.

### **HASIL DAN PEMBAHASAN**

#### **Hasil Uji Apoptosis**



Gambar 1 menampilkan Apoptosis pada Sel Granulosa Folikel Ovarium Berbagai Dosis Menggunakan Tunel

Assay dengan mikroskop cahaya merk Olympus Tipe DP71 pembesaran 1000x dengan menggunakan *oil immersion*. Hasil pengamatan dengan menggunakan mikroskop menunjukkan sel granulosa folikel ovarium berwarna coklat. A. Sel granulosa folikel ovarium kelompok Kontrol Negatif (tanpa perlakuan).; B. Kelompok Kontrol Positif (Pemberian MSG saja); C: KP1 (MSG+ekstrak teh hijau konsentrat 0.7 mg/tikus/hari); KP2 (MSG+ekstrak teh hijau konsentrat 1.4 mg/tikus/hari); KP3 (MSG+ekstrak teh hijau konsentrat 2.8 mg/tikus/hari)

Kelompok sampel	Rerata Apoptosis ± SD	p-value
Kontrol Negatif	8.926 ± 1,582 <sup>a</sup>	0,000
Kontrol Positif	36.86 ± 6.026 <sup>b</sup>	
Teh Hijau dosis 0.7 mg	29.54± 1.890 <sup>c</sup>	
Teh Hijau dosis 1.4 mg	18.686± 2.247 <sup>d</sup>	
Teh Hijau dosis 2.8 mg	23.752± 3.206 <sup>e</sup>	

Tabel 3 menunjukkan kontrol positif memiliki rerata apoptosis paling rendah, yang berarti bahwa

monosodium glutamate dapat meningkatkan apoptosis sel granulosa folikel ovarium *Rattus norvegicus*. Sedangkan pada *Rattus noervegicus* yang diberikan ekstrak teh hijau dengan berbagai level dosis menunjukkan bahwa rata-rata apoptosis pada setiap kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol positif. Pada kelompok PII yaitu kelompok yang dipajan MSG dosis 0,7 mg/grBB dan diberi ekstrak maserasi teh hijau dosis 1,4 mg/ekor/hari didapatkan rata-rata apoptosis yang paling rendah dibandingkan dengan dosis yang lain, tetapi pada kelompok PIII yaitu kelompok yang dipajan MSG dosis 0,7 mg/grBB dan diberi ekstrak maserasi teh hijau dosis 2,8 mg/ekor/hari justru terjadi peningkatan. Dengan kata lain pemberian ekstrak maserasi teh hijau dosis 1,4 mg/ekor/hari mampu menurunkan apoptosis secara signifikan.

Berdasarkan uji ANOVA diketahui nilai *p-value* sebesar 0,022 lebih kecil daripada  $\alpha=0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak teh hijau berbagai dosis terhadap penurunan apoptosis atau terdapat

perbedaan apoptosis pada masing-masing level perlakuan.

Berdasarkan uji ANOVA diketahui nilai *p-value* sebesar 0,000 lebih kecil daripada  $\alpha=0,05$  sehingga dapat disimpulkan bahwa terdapat pengaruh yang signifikan pemberian ekstrak teh hijau berbagai dosis terhadap penurunan apoptosis atau terdapat perbedaan apoptosis pada masing-masing level perlakuan.

**Hasil Uji Korelasi Antara Ekstrak Maserasi Teh Hijau dengan Apoptosis**

Korelasi Variabel	n	Koefisien Korelasi	pvalue
Ekstrak Maserasi Teh Hijau dengan Apoptosis	15	0.995	0.065 > 0.05

Tabel 5 menunjukkan bahwa ada hubungan/korelasi yang tidak bermakna secara statistik antara pemberian ekstrak maserasi teh hijau berbagai dosis terhadap apoptosis ( $pvalue=0.065 > \alpha$ ) pada kelompok tikus yang diberi ekstrak maserasi teh hijau. Hal ini ditunjukkan dengan nilai koefisien korelasi yaitu 0.995 menunjukkan ada hubungan yang tinggi, yaitu yaitu pada penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak teh hijau akan meningkatkan Apoptosis. Hasil uji statistik didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara

pemberian ekstrak teh hijau dengan apoptosis ( $p=0.065$ ).

**Pembahasan**

**Pengaruh Ekstrak Teh Hijau Terhadap Apoptosis**

Hasil pemeriksaan apoptosis pada kontrol negatif, kontrol positif dan 3 kelompok perlakuan pajanan MSG dan ekstrak maserasi teh hijau dengan dosis 0.7 mg, 1.4 mg, dan 2.8 mg menunjukkan bahwa rerata apoptosis semakin menurun seiring dengan penambahan dosis teh hijau namun apabila dosis teh hijau terlalu tinggi apoptosis akan meningkat lagi. Nilai rerata apoptosis terendah pada kelompok perlakuan pajanan teh hijau dosis 1.4 mg. Sehingga dapat dikatakan bahwa dalam penelitian ini dosis teh hijau 1.4 mg merupakan dosis yang paling mampu menurunkan apoptosis.

Hasil uji *One Way*

*Anova* didapatkan nilai *p-value*= 0.000 lebih kecil 4 dari  $\alpha=0.05$  ( $p < 0,05$ ) yang berarti ada pengaruh pemberian ekstrak maserasi teh hijau terhadap penurunan apoptosis sel granulosa pada ovarium tikus., yaitu pemberian ekstrak maserasi teh hijau berpengaruh pada penurunan SOD pada ovarium tikus.

Pemeriksaan pada ovarium berdasarkan hasil uji perbandingan

berganda dengan uji LSD menunjukkan bahwa terdapat perbedaan yang bermakna rerata apoptosis antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif. Telah dinyatakan sebelumnya bahwa pada kontrol positif (K+) yang di induksi MSG tanpa disertai dengan pemberian ekstrak teh hijau ternyata mengalami peningkatan apoptosis, dibandingkan dengan apoptosis pada kontrol negatif. Hasil ini menunjukkan bahwa terdapat pengaruh pemberian MSG terhadap apoptosis ovarium pada tikus. Perlakuan paparan MSG pada tikus dapat menyebabkan peningkatan apoptosis ovarium khususnya pada sel granulosa folikel ovarium.

Hasil koelasi antara kadar SOD dan apoptosis menunjukkan hubungan/korelasi yang tidak bermakna secara statistic antara pemberian ekstrak maserasi teh hijau berbagai dosis terhadap apoptosis ( $p\text{-value}=0.065>\alpha$ ) pada kelompok tikus yang diberi ekstrak teh hijau. Hal ini ditunjukkan dengan nilai koefisien korelasi yaitu 0.995 menunjukkan ada hubungan yang tinggi, yaitu yaitu pada penelitian ini menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak maserasi teh hijau akan meningkatkan Apoptosis. Hasil uji

statistik didapatkan hubungan yang tidak signifikan antara pemberian ekstrak teh hijau dengan apoptosis ( $p=0.065$ ).

Hasil uji korelasi antara pemberian ekstrak maserasi teh hijau berbagai dosis terhadap apoptosis yaitu diperoleh nilai koefisien korelasi yaitu 0.995 menunjukkan bahwa peningkatan dosis ekstrak teh hijau akan peningkatan apoptosis.

Pemberian MSG juga menyebabkan peningkatan dan pelepasan sel granulosa sari membran basalis, terdapat degnerasi sel diantar sel granukosa, merusakkan pada sel tehca dan degenerasi dari ovum. Pemberian MSG sangat mempengaruhi fungsi ovarium secara keseluruhan dan saling berhubungan. Gangguan hormonal akibat pengaruh dari MSG dapat menyebabkan gangguan produksi hormon FSH dan LH sehingga proses perkembangan folikel terganggu dan menjadi atretik. Jika sejak awal perkembangan folikel terganggu maka tahap selanjutnya akan semakin terganggu. Secara tidak langsung gangguan produksi hormon akan mempengaruhi struktur histologi ovarium (21).

Pemberian MSG pada tikus Wistar dengan dosis 6 gr ternyata dapat

menyebabkan beberapa perubahan pada gambaran histologis ovarium berupa hipertrofi sel, dan degenerasi serta atrofi pada lapisan sel granulosa, sehingga dapat disimpulkan bahwa penelitian ini menunjukkan bahwa dosis MSG yang lebih tinggi akan memberikan pengaruh terhadap perkembangan oosit bahkan infertilitas, serta monosodium glutamat bertindak sebagai toksin terhadap oosit dan folikel di dalam ovarium (13). Penelitian tersebut sejalan dengan dengan Beyreuther (2007) yang mengatakan bahwa monosodium glutamat menyebabkan lesi di bagian *nucleus arkuata hipotalamus* pada mencit yang akan menyebabkan beberapa perubahan pada sistem reproduksi, termasuk inhibisi perkembangan folikel di dalam ovarium.

Pemberian MSG pada tikus putih (*Rattus norvegicus* L.) secara umum dapat mempersingkat fase diestrus, namun dapat memperpanjang fase proestrus dan estrus. Pemberian MSG juga menyebabkan kerusakan struktur histologis ovarium, yaitu: terlepasnya sel-sel granulosa dari lamina basal, terdapat banyak celah di antara sel-sel granulosa, terlepasnya sel-sel folikel dan masuk ke antrum, rusaknya

jaringan teka dan sel telur berdegenerasi. Secara kuantitatif, pemberian MSG pada tikus putih tidak mempengaruhi jumlah folikel primer secara signifikan, tetapi menyebabkan penurunan yang signifikan pada jumlah folikel sekunder, folikel tersier, korpus luteum dan menyebabkan peningkatan jumlah folikes atresia (27). Stres oksidatif yang terjadi akibat peningkatan radikal bebas dapat menyebabkan ketidakstabilan kromosom dan apoptosis.

Apoptosis pada oosit dalam jumlah yang besar akan mengakibatkan kerusakan jaringan yang ditandai dengan terjadinya atrofi pada ovarium dan menyebabkan fungsi reproduksi menurun. Apoptosis yang terjadi pada liver mencit disebabkan karena paparan *Zinc Oxid (ZnO)* nanopartikel. Paparan *ZnO* dapat menyebabkan peningkatan peroksidasi lipid.

Infertilitas adalah salah satu gangguan pada sistem reproduksi. faktor-faktor yang dapat menyebabkan infertilitas adalah yang terganggu akibat dari factor kuantitas ovarium (kuantitas, dan kualitas oosit), umur, volume ovarium, jumlah folikell antral, jumlah folikel atresia dan



petanda hormone seperti FSH, estradiol, dan inhibin B. Kualitas folikel itu sendiri dinilai dari diameter folikel, struktur sel oosit dan granulosa (28).

Apoptosis biasanya terjadi baik yang terjadi biasanya baik dalam perkembangannya hingga masa dewasa, dan berfungsi untuk sel yang berpotensi merugikan, tidak diinginkan, tua, atau dihilangkan. Apoptosis dapat menjadi patologis ketika sel-sel yang sakit menjadi rusak, tidak bisa diperbaiki dan dihilangkan (20).

Sel folikel yang mengalami atresia biasanya yang diamati adalah kerusakan yang terjadi pada granulosa dan oosit. Jika banyak folikel yang mengalami kerusakan maka tidak dapat diproduksi lagi, karena jumlah folikel primodial pada ovarium memiliki jumlah yang terbatas. Apoptosis pada sel granulosa mempunyai peran penting dalam proses terjadinya atresia folikel. Terjadinya atresia folikel merupakan cara alami tubuh untuk mengeliminasi folikel yang tidak normal. Mekanisme terjadinya apoptosis pada sel granulosa di pengaruhi oleh molekul untuk mempertahankan kehidupan sel

granulosa dan dapat menyebabkan terjadinya apoptosis. Caspase merupakan molekul efektor utama yang menginduksi apoptosis dalam ovarium. Caspase diinduksi melalui mekanisme apoptosis intrinsik dan ekstrinsik (10; 21; 25).

Tingginya kadar radikal bebas dalam tubuh dapat ditunjukkan oleh rendahnya aktivitas enzim antioksidan dan tingginya kadar Malondialdehid (MDA) dalam plasma. Meningkatnya usia seseorang, sel-sel tubuh mengalami degeneratif, proses metabolisme terganggu, dan respons imun juga menurun sehingga dapat menimbulkan penyakit degeneratif. Untuk mencegahnya tubuh kita memerlukan substansi penting untuk melindungi tubuh dari serangan radikal bebas yaitu antioksidan (36).

Berdasarkan beberapa penelitian yang telah disebutkan sebelumnya terdapat kesesuaian dengan hasil penelitian ini. Radikal bebas yang ditimbulkan karena penggunaan MSG akan mempengaruhi sistem pertahanan antioksidan didalam tubuh yang akan memicu apoptosis sel dalam jumlah berlebihan yang akan merugikan.

## SIMPULAN

Dalam penelitian ini dapat dibuktikan bahwa ekstrak maserasi teh hijau berbagai dosis berpengaruh terhadap peningkatan apoptosis sel granulosa folikel ovarium pada *Rattus norvegicus* yang dipajan MSG.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ali, A.A., El-Seify, G.H., El Haroun, H.M. dan Soliman, M.A.E.M.M., 2014. Effect of Monosodium Glutamate on The Ovaries of Adult Female Albino Rats and The Possible Protective Role of Green Tea. *Menoufia Medical Journal*, 27(4), hal..793.
- Ardyanto, D.T., 2004. MSG dan Kesehatan : Sejarah, Efek dan Kontroversinya. Pathology Department, Tottori University School of Medicine Japan. *INOVASI*.1 (16 ), hal. 52-53
- Beyreuther, K., Biesalski, H.K., Fernstrom, J.D., Grimm, P., Hammes, W.P., Heinemann, U., Kempster, O., Stehle, P., Steinhart, H. and Walker, R., 2007. Consensus Meeting: Monosodium Glutamate-an Update. *European Journal of Clinical Nutrition*, 61(3), p.304.
- Cabrera, C.; Artacho, R.; Gimenez, R., 2006., Beneficial Effects of Green Tea - A Review. *Journal Of The American College of Nutrition*,25, 79–99.
- Chacko, S.M., Thambi, P.T., Kuttan, R. dan Nishigaki, I., 2010. Beneficial Effects of Green Tea: a Literature Review. *Chinese medicine*, 5(1), p.13.
- Chaturvedula, V.S.P dan Prakash, I. 2011. The Aroma, Taste, Color and Bioactive Constituents Of Tea. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(11), hal..2110-2124.
- Devine, P.J., Perreault, S.D. dan Luderer, U., 2012. Roles of reactive oxygen species and antioxidants in ovarian toxicity. *Biology of reproduction*, 86(2), pp.27-1.
- Dumitrescu, E., Cristina, R.T. dan Muselin, F., 2014. Reproductive biology study of dynamics of female sexual hormones: a 12-month exposure to lead acetate rat model. *Turkish Journal of Biology*, 38(5), hal.581-585.
- El-Beshbishy, H.A., Tork, O.M., El-Bab, M.F. dan Autifi, M.A., 2011. Antioxidant and antiapoptotic effects of green tea polyphenols against azathioprine- induced liver injury in

- rats. *Pathophysiology*, 18(2), pp.125-135.
- Elmore., S., 2007. Apoptosis: A Review of Programmed Cell Death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), hal.495-516
- Eweka dan Om'Iniabohs. 2011. Histological Studies of the Effects of Monosodium Glutamate on the Ovaries of Adult Wistar Rats. *Annals of medical and health sciences research*, 1(1), hal.37-44.
- Fujii, J., Iuchi, Y. dan Okada, F., 2005. Fundamental Roles of Reactive Oxygen Species And Protective Mechanisms in The Female Reproductive System. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 3(1), p.43.
- Han, D.W., Rah, D.K., Baek, H.S., Hyon, S.H., Park, B.Y. and Park, J.C., 2007. Protection of Rabbit Kidney from Ischemia/reperfusion injury by green tea polyphenol pretreatment. *Archives of pharmacal research*, 30(11), pp.1447-1454.
- Higdon dan Frei, 2003. Antioxidant Activity Of Tea Polyphenols In Vivo; Evidence From Animal Studies. *The Journal of nutrition*, 133(10), hal..3275S-3284S.
- Higdon, J.V. dan Frei, B., 2003. Tea Catechins and Polyphenols: Health Effects, Metabolism, and Antioxidant Functions. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 43:1, 89-143
- Idhayu, T. Adiputri; Johan Andrew, 2006. Pengaruh Pemberian Polifenol Teh Hijau Terhadap Sekresi Nitric Oxide dari Sel Fagosit pada Manusia. (Doctoral dissertation, Faculty of Medicine).. Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Semarang
- Kumar V, Abbas AK, Aster. 2015. Cellular adaptations, Cell Injury, and Cell Death. In: Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9 th ed. Philadelphia: Elsevier;2005: hal. 52-59
- Lindemann, B., Ogiwara, Y. and Ninomiya, Y., 2002. The Discovery of Umami. *Chemical Senses*, 27(9), pp.843-844.
- Machrina, Y., 2009. Pengaruh Monosodium Glutamat terhadap Perkembangan Folikel Ovarium dan Perubahan Siklus Estrus Mencit Betina. Tesis. Universitas Sumatra Utara.

- Mahmood *et.al.* 2015. The Impact of Green Tea (*Camellia Sinensis*) on the Amount of Gonadotropin Hormones (LH, FSH) in Immature Female Rats Poisoned with Cadmium Chloride. *Biomedical & Pharmacology Journal*. Vol. 8(1), 261-268
- Mahmood, T., Akhtar, N. dan Khan, B.A., The Morphology, Characteristics, and Medicinal Properties of *Camellia Sinensis*' Tea. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(19), hal. .2028-2033.033
- Matsuda-Minehata, F., Inoue, N., Goto, Y. dan Manabe, N., 2006. The regulation of ovarian granulosa cell death by pro-and anti-apoptotic molecules. *Journal of Reproduction and Development*, 52(6), pp.695-705.
- Megawati, Dian., Sutarno, Listyawati, Shanti., 2005., Siklus Estrus dan Struktur Histologis Ovarium Tikus Putih (*Rattus norvegicus* L.) Setelah Pemberian Monosodium Glutamat (MSG) Secara Oral., *B i o S M A R T* ISSN: 1411-321X Volume 7, Nomor 1 April 2005 Halaman: 47-52
- Megawati, E. R. 2008. Penurunan Jumlah Sperma Hewan Coba Akibat Paparan Monosodium Glutamate. Tesis. Medan: Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara.
- Ogaly, H.A., Khalaf, A.A., Ibrahim, M.A., Galal, M.K. dan Abd-Elsalam, R.M., 2015. Influence of Green Tea eExtract on Oxidative Damage and Apoptosis Induced by Deltamethrin in Rat Brain. *Neurotoxicology and teratology*, 50, hal.23-31.
- Olney, J.W. and Ho, O.L., 1970. Brain Damage in Infant Mice Following Oral Intake of Glutamate, Aspartate or Cysteine. *Nature*, 227(5258), pp.609-611.
- Onaolapo, O.J., Onaolapo, A.Y., Akanmu, M.A. dan Gbola, O., 2016.. Evidence Of Alterations in Brain Structure and Antioxidant Status Following 'Low-Dose' Monosodium Glutamate Ingestion. *Pathophysiology*, 23(3), hal..147-156.
- Rashidinejad, A., Birch, E.J., Everet, D.W., 2016. Antioxidant Activity and Recovery of Green Tea Catechins in Full-Fat Cheese Following Gastrointestinal Simulated Digestion. *Journal of*

*Food Composition and Analysis*. **48**:  
14-20

Sayuti, Kesuma; MS Dr. Ir. Yesrina ,  
2015. *Antioksidan, Alami dan Sintetik..* Cetakan Pertama. Andalas  
Padang University Press

Syah, Andi Nur Alam. 2006. *Taklukan Penyakit Dengan Teh Hijau*. Jakarta  
: PT.Argomedia Pusaka.

Zulfi, Z., Ilyas, S., dan Hutahaeen, S.,  
2013. Pengaruh Pemberian Vitamin  
C dan E terhadap Gambaran  
Histologis Ginjal Mencit (Mus  
Musculus L.) yang dipajankan  
Monosodium Glutamat (MSG).  
*Saintia Biologi*, 1(3), pp.1-6.