

PENGARUH EKSTRAK TEH HIJAU TERHADAP EKSPRESI RESEPTOR ESTROGEN- α DAN KETEBALAN ENDOMETRIUM PADA TIKUS YANG DIPAPAR MONOSODIUM GLUTAMAT

Irma Hamdayani Pasaribu¹, Sutrisno², Agustina Tri Endharti³

¹Mahasiswa Magister Kebidanan Universitas Brawijaya Malang

²Departemen Obstetri dan Ginekologi RSUD Saiful Anwar

³Laboratorium Parasitologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang
irmahamdayani@gmail.com

ABSTRAK

Kerusakan pada hipotalamus akan mengganggu sekresi FSH dan LH, sehingga menyebabkan pematangan folikel terganggu yang berakibat pada penurunan hormon estrogen. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh ekstrak teh hijau terhadap ekspresi reseptor estrogen- α dan ketebalan endometrium pada tikus yang dipap MSG. Desain penelitian eksperimental dengan sampel tikus putih betina sebanyak 25 ekor yang terbagi menjadi 5 kelompok. yaitu kontrol negatif (tanpa perlakuan), kontrol positif (tikus dipap MSG 140mg/200grBB), 3 kelompok perlakuan masing-masing diberikan paparan MSG140mg/200grBB dan diberikan ekstrak teh hijau dengan 3 dosis berbeda yaitu 0,7mg/tikus/hr, 1,4mg/tikus/hr, 1,8mg/tikus/hr. Pemeriksaan ekspresi RE- α menggunakan metode Immunohistokima dan ketebalan endometrium dengan pewarnaan Hematosiklin Eosin. Data dianalisis menggunakan uji One Way Anova. dan uji perbandingan berganda dengan uji LSD. Perbandingan rerata ekspresi RE- α antara kelompok perlakuan dosis 0,7 mg/tikus/hari ($28,89 \pm 2,38^a$), dosis 1,4 mg/tikus/hari ($45,37 \pm 6,46^c$) dan dosis 2,8 mg/tikus/hari ($43,05 \pm 4,54^c$), menunjukkan ada perbedaan yang bermakna. Tampak bahwa nilai rerata ekspresi RE- α pada kelompok dosis 1,4 mg/ tikus/hari dan dosis 2,8 mg/tikus/hari lebih tinggi dibandingkan dengan dosis 0,7 mg/tikus/hari. Penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak teh hijau berbagai dosis dapat meningkatkan ekspresi reseptor estrogen- α dan ketebalan endometrium pada tikus yang dipap monosodium glutamat.

Kata Kunci : teh hijau, monosodium glutamat, reseptor estrogen, ketebalan endometrium

INFLUENCE OF GREEN TEA EXTRACT ON ESTROGEN RECEPTOR- α EXPRESSION AND ENDOMETRIUM THICKNESS IN FEMALE RAT EXPOSED BY MONOSODIUM GLUTAMATE

ABSTRAK

The hypothalamus damage will interfere with FSH and LH secretion, which causes the maturation of the disturbed follicle which results in a decrease in the hormone estrogen. The aims of this study to find out influence of green tea extract on estrogen receptor- α expression and endometrial thickness in female rat exposed by MSG. It is an experimental study with 25 female rat samples divided into 5 groups. Those are control negative (without treatment), control positive (treated MSG 140 mg /200 grBW), 3 treatment groups were given exposure by MSG 140 mg /200 grBW and green tea extract with 3 different doses of 0.7 mg/rat/day, 1,4 mg/ rat/day, 2,8 mg/rat/day.. Expression of ER- α using Immunohistochemistry method and endometrial thickness with Hematoxyline Eosin staining. Data were analyzed using the One Way Anova test and multiple comparison test with LSD test. Comparison of mean ER- α expression between treatment groups dose 0.7 mg / rat / day (28.89 ± 2.38^a), dose 1.4 mg / rat / day (45.37 ± 6.46^c) and dose 2,8 mg / rat / day (43.05 ± 4.54^c), showed significant differences. This study shows that green tea extracts of various doses can increase the expression of estrogen- α receptors and endometrial thickness in rat exposed by monosodium glutamate. Keywords: green tea, monosodium glutamate, estrogen receptors, endometrial thickness

PENDAHULUAN

Monosodium glutamat (MSG) adalah zat aditif makanan yang banyak digunakan di masyarakat dan ada kekhawatiran yang berkembang bahwa MSG dapat menyebabkan infertilitas. Infertilitas merupakan masalah medis yang banyak terjadi pada wanita karena sistem reproduksi wanita sangat sensitif terhadap berbagai faktor lingkungan yang berbahaya. Berbagai bahan kimia lingkungan, polutan industri dan zat aditif pada makanan dapat menimbulkan efek berbahaya pada sistem reproduksi wanita¹. Sebagian besar zat aditif pada makanan bertindak sebagai pengawet atau sebagai peningkat rasa lezat, salah satunya adalah zat aditif monosodium glutamat².

Mengonsumsi MSG dalam jumlah besar akan mempengaruhi struktur dan fungsi daerah otak yang tidak dilindungi oleh sawar darah otak termasuk hipotalamus, sehingga sel-sel saraf akan rusak dan mati yang mengakibatkan regulasi reseptor glutamat akan terganggu³. Pemberian MSG pada tikus betina menunjukkan penurunan kadar estradiol dan penurunan jumlah folikel de graaf, yang disebabkan gangguan hipofisis pada hipotalamus⁴. Inti arkuata merupakan jalur utama glutamat sehingga glutamat yang berlebihan akan menyebabkan kerusakan neuron di hipotalamus⁵. Kerusakan pada hipotalamus akan mengganggu sekresi FSH dan LH, sehingga menyebabkan pematangan folikel terganggu yang berakibat pada penurunan hormon estrogen. Hormon estrogen berperan penting dalam siklus menstruasi dan proliferasi endometrium⁶. Pemberian MSG pada tikus putih betina tidak mempengaruhi jumlah folikel primer secara signifikan, tetapi menyebabkan penurunan yang signifikan pada jumlah folikel sekunder, folikel tersier, korpus luteum dan menyebabkan peningkatan

jumlah folikel atresia⁷. Pemberian MSG pada mencit betina menyebabkan penurunan ketebalan epitel endometrium dan diameter pembuluh darah, mengubah konfigurasi kelenjar dan kepadatan stroma pada fase proestrus dan estrus⁸. Pemberian MSG pada tikus putih betina menyebabkan terjadi penurunan ekspresi reseptor estrogen α dan ketebalan endometrium⁹.

Hormon estrogen dibentuk oleh sel granulosa pada saat fase folikuler. Stimulasi estrogen meningkatkan ukuran dan jumlah sel di miometrium dan endometrium, yang disertai dengan tahapan pembentukan reseptor estrogen yang spesifik dan proses sintesa protein¹⁰. Hormon estrogen yang masuk ke dalam sel target akan berikatan dengan reseptor estrogen yang berada di inti dan menyebabkan reseptor estrogen menjadi aktif. Pengaruh hormon estrogen akan menstimulasi sel epitel dan stroma endometrium berproliferasi dan meningkatkan ketebalan endometrium¹¹. Reseptor estrogen terdapat di pembuluh darah, uterus, ovarium, vesika urinaria, paru, otak dan tulang, namun RE- α lebih banyak ditemukan pada endometrium, payudara, jaringan hipotalamus dan stroma ovarium, uterus, ginjal, hati dan jantung. RE- α merupakan mediator utama dari aksi estrogenik dalam jaringan endometrium. Pada fase folikuler terjadi peningkatan progresif tebal endometrium. Pertumbuhan endometrium terjadi karena proliferasi epitel maupun elemen stroma yang dipengaruhi oleh estradiol yang disekresi ovarium^{12,13}.

Teh hijau merupakan sumber yang sangat kaya antioksidan karena adanya kandungan polifenol, yaitu *catechin* meliputi *Epicatechin (EC)*, *Epigallocatechin (EGC)*, *Epicatechin gallate (ECG)*, *Epigallocatechin gallate (EGCG)*¹⁴. Teh hijau dikenal dengan aktivitas antioksidan dengan kemampuan untuk menghambat *Reactive Oxygen Species (ROS)*, *hidroksil*,

peroksid, anion superoksida radikal, dan sebagai penghambat enzim oksidatif¹⁵. Polifenol yang terdapat dalam teh hijau juga mampu meningkatkan aktivitas *Super Okside Dismutase* (SOD) sebagai antioksidan endogen yang mampu melindungi kerusakan organ melalui mekanisme antioksidan¹⁶.

BAHAN DAN METODE

Penelitian ini merupakan penelitian *eksperimental* dengan menggunakan pendekatan *post test only control group design*, yang dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Patologi dan Biomedik FK UB pada bulan Juli-Agustus 2017.

Hewan coba

Sampel penelitian menggunakan hewan coba tikus putih betina strain wistar sebanyak 25 ekor, usia 2-3 bulan, berat badan 200 gr, diperoleh dari laboratorium Farmakologi Universitas Brawijaya. Tikus dibagi kedalam 5 kelompok yaitu, kontrol negatif (tanpa perlakuan), kontrol positif (tikus dipapar MSG 140mg/200grBB), 3 kelompok perlakuan masing-masing diberikan paparan MSG140mg/200grBB dan diberikan ekstrak teh hijau dengan 3 dosis berbeda yaitu 0,7mg/tikus/hari, 1,4mg/tikus/hari 2,8mg/tikus/hari

Proses Ekstraksi

Daun teh kering diperoleh dari Perkebunan Teh Tambi Wonosobo, Jawa Tengah. Kemudian diblender dan diproses dengan metode maserasi dengan pelarut ethanol 96% di Laboratorium Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Hasil ekstraksi berupa ekstrak kental.

Pemberian MSG dan Ekstrak Teh Hijau

MSG diberikan dengan dosis 140mg/200grBB yang dilarutkan dengan aquades. Diberikan secara oral sebanyak 1ml per hari selama 30 hari pada kelompok

kontrol positif dan kelompok perlakuan I, II dan III. Ekstrak teh hijau diberikan pada kelompok perlakuan I, II dan III dengan dosis 0,7mg/tikus/hari, 1,4mg/tikus/hari, 2,8mg/tikus/hari diberikan 2 jam setelah pemberian MSG sebanyak 1 ml selama 30 hari. Pemberian MSG dan ekstrak teh hijau dilakukan secara oral dengan menggunakan sonde yang diujungnya dipasang platina.

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. Tikus dibedah dan diambil organ uterus untuk pembuatan histopatologi.

Pemeriksaan Ekspresi Reseptor Estrogen- α

Pemeriksaan ekspresi reseptor estrogen- α dengan Immunohistokimia dengan pengecatan antibody ER- α (D-12):sc-8005, Santa Cruz Biotechnology, Inc. dan menggunakan immunotasting kit Histofine Simple Stain Max PO (Multi), nomor katalog : NK170. Kemudian difoto dengan menggunakan mikroskop Olympus DP71 pembesaran 400x dalam 10 lapang pandang, hasil diperoleh dengan menggunakan software Immunoratio berupa persentase (%)

Pengukuran Ketebalan Endometrium

Ketebalan endometrium diukur pada saat fase proestrus dengan menghitung rerata dari endometrium dengan ukuran titik tertinggi dan titik terendah pada 10 titik pada setiap sayatan transversal dengan pewarnaan *Hematosiklin Eosin* (HE) dan dihitung

dengan menggunakan *Dot slide* mikroskop olympus XC 10, dengan satuan μm .

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 diuji normalitas menggunakan *Shapiro-wilk* dan uji homogenitas dengan *Lavene's test*, dilanjutkan menggunakan uji parametrik *One Way Anova* dan *LSD* untuk membandingkan kelompok kontrol negatif dan kontrol positif terhadap berbagai dosis perlakuan.

HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Histogram rerata ekspresi RE- α

Berdasarkan gambar 1, kontrol positif memiliki rata-rata ekspresi RE- α paling rendah dibandingkan kelompok kontrol negatif dan perlakuan I, II, II. Hal ini menunjukkan bahwa monosodium glutamat pada tikus putih dapat menurunkan ekspresi RE- α . Pada tikus putih yang diberi ekstrak teh hijau dengan berbagai dosis menunjukkan bahwa rata-rata ekspresi RE- α lebih tinggi daripada kelompok kontrol positif. Ekspresi RE- α pada kelompok PII yaitu kelompok yang dipapar MSG dosis 140/200grBB dan diberi ekstrak teh hijau dosis 1,4 mg/tikus/hari didapatkan rata-rata

ekspresi RE- α yang paling tinggi dibandingkan dengan dosis yang lain

Tabel 1. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen α pada Tikus yang Dipapar MSG

Perlakuan	Mean \pm SD	p-value
KN	32,93 \pm 5,33 ^a	0,00
KP	22,25 \pm 42,24 ^b	
PI	28,89 \pm 2,38 ^a	
PII	45,37 \pm 6,46 ^c	
PIII	43,05 \pm 4,543 ^c	

Keterangan: Hasil uji LSD ditunjukkan pada kolom rerata \pm sd jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna (p-value < 0,05) dan jika memuat huruf yang sama berarti tidak ada perbedaan yang bermakna (p-value > 0,05).

Berdasarkan hasil uji *One Way Anova* pada ekspresi reseptor estrogen- α , diperoleh nilai p-value = 0,00, yang berarti bahwa terdapat perbedaan signifikan pemberian ekstrak teh hijau berbagai dosis terhadap ekspresi RE- α pada tikus yang dipapar MSG

Berdasarkan hasil uji perbandingan berganda menunjukkan ada perbedaan yang bermakna rerata ekspresi RE- α antar kelompok kontrol negatif (32,93 \pm 5,33^a) dengan kelompok kontrol positif (22,25 \pm 2,24^b), yang berarti bahwa MSG mempengaruhi ekspresi RE- α . Ada perbedaan yang bermakna rerata ekspresi RE- α antara kelompok kontrol positif (22,25 \pm 2,24^b) dengan kelompok perlakuan yang dipapar MSG dan diberikan ekstrak teh hijau dosis 0,7mg/tikus/hari (28,89 \pm 2,38^a), dosis 1,4mg/tikus/hari (45,37 \pm 6,46^c) dan dosis 2,8mg/tikus/hari (43,05 \pm 4,54^c). Hal ini berarti bahwa pemberian ekstrak teh hijau dapat meningkatkan ekspresi RE- α pada tikus yang dipapar MSG. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan yang dipapar MSG dan diberikan ekstrak teh

hijau dosis 0,7mg/tikus/hari ($28,89 \pm 2,38^a$). Hal ini berarti bahwa efek pemberian MSG dan ekstrak teh hijau dosis rendah sama seperti kelompok tikus yang tidak diberikan paparan.

Perbandingan rerata ekspresi RE- α antara kelompok perlakuan dosis 0,7mg/tikus/hari ($28,89 \pm 2,38^a$), dosis 1,4mg/tikus/hari ($45,37 \pm 6,46^c$) dan dosis 2,8mg/tikus/hari ($43,05 \pm 4,54^c$) menunjukkan ada perbedaan yang bermakna. Rerata ekspresi RE- α pada kelompok dosis 1,4mg/tikus/hari dan dosis 2,8mg/tikus/hari lebih tinggi dibandingkan dengan dosis 0,7mg/tikus/hari. Hal ini berarti bahwa dosis 1,4mg/tikus/hari dan dosis 2,8mg/tikus/hari lebih mampu meningkatkan ekspresi RE- α pada tikus yang dipapar MSG dibandingkan dengan dosis 0,7mg/tikus/hari. Sementara rerata ekspresi RE- α antara kelompok perlakuan dosis 1,4mg/tikus/hari ($45,37 \pm 6,46^c$) dengan kelompok perlakuan 2,8mg/tikus/hari ($43,05 \pm 4,54^c$) menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna, yang artinya bahwa pemberian ekstrak teh hijau dosis 1,4mg/ekor/hari dan 2,8mg/tikus/hari mempunyai kemampuan yang sama dalam meningkatkan ekspresi RE- α pada tikus yang dipapar MSG. Jadi hipotesis terbukti, yaitu ekstrak teh hijau dapat meningkatkan ekspresi RE- α pada tikus yang dipapar MSG.

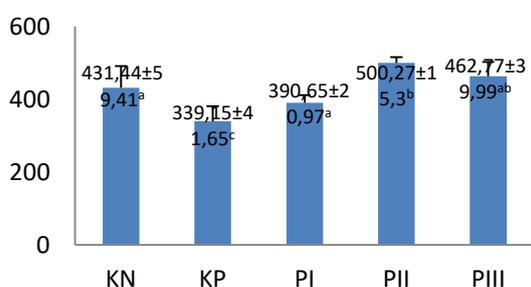
Fungsi utama FSH adalah merangsang pematangan folikel di ovarium dan mengubah androstenedion menjadi estradiol di sel granulosa¹³. Estrogen yang diproduksi oleh ovarium selama maturasi folikel akan menstimulasi proliferasi kelenjar pada bagian dalam atau endometrium yang disebut fase proliferaatif. Hormon estrogen membuat endometrium bersifat sekretorik sebagai persiapan untuk konsepsi, menstimulasi sel epitel dan stroma endometrium berpoliferasi dan meningkatkan ketebalan endometrium¹⁷.

Stimulasi estrogen meningkatkan ukuran dan jumlah sel di miometrium dan endometrium, yang disertai dengan tahapan pembentukan reseptor estrogen yang spesifik dan proses sintesa protein¹¹.

MSG dalam jumlah besar dapat menyebabkan penurunan aktivitas antioksidan di daerah otak yang merupakan indikasi kuat dari stres oksidatif³. Hipotalamus merupakan bagian dari otak yang sangat rentan mengalami kerusakan karena tidak dilindungi sawar darah otak⁵. Hipotalamus berfungsi melepaskan hormon-hormon, seperti FSH dan LH yang berperan dalam pematangan folikel di ovarium. Kerusakan pada hipotalamus akan mengganggu pematangan folikel yang mengakibatkan penurunan hormon estrogen dan mengganggu proliferasi endometrium⁶. Pada beberapa penelitian ditemukan bahwa pemberian MSG pada hewan coba menyebabkan penurunan FSH, LH, penurunan ekspresi reseptor estrogen α dan ketebalan endometrium^{7,8}. Reseptor estrogen α merupakan reseptor yang dominan di uterus yang berperan dalam proliferasi dinding endometrium⁹.

Daun teh mengandung polifenol sebagai komponen utama, yang terdiri dari 30% sampai 42% dari berat kering dan sebagian besar adalah katekin. Katekin dalam teh hijau berperan besar menghambat *superoksida*, *hidrogen peroksida*, *radikal hidroksil*, dan asam nitrat yang berasal dari berbagai bahan kimia yang masuk ke dalam tubuh, selain itu katekin juga memberi efek tidak langsung melalui aktivasi enzim antioksidan¹⁷. Katekin juga menyebabkan adanya struktur *katekol* yang melekat pada logam dan menghambat pembentukan radikal bebas, serta menyebabkan besarnya perbedaan tingkat serum LH dan FSH antara eksperimental dan kelompok kontrol pada tikus betina yang dipapar *Cadmium Chloride* yang menyebabkan stress oksidatif¹⁴.

Pada penelitian ini ditemukan bahwa pada dosis tinggi ekstrak teh hijau yaitu 2,8mg/tikus/hari, terjadi penurunan ekspresi RE α . Teh hijau memiliki beberapa efek menguntungkan bagi kesehatan, namun pada dosis yang lebih tinggi menyebabkan beberapa efek samping. Zat aktif teh hijau yaitu *Epigallocatechin galate (EGCG)* mempengaruhi penurunan ikatan reseptor hormon estrogen pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina. Semakin tinggi dosis *Epigallocatechin galate (EGCG)* yang diberikan semakin rendah ekspresi reseptor estrogen. Hal ini disebabkan tidak adanya precursor kolesterol sebagai pembentuk hormon estrogen untuk pertumbuhan folikulogenesis¹⁹. *Epigallocatechin galate* pada hewan jantan maupun pada hewan betina dapat menurunkan kadar LH dalam serum dan menghambat enzim aromatase. Kolesterol merupakan bahan dasar untuk sintesis sejumlah hormon steroid. Pada hewan betina, kolesterol dipasok melalui pembuluh darah di bagian medulla ovarium dan berperan untuk proses steroidogenesis dan aromatisasi²⁰.



Gambar 2. Histrogram rerata Ketebalan Endometrium

Berdasarkan Gambar 2 kontrol positif memiliki rata-rata ketebalan endometrium paling rendah. Hal ini menunjukkan bahwa monosodium glutamat pada tikus putih dapat menurunkan ketebalan endometrium. Tikus putih yang diberi ekstrak teh hijau dengan berbagai dosis memiliki rata-rata ketebalan endometrium lebih tinggi daripada

kelompok kontrol positif. Peningkatan ketebalan endometrium pada kelompok PII paling tinggi dibandingkan dengan dosis yang lain.

Pemberian MSG pada mencit betina menyebabkan penurunan ketebalan epitel endometrium dan diameter pembuluh darah, mengubah konfigurasi kelenjar dan kepadatan stroma pada fase proestrus dan estrus⁸. Pada tikus dewasa yang diberikan MSG menunjukkan penurunan kadar hormon estradiol dan jumlah folikel de graaf karena gangguan sumbu adrenal hipofise⁴. MSG dosis tinggi dapat menyebabkan kerusakan pada oosit dan folikel sehingga menyebabkan terjadinya infertilitas¹.

Tabel 2. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau Terhadap Ketebalan Endometrium

Perlakuan	Mean ± SD	p-value
KN	431,4±59,41 ^a	0,00
KP	339,15±41,65 ^c	
PI	390,65± 20,97 ^a	
PII	500,27±15,3 ^b	
PIII	462,77±39,99 ^{ab}	

Keterangan: Hasil uji LSD ditunjukkan pada kolom rerata±sd jika memuat huruf yang berbeda berarti ada perbedaan yang bermakna ($p\text{-value} < 0,05$) dan jika memuat huruf yang sama berarti tidak ada perbedaan yang bermakna ($p\text{-value} > 0,05$).

Berdasarkan hasil uji *One Way Anova* pada ketebalan endometrium, diperoleh nilai $p\text{-value} = 0,00$, yang berarti bahwa terdapat perbedaan yang signifikan pemberian ekstrak teh hijau berbagai dosis terhadap peningkatan ketebalan endometrium pada tikus yang dipapar MSG.

Berdasarkan hasil uji perbandingan berganda, ada perbedaan yang bermakna rerata ketebalan endometrium antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif. Hal ini berarti bahwa MSG mempengaruhi ketebalan endometrium. Ada perbedaan yang bermakna antara kelompok

kontrol positif ($339,15 \pm 41,65^c$) dengan kelompok perlakuan yang dipapar MSG dan diberikan ekstrak teh hijau dosis $0,7\text{mg/tikus/hari}$ ($390,65 \pm 20,97^a$), dosis $1,4\text{mg/tikus/hari}$ ($500,27 \pm 15,3^b$) dan dosis $2,8\text{mg/tikus/hari}$ ($462,77 \pm 39,99^{ab}$). Hal ini berarti bahwa pemberian ekstrak teh hijau dapat meningkatkan ketebalan endometrium pada tikus yang dipapar MSG. Tidak ada perbedaan yang bermakna antara kelompok kontrol negatif dengan dengan kelompok perlakuan yang dipapar MSG dan diberikan ekstrak teh hijau dosis $0,7\text{mg/tikus/hari}$ ($390,65 \pm 20,97^a$) dan dosis $2,8\text{mg/tikus/hari}$ ($462,77 \pm 39,99^{ab}$). Hal ini berarti efek pemberian MSG dan ekstrak teh hijau dosis $0,7\text{mg/tikus/hari}$ ($390,65 \pm 20,97^a$) dan dosis $2,8\text{mg/tikus/hari}$ ($462,77 \pm 39,99^{ab}$) sama seperti kelompok tikus yang tidak diberikan paparan.

Perbandingan rerata ketebalan endometrium antara kelompok perlakuan dosis $0,7\text{mg/tikus/hari}$ ($390,65 \pm 20,97^a$) dengan dosis $1,4\text{mg/tikus/hari}$ ($500,27 \pm 15,3^b$) memiliki perbedaan yang bermakna. Tampak bahwa nilai rerata ketebalan endometrium pada kelompok dosis $1,4\text{mg/tikus/hari}$ lebih tinggi dibandingkan dengan dosis $0,7\text{mg/tikus/hari}$. Hal ini berarti bahwa dosis $1,4\text{mg/tikus/hari}$ lebih mampu meningkatkan ketebalan endometrium dibandingkan dengan dosis $0,7\text{mg/tikus/hari}$. Rerata ketebalan endometrium antara kelompok dosis $0,7\text{mg/tikus/hari}$ ($390,65 \pm 20,97^a$) dengan dosis $2,8\text{mg/tikus/hari}$ ($462,77 \pm 39,99^{ab}$), menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna, maka dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak teh hijau dosis $0,7\text{mg/tikus/hari}$ dan $2,8\text{mg/tikus/hari}$ mempunyai kemampuan yang sama dalam meningkatkan ketebalan endometrium. Rerata ketebalan endometrium antara kelompok perlakuan dosis $1,4\text{mg/tikus/hari}$ ($500,27 \pm 15,3^b$) dengan $2,8\text{mg/tikus/hari}$

($462,77 \pm 39,99^{ab}$), menunjukkan tidak ada perbedaan yang bermakna, maka dapat diartikan bahwa pemberian ekstrak teh hijau dosis $1,4\text{mg/tikus/hari}$ dan $2,8\text{mg/tikus/hari}$ mempunyai kemampuan yang sama dalam meningkatkan ketebalan endometrium. Jadi hipotesis terbukti, yaitu ekstrak teh hijau dapat meningkatkan ketebalan endometrium

Polifenol pada teh hijau memiliki aktivitas antioksidan yang kuat. Aktivitas antioksidan polifenol teh hijau lebih besar dari vitamin C atau E, yang memiliki efek perlindungan terhadap ROS dan patologi lainnya. Polifenol yang diisolasi dari teh hijau mampu menghambat *superoksida radikal* (O_2^-), *hidroksil radikal* (OH) dan *peroxyl radikal* (ROO). Kemampuan polifenol dari teh hijau untuk menghambat ROS di semua kompartemen selular, dalam berbagai sel dan kompartemen tubuh yang berbeda sebelum terjadinya kerusakan²¹.

Teh hijau mampu menurunkan jumlah sel apoptosis di endometrium pada tikus yang dipapar DMPA. Teh hijau sebagai antioksidan karena kandungan katekinnya mempunyai kemampuan menurunkan indeks apoptosis di endometrium²². Tikus yang dipapar MSG menunjukkan perubahan degeneratif dari ovarium dengan banyak folikel atresia, stroma mengalami vakuolisasi, medula menunjukkan beberapa vakuola dengan penyumbatan pembuluh darah dan dengan pemberian ekstrak teh hijau menunjukkan perbaikan histologis ovarium²³.

Peran antioksidan secara umum adalah menstimulasi sel theca interstitial, mengontrol pertumbuhan dan atresia folikel, merangsang steroidogenesis serta memberikan rangsangan mekanis pada folikel di ovarium. Folikel yang berkembang akan menstimulasi pertumbuhan dinding endometrium²⁴. Pada preovulasi lonjakan dari *Gonadotropin-Releasing Hormone* (GnRH) sangat penting untuk reproduksi mamalia. Estrogen yang diproduksi oleh

ovarium selama maturasi folikel akan menstimulasi proliferasi kelenjar pada bagian dalam atau endometrium yang disebut fase proliferasi. Hormon estrogen membuat endometrium bersifat sekretorik sebagai persiapan untuk konsepsi, menstimulasi sel epitel dan stroma endometrium berproliferasi dan meningkatkan ketebalan endometrium^{6,10}.

Endometrium merupakan organ yang sangat responsif terhadap perubahan hormon reproduksi, yaitu hormon estrogen yang berperan penting untuk proliferasi⁶. Perubahan ukuran tebal merupakan regulasi perubahan hormon estrogen. Ketebalan dinding endometrium yang berkurang dapat mengakibatkan gangguan pada implantasi zigot. Semakin tipis dinding endometrium akan memperkecil tingkat kehamilan yang berhubungan dengan fungsi ovarium dan endometrium²⁵.

SIMPULAN

Dalam penelitian ini dapat dibuktikan bahwa ekstrak teh hijau berbagai dosis dapat meningkatkan ekspresi reseptor estrogen α dan ketebalan endometrium pada tikus yang dipapar monosodium glutamat

DAFTAR PUSTAKA

1. Eweka AO, Om'Iniabohs FAE. Histological Studies of the Effects of Monosodium Glutamate on the Ovaries of Adult Wistar Rats. *Annals of Medical and Health Sciences Research*. 2011.1 (1): 39
2. Ardyanto DT. MSG dan Kesehatan : Sejarah, Efek dan Kontroversinya. Pathology Department, Tottori University School of Medicine Japan. 2004. *INOVASI*.1 (16):52-53
3. Gill SS, Pulido OM. Glutamate Receptors in Peripheral Tissues: Current Knowledge, Future Research, and Implications for Toxicology. *Toxicologic Pathology*. 2001. 29 (2): 209-220.
4. Das RS, Ghosh SK. Long Term Effect in Ovaries of the Adult Mice Following Exposure to Monosodium Glutamate During neonatal Life a Histological Study. *Nepal Medical Collage Journal*. 2010. 13 (2):77-83
5. Hermanussen M, Garci AP, Sunder M, Voigt M, Salazar V. Tresguerres JAF. Obesity, Voracity and Short Stature: The Impact of Glutamate on the Regulation of Appetite. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006. 60: 26
6. Speroff L, Fritz MA. *Female Infertility in : Clinical Gynecology Endocrinology and Infertility*. Seventh Edition, PA : Lippincott Williams and Wilkins. Edisi 6. 2005.52-66 p
7. Maidawilis. Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamat Terhadap Kadar Follicle Stimulating Hormon dan Luteinizing Hormon Mencit (*Mus Musculus*) Betina Strain Jepang. Tesis. 2010. Universitas Andalas Padang
8. Muchsin R. Pengaruh Pemberian Monosodium Glutamate Terhadap Histologi Endometrium Mencit (*Mus Musculus* L). 2009. Pascasarjana Universitas Sumatera Utara Medan
9. Wahyuni DW. Pengaruh Kombinasi Vitamin C dan E Terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen- α dan Ketebalan endometrium pada Tikus yang Dipapar Monosodium Glutamat. Tesis Program Studi Magister Kebidanan. 2014. Fakultas Kedokteran Brawijaya Malang.
10. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. Thirteenth Edition. University of Mississippi Medical Center. 2016. 1039-1046p
11. Mc Donnell DP, Norris JD. Connections and Regulation of the Human Estrogen Receptor. *Mapping*

- Cellular Signaling*. 2002. 269: 1642-1643
12. Gruber J, Tachuguel, Schneberger C, Hubber J. Production and Action of Estrogen. *The New England Journal of Medicine*. 2002. 346 (5): 340-348
 13. Ganong WF. *Review of Medical Physiology*. Twenty Third Edition. Mc Graw Hill. 2010. 412 – 418p.
 14. Mahmood B, Mokhtar M, Esfandiar S. 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*. 2015. 8 (1):265-266
 15. Mosbah R, Yousef IM, Mantovan A. Nicotine Induced Reproductive Effects Toxicity, Oxidative Damage, Histological Change and Hematotoxicity in Male Rat : The Protective Effect of Green Tea Extract. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2015.67:253-254.
 16. Frei B, Higdon JV. Antioxidant Activity of Tea Polyphenols in Vivo: Evidence From Animal Studies. *The Journal of Nutrition*. 2003. 133: 3275S–3276S
 17. Mylonas I, Jeschke U, Shabani N, Kuhn C, Krigel S, Kupka MS, Friese K. Normal and Maglinant Human Endometrium Express Immunohistochemically Estrogen Receptor Alpha (ER- α), Estrogen Receptor Beta (ER- β) and Progesterone Receptor (PR). *Anticancer Research*. 2005. 25:1679-1686
 18. Ogaly HA, Khalaf AA, Ibrahim MA, Galal MK, Abd-Elsalam RM. Influence of Green Tea Extract on Oxidative Damage and Apoptosis Induced by Deltamethrin in Rat Brain. *Neurotoxicology and Teratology*. 2015. 30: 1-3
 19. Susanto D, Madyawati SP, Mustofa I. Pemberian *Epigallocatechin gallate* (EGCG) Terhadap Ekspresi Reseptor Estrogen pada Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Betina. *Veterinaria Medika*. 2014. 7 (1) : 57-61
 20. Figueiroa MS, Juliany C, Viera DS, Leite R, Filho F, Ferreira PS, Gouveia DP, Udrisar, Wanderley MI. Green Teapolyphenols Inhibits Testosterone Production in Rat Leydig Cells. *Asian Journal of Andrology*. 2009. 11 : 362-370
 21. Wu Weanbiao, 2013. *Green Tea Varieties, Productio and Health Benefits*. New York :Nova Biomedical. 3-11p
 22. Veri N. Pengaruh Ekstrak Teh Hijau (*Camellia sinensis*) Terhadap Ekspresi eNOS dan Indeks Apoptosis Endometrium *Rattus novergicus* yang Dipapar *Medroxyprogesterone Acetate*. 2015. Tesis Program Studi Magister Kebidanan. Fakultas Kedokteran Brawijaya Malang.
 23. Ali AA, El-Seify GH, El-Haroun HM, Soliman MM. Effect of Monosodium Glutamate on the Ovaries of Adult Female Albino Rats and the Possible Protective Role of Green Tea. *Menoufia Medical Journal*. 2014. 27 : 796-799
 24. Ruder EH, Hartman TJ, Blumberg J, Goldman MB. Oxidative Stress and Antioxidant : Exposure and Impact on Female Fertility. *Human Reproductive Update*. 2008. 14 (4): 345-357
 25. Puspitadewi S, Sunarno. Potensi Agensi Anti Fertilitas Biji Tanaman Jarak (*Jatropha curcas*) dalam Mempengaruhi Profil Uterus Mencit (*Mus musculus*). *Swiss Webster Jurnal Sains dan Matematika*. 2007. (15):55-60