

Laporan Hasil Penelitian

EKSTRAK ETANOL TEH HIJAU (*CAMELLIA SINENSIS*) MENINGKATKAN KADAR *FOLLICLE STIMULATING HORMONE* (FSH) DAN JUMLAH FOLIKEL ANTRAL PADA TIKUS BETINA YANG DIPAPAR SIPERMETRIN

Melati Puspita Sari¹⁾, Sri Winarsih²⁾, Tri Yudani Mardining Raras³⁾, Karyono Mintaroem⁴⁾

¹⁾Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

²⁾Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

³⁾Laboratorium Biomedik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

⁴⁾Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya

ABSTRACT

Cypermethrin is an insecticide synthetic pyrethroid type that can disrupt the reproductive system. Cypermethrin is also capable of producing reactive oxygen species (ROS) so it is responsible for causing oxidative stress. Green tea (*Camellia sinensis*) is containing polyphenols that inhibit hydroxyl radicals and prooxidant enzymes. This study aims to prove that green tea ethanolic extract can increase FSH level and antral follicle count in female rats exposed to cypermethrin. The study was true experimental on 25 wistar female rats (*Rattus norvegicus*) which were divided into 5 groups; KN: no treatment, KP: cypermethrin 20 mg/kgBW/day, P1: cypermethrin 20 mg/kgBW/day + green tea ethanolic extract 7 mg/kgBW/day, P2: cypermethrin 20 mg/kgBW/day + green tea ethanolic extract 14 mg/kgBW/day, P3: cypermethrin 20 mg/kgBW/day + green tea ethanolic extract 28 mg/kgBW/day orally for 28 days. FSH level was measured by ELISA method and ovarian organ were taken to check antral follicle count with hematoxylin eosin staining method. FSH and antral follicle count in female rats showed a positive and strong with correlation coefficient of 0.742, which means an increase in FSH followed by an increase antral follicle count. There was a significantly difference in the level of FSH ($p=0.005$) and antral follicle count ($p=0.001$) between the control group and the treatment group. The green tea ethanolic extract can increase the FSH level and antral follicle count in female rats exposed to cypermethrin.

Keywords : Cypermethrin, green tea ethanolic extract, FSH, antral follicle

Correspondence to : melatipuspitasari99.mps@gmail.com

ABSTRAK

Sipermetrin adalah insektisida jenis piretroid sintetik yang dapat mengganggu sistem reproduksi. Sipermetrin juga mampu menghasilkan *reactive oxygen species* (ROS) sehingga bertanggung jawab menimbulkan terjadinya stres oksidatif. Teh hijau (*Camellia sinensis*) mengandung polifenol sehingga dapat menghambat radikal hidroksil dan enzim prooksidan. Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pemberian ekstrak etanol teh hijau dapat meningkatkan kadar FSH dan jumlah folikel antral pada tikus betina yang dipapar sipermetrin. Penelitian yaitu *true experimental* pada 25 ekor tikus betina galur wistar (*Rattus norvegicus*) yang dibagi menjadi 5 kelompok; KN: tanpa perlakuan, KP: sipermetrin 20 mg/kgBB/hari, P1: sipermetrin 20 mg/kgBB/hari + ekstrak etanol

teh hijau 7 mg/kgBB/hari, P2: sipermetrin 20 mg/kgBB/hari + ekstrak etanol teh hijau 14 mg/kgBB/hari, P3: sipermetrin 20 mg/kgBB/hari + ekstrak etanol teh hijau 28 mg/kgBB/hari per oral selama 28 hari. Kadar FSH diukur dengan metode ELISA dan organ ovarium diambil untuk pemeriksaan jumlah folikel antral dengan metode pewarnaan *hematoxylin eosin*. Kadar FSH dan jumlah folikel antral pada tikus betina menunjukkan hubungan yang positif dan kuat dengan nilai koefisien korelasi 0,742 yang berarti peningkatan kadar FSH diikuti penambahan jumlah folikel antral. Ada perbedaan bermakna pada kadar FSH ($p=0,005$) dan jumlah folikel antral ($p=0,001$) antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Pemberian ekstrak etanol teh hijau dapat meningkatkan kadar FSH dan jumlah folikel antral pada tikus betina yang dipapar sipermetrin.

Kata kunci : Sipermetrin, ekstrak etanol teh hijau, FSH, folikel antral

Korespondensi : melatipuspitasari99.mps@gmail.com

PENDAHULUAN

Sipermetrin merupakan piretroid sintetik yang banyak digunakan dalam pertanian (Sankar *et al.*, 2010). Aplikasi Sipermetrin menyebabkan akumulasi residu pada sayur dan buah hasil pertanian, apabila residu Sipermetrin dosis 10 mg/kg masuk ke dalam tubuh tikus wistar selama 28 hari akan berefek toksik sehingga dapat mempengaruhi sistem reproduksi (Adjrah *et al.*, 2013). Kadar residu Sipermetrin dalam produk jambal roti ikan manyung yang diproduksi di Kabupaten Lamongan, Jawa Timur terdeteksi sebesar 0,027 – 2,124 mg/kg (Amir, 2014), sedangkan pada kubis di Padang mencapai 2,08 mg/kg (Loekman dkk., 2005). Jumlah residu ini melebihi batas maksimum residu pestisida yang diperbolehkan menurut SNI 7313:2008 yaitu sebesar 0,05 mg/kg (BSN, 2008).

Sipermetrin dimetabolisme di hati menghasilkan ROS, yang bertanggung jawab terhadap terjadinya stres oksidatif pada mamalia. ROS langsung bereaksi dengan sel menyebabkan kerusakan lipid, protein dan DNA sehingga mengakibatkan kematian sel pada tubuh termasuk otak dan organ reproduksi (Sankar *et al.*, 2010). Giray *et al.* (2001) membuktikan bahwa Sipermetrin

menginduksi stress oksidatif pada otak tikus dengan memediasi radikal bebas merusak jaringan. Hal ini berdampak pada kinerja hipotalamus dalam menstimulasi GnRH untuk mensekresi FSH dan LH. Akumulasi Sipermetrin pada organ reproduksi khususnya ovarium akan mengakibatkan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan jaringan sel secara lokal sehingga akan mempengaruhi pertumbuhan folikel (Molavi *et al.*, 2014).

Dampak kerusakan radikal bebas dapat dinetralkan dengan antioksidan (Winarsi, 2007). Menurut Siregar (2009), secara alamiah tubuh memiliki pertahanan alami menetralkan radikal bebas dengan cara meningkatkan produksi *gluthation* (antioksidan endogen). Namun antioksidan endogen tidak efektif bila konsentrasi radikal bebas dalam tubuh lebih mendominasi, sehingga untuk menyeimbangkan diperlukan antioksidan eksogen. Teh hijau mengandung senyawa polifenol yang dapat berfungsi sebagai antioksidan (Wu Weanbiao, 2013).

Penelitian ini bertujuan untuk membuktikan pemberian ekstrak etanol teh hijau dapat meningkatkan kadar FSH dan jumlah folikel antral pada tikus betina yang dipapar Sipermetrin.

METODE PENELITIAN

Penelitian dilakukan di Laboratorium Farmakologi, Laboratorium Biomedik dan Laboratorium Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang pada bulan Januari sampai dengan Februari 2018. Protokol eksperimen telah disetujui oleh Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.

Persiapan Hewan Coba

Tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina galur wistar yang sehat dan tidak cacat dilakukan adaptasi selama 1 minggu di tempat penelitian. Hewan coba diberikan makan dan minum secara teratur, kebersihan dan kenyamanan kandang dijaga.

Pembuatan Ekstrak Etanol Teh Hijau

Ekstrak teh hijau dibuat dengan mencampurkan 100 gram simplisia daun teh hijau dengan 900 ml etanol 96%, kemudian dilakukan proses evaporasi pada suhu 90°C selama $\pm 1,5 - 2$ jam untuk memisahkan larutan etanol dengan zat aktif teh hijau sehingga dihasilkan ekstrak etanol teh hijau dalam bentuk pasta sebanyak $\pm 20,5$ gram. Ekstrak etanol teh hijau ini disimpan pada suhu 4°C untuk mempertahankan senyawa kandungannya dan selanjutnya digunakan untuk paparan dosis pada tikus.

Perlakuan Hewan Coba

Tikus putih sejumlah 25 ekor dibagi menjadi 5 kelompok yaitu:

KN : tanpa perlakuan

KP : Sipermetrin 20 mg/kgBB/hari

P1 : Sipermetrin 20 mg/kgBB/hari + ekstrak etanol teh hijau 7 mg/kgBB/hari

P2 : Sipermetrin 20 mg/kgBB/hari + ekstrak etanol teh hijau 14 mg/kgBB/hari

P3 : Sipermetrin 20 mg/kgBB/hari + ekstrak etanol teh hijau 28 mg/kgBB/hari

Pemberian perlakuan per oral melalui sonde selama 28 hari. Pada hari ke-29 dilakukan pemeriksaan swab vagina untuk mengetahui siklus estrus. Tikus yang berada pada fase proestrus dianestesi dengan ketamin 1% secara intramuskuler (I.M.) pada bagian paha dengan dosis 0,2 ml kemudian dibedah untuk diambil darah dan organ ovariumnya.

Pengukuran Kadar FSH

Darah dari jantung tikus diambil kemudian dilakukan sentrifugasi dan diambil serumnya. Pengukuran kadar FSH dengan metode ELISA menggunakan kit *Cusabio*, catalog number CSB-E06869r.

Pemeriksaan Jumlah Folikel Antral

Organ ovarium diambil kemudian direndam dalam buffer formalin 10% selama 12-24 jam, selanjutnya dilakukan proses parafinisasi dan pewarnaan menggunakan *hematoxylin eosin*. Slide di scan menggunakan mikroskop Olympus dengan pembesaran 100x.

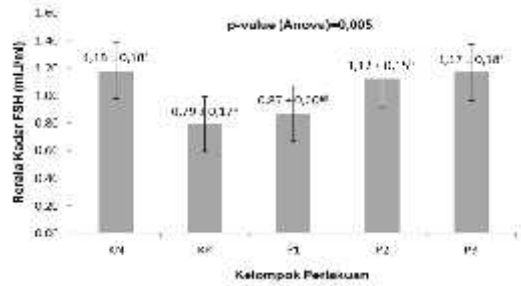
Analisis Data

Data diuji menggunakan uji *One Way Anova*, uji korelasi *Pearson Product Moment* dan dinyatakan signifikan bila nilai $p < 0,05$.

HASIL PENELITIAN

Kadar FSH

Pada Gambar 1 terlihat perbedaan yang bermakna ($p=0,002$) rerata kadar FSH antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif, dimana kelompok kontrol positif memiliki nilai rerata yang lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini berarti bahwa paparan Sipermetrin dapat menurunkan kadar FSH.

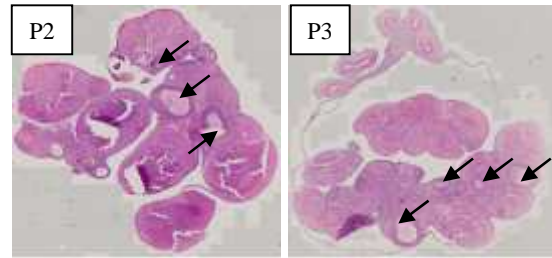
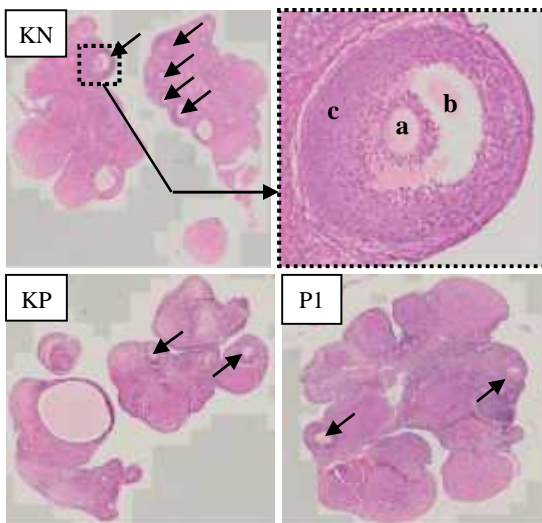


Gambar 1. Histogram rerata kadar FSH pada tikus yang dipapar Sipermetrin dan ekstrak etanol teh hijau

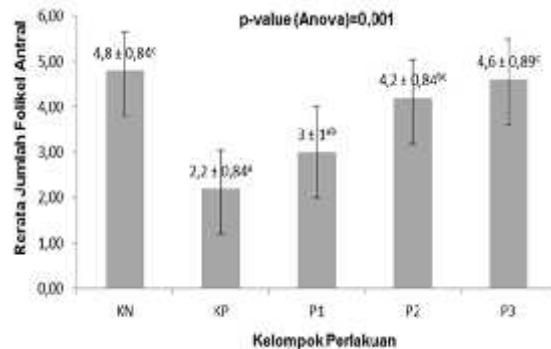
Rerata kadar FSH paling rendah pada kelompok kontrol positif, selanjutnya terjadi peningkatan berturut-turut rerata kadar FSH pada ketiga kelompok perlakuan seiring pertambahan dosis ekstrak etanol teh hijau yang diberikan sehingga mendekati nilai normal seperti pada kelompok kontrol negatif dan peningkatan ini bermakna secara statistik ($p=0,005$). Dosis ekstrak etanol teh hijau 28 mg/kgBB/hari merupakan dosis yang mampu mengembalikan kadar FSH ke kondisi normal.

Jumlah Folikel Antral

Folikel antral dapat diketahui melalui tampilan folikel ovarium yang memiliki rongga berisi cairan, oositnya dikelilingi zona pellucida dan 6 atau lebih lapisan sel granulosa yang berbentuk kuboid serta sudah terdapat sel theca sebagai hasil pewarnaan dengan *Hematoxylin Eosin* sebagaimana terlihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Folikel antral pada tikus yang dipapar Sipermetrin dan ekstrak etanol teh hijau a. Oosit, b. Antrum, c. Sel Granulosa. Folikel antral yang terdapat pada irisan penampang ovarium dengan pewarnaan HE ditunjukkan oleh tanda panah hitam, sementara folikel ovarium pada kotak garis putus-putus merupakan gambaran folikel antral dengan pembesaran 100x.



Gambar 3. Histogram rerata jumlah folikel antral pada tikus yang dipapar Sipermetrin dan ekstrak etanol teh hijau.

Pada Gambar 2 dan 3 terlihat perbedaan yang bermakna ($p=0,000$) rerata jumlah folikel antral antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif, dimana kelompok kontrol positif memiliki nilai rerata yang lebih kecil dibandingkan kelompok kontrol negatif. Hal ini membuktikan bahwa paparan Sipermetrin dapat mengurangi jumlah folikel antral. Rerata jumlah folikel antral paling rendah pada kelompok kontrol positif, selanjutnya terjadi peningkatan berturut-turut rerata jumlah folikel antral pada ketiga kelompok perlakuan seiring pertambahan dosis ekstrak etanol teh hijau yang diberikan sehingga mendekati nilai normal seperti pada kelompok kontrol negatif dan peningkatan ini bermakna secara statistik ($p=0,001$). Dosis ekstrak etanol teh hijau 28 mg/kgBB/hari merupakan dosis yang mampu

mengembalikan jumlah folikel antral ke kondisi normal.

Hubungan Kadar FSH dengan Jumlah Folikel Antral

Hubungan antara kadar FSH dengan jumlah folikel antral dianalisis melalui uji hubungan *Pearson Product Moment*. Hasil analisis statistik menunjukkan ($p=0,000$) yang berarti ada hubungan signifikan antara kadar FSH dengan jumlah folikel antral, dan nilai koefisien korelasi sebesar 0.742 menunjukkan bahwa ada hubungan yang positif dan kuat. Hal ini berarti bila terjadi peningkatan kadar FSH maka akan berakibat terjadi penambahan jumlah folikel antral, demikian pula sebaliknya bila terjadi penurunan kadar FSH maka akan berakibat terjadi pengurangan jumlah folikel antral.

PEMBAHASAN

Ekstrak Etanol Teh Hijau Meningkatkan Kadar FSH pada Tikus Betina yang Dipapar Sipermetrin

FSH merupakan hormon yang dikeluarkan oleh hipofisis anterior yang berfungsi dalam pertumbuhan folikel ovarium hingga antrum berkembang, menginduksi sekresi estrogen dan progesteron dari ovarium dengan mengaktifkan enzim aromatase dan P450, menginduksi proliferasi sel granulosa dan ekspresi reseptor LH serta mengarahkan umpan balik negatif pada sekresi GnRH (BKKBN, 2013).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ada perbedaan yang bermakna pada kadar FSH antara kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif yang berarti bahwa perlakuan pada tikus yang terpapar Sipermetrin selama 28 hari terbukti menunjukkan penurunan kadar FSH. Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya bahwa paparan Sipermetrin mengakibatkan terjadinya penurunan yang signifikan

terhadap kadar FSH, LH dan estrogen (Das *et al.*, 2016). Sejalan dengan penelitian lain oleh Solati *et al.* (2010), menunjukkan bahwa Sipermetrin yang dipaparkan pada mencit selama 30 hari secara signifikan menurunkan kadar hormon FSH dan LH dibandingkan dengan kelompok kontrol. Penurunan kadar FSH tersebut terjadi sebagai dampak dari tingginya konsentrasi Sipermetrin sehingga menginduksi stress oksidatif pada otak tikus dengan memediasi radikal bebas dalam merusak jaringan otak, hal ini berdampak pada kinerja hipotalamus dalam menstimulasi GnRH untuk mensekresi FSH dan LH (Giray *et al.*, 2001). Berkurangnya kadar FSH di dalam darah mengakibatkan kadar FSH pada organ target tidak memadai untuk mendukung perkembangan gonad dalam menjalankan fungsinya.

Pada penelitian ini, terjadi peningkatan kadar FSH seiring dengan pertambahan dosis ekstrak etanol teh hijau pada tikus yang dipapar Sipermetrin. Hal ini sesuai dengan penelitian Mahmood *et al.* (2015), 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. Katekin juga menyebabkan adanya struktur katekol yang menghambat pembentukan radikal bebas, serta menyebabkan peningkatan LH dan FSH.

Teh hijau mengandung Flavonoid yang berperan dalam *scavenging* radikal bebas. Aktivitas *scavenging* Flavonoid diawali dengan pemberian gugus hidrogen atau elektron pada radikal bebas ($R\bullet$) yang akan menghasilkan molekul radikal Flavonoid ($FIO\bullet$) dan molekul stabil (RH). Radikal Flavonoid ($FIO\bullet$) memiliki reaktivitas yang lebih rendah dibandingkan radikal bebas ($R\bullet$). Adapun radikal Flavonoid ($FIO\bullet$) akan berikatan dengan radikal lainnya menjadi senyawa non reaktif (Sandhar *et al.*, 2011). Menurut Procházková (2011) Flavonoid

dapat mencegah kerusakan karena radikal bebas dengan cara berikatan langsung dengan ROS, mengaktifasi enzim antioksidan, aktivitas *chelating* logam, mampu mereduksi radikal *a-tocopheryl*, penghambatan oksidasi, mitigasi stres oksidatif yang disebabkan oleh oksida nitrat dan peningkatan kadar asam urat. Prior dan Cao (2000) menyebutkan bahwa kemampuan antioksidan Flavonoid lebih kuat daripada vitamin C dan E.

Teh hijau mengandung dua komponen aktif polifenol katekin yang menghambat aktivitas enzimatis dari catechol-o-methyltransferase dan kafein yang menghambat dekomposisi yang ditimbulkan oleh induksi phosphodiesterase yang menyebabkan pengeluaran norepinephrine. Norepinefrin menyebabkan lonjakan sekresi GnRH melalui vena portal di hipofisis yang menyebabkan jumlah GnRH dalam darah mencapai nilai maksimum. Untuk pertumbuhan folikel, gonadotropin diperlukan untuk ovulasi, luteinisasi dan sintesis steroid oleh folikel dan korpus luteum. Mekanisme aksi FSH melalui aktivasi G-protein, produksi cAMP dan aktivasi protein kinase A. Kemudian protein terfosforilasi oleh pengaruh protein Kinase A dan akhirnya steroid diproduksi (Auvichayapat *et al.*, 2008).

Ekstrak Etanol Teh Hijau Meningkatkan Jumlah Folikel Antral pada Tikus Betina yang Dipapar Sipermetrin

Folikel antral merupakan salah satu tahap pada folikulogenesis ovarium dengan ciri telah mengalami pertumbuhan oosit sempurna yang dikelilingi oleh zona pellucida, memiliki lapisan sel granulosa sekitar 6 atau 8 lapis, terdapat basal lamina, sel teka internal dan eksternal serta telah terbentuknya antrum (Erickson and William, 2012). Folikel antral merupakan kandidat marker yang kuat untuk menilai cadangan folikel ovarium karena akan mempengaruhi tingkat fertilitas pada wanita. Selain itu

folikel antral juga dapat digunakan sebagai prediktor respon ovarium terhadap stimulasi hormon (Bancsi *et al.*, 2002; Te Velde and Pearson, 2002).

Hasil analisa data jumlah folikel antral pada penelitian ini menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna rerata jumlah folikel antral antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok kontrol positif yang berarti bahwa paparan Sipermetrin selama 28 hari terbukti dapat mengurangi jumlah folikel antral pada ovarium. Hal ini dikarenakan Sipermetrin dapat terakumulasi dalam lemak tubuh, kulit, hati, ginjal, kelenjar adrenal, ovarium, paru-paru, darah dan jantung (Chen *et al.*, 2015). Akumulasi Sipermetrin pada ovarium mengakibatkan stres oksidatif yang menyebabkan kerusakan jaringan sel secara lokal sehingga mempengaruhi pertumbuhan folikel. Molavi *et al.* (2014) menyatakan bahwa pemberian oral Sipermetrin mengakibatkan atresia folikel serta penurunan kadar serum estradiol dan progesteron, pembengkakan dinding folikel dan pecah serta terjadi penyusutan folikel (Mukadam and Kulkarni, 2014) dan juga penurunan jumlah folikel antral (Indrayanti, 2017).

Pada penelitian ini, terjadi peningkatan jumlah folikel antral seiring dengan penambahan dosis ekstrak etanol teh hijau pada tikus yang dipapar Sipermetrin. Hal ini sesuai dengan penelitian Ali *et al.* (2014), tampak perubahan degeneratif dari ovarium dengan banyak folikel atresia, stroma mengalami vakuolisasi, medula menunjukkan beberapa vakuola dengan penyumbatan pembuluh darah pada tikus yang dipapar MSG dan dengan pemberian ekstrak teh hijau menunjukkan perbaikan histologis ovarium.

Teh hijau sebagai antioksidan karena kandungan katekinnya mampu meningkatkan jumlah folikel antral ovarium. Kandungan teh hijau sebagian besar terdiri dari katekin, asam fenolik, tanin, dan lain-lain yang dapat bekerja secara sinergis dan mampu

memberikan efek antioksidan yang optimal. Teh hijau berperan sebagai antioksidan yang sangat baik untuk aktivitas biologis, seperti penghambatan enzim oksidatif, penghambatan faktor transkripsi pada kanker, membersihkan oksigen reaktif dan reduksi logam chelation (Rashidinejad *et al.*, 2016).

Polifenol pada teh hijau memiliki aktivitas antioksidan yang kuat, yang jauh lebih besar dari vitamin C atau E, dan 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 kerusakan (Wu Weanbiao, 2013).

McKay and Blumberg (2002) menunjukkan selain polifenol, teh hijau juga mengandung senyawa karotenoid, tocopherols, asam askorbat, mineral (Cr, Mn, Se dan Zn) dan senyawa fitokimia tertentu yang dapat meningkatkan potensi antioksidan.

Hubungan Kadar FSH dengan Jumlah Folikel Antral pada Tikus Betina yang Dipapar Sipermetrin dan Ekstrak Etanol Teh Hijau

Penelitian ini membuktikan adanya hubungan yang positif dan kuat antara kadar FSH dengan jumlah folikel antral. Artinya, bila terjadi peningkatan kadar FSH maka akan berakibat terjadi penambahan jumlah folikel antral.

Hal ini dapat menguatkan teori yang disampaikan Pavlik *et al.* (2011) bahwa FSH berperan dalam pematangan folikel, merangsang sintesis dan sekresi estrogen dan merangsang ekspresi reseptor LH di sel granulosa. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan Kline *et al.* (2005) pada 176 wanita yang diperiksa dengan ultrasonografi

transvagina bahwa FSH berhubungan secara bermakna dengan jumlah folikel antral.

Secara fisiologis, perkembangan folikel dipengaruhi oleh mekanisme endokrin, parakrin dan autokrin dalam aksi seleksi folikel. Mekanisme endokrin dalam perkembangan folikel diawali oleh hormon gonadotropin (FSH dan LH). FSH dapat meningkatkan IGF-1 dan menurunkan TGF- β . IGF-1 berfungsi dalam meningkatkan pertumbuhan growth factor pada sel teka sehingga dapat meningkatkan *growth factor* TGF- β yang berperan dalam mencegah terjadinya apoptosis pada sel granulosa. Mekanisme parakrin dilakukan oleh neuron dalam mempengaruhi hipofise anterior untuk mensekresi FSH dan LH melalui GnRH (Townson and Combelles, 2012). Secara sistemik, sekresi pulsatif FSH memicu perkembangan folikel antral di ovarium yang sering disebut sebagai “gelombang folikel”. Munculnya gelombang ini bersamaan dengan lonjakan sekresi FSH (Adams *et al.*, 1992; Townson and Combelles, 2012). Sehingga dapat dipastikan bahwa FSH mempengaruhi tumbuhnya folikel di ovarium hingga antrum berkembang, sementara penurunan FSH memicu folikel menjadi apoptosis dan atresia sehingga jumlah folikel sehat akan berkurang.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil analisis pada kadar FSH dan jumlah folikel antral, maka dapat disimpulkan bahwa pemberian ekstrak etanol teh hijau terbukti secara signifikan dapat meningkatkan kadar FSH dan jumlah folikel antral pada tikus betina yang dipapar Sipermetrin.

DAFTAR PUSTAKA

Adams, GP., Matteri, RL., Kastelic, JP., Ko, JCH., et al., (1992), Association Between Surges of Follicle-Stimulating Hormone and The Emergence of Follicular Waves

- in Heifers. *J of Reproduction and Fertility*, vol.94(1), pp.177-88
- Adjrah, Y., Karou, SD., Agbonon, A., Ameyapoh, Y., et al., (2013), Effect of Cypermethrin-Treated Lettuce (*Lactuca sativa*) on Wistar Rat Liver. *J of Appl Pharmaceutical Sci.*, vol.3(01), pp.128-32. doi: 10.7324/JAPS.2013.30125. ISSN 2231-3354.
- Ali, AA., El-Seify, GH., El-Haroun, HM., Soliman, MM., (2014)., Effect of Monosodium Glutamate on The Ovaries of Adult Female Albino Rats and The Possible Protective Role of Green Tea. *Menoufia Med. J.*, vol.27, pp.796-9.
- Amir, N., Suprayitno, E., Hardoko, Nursyam, H. (2014). Cypermethrin Residues on Jambal Roti Product of Giant Catfish (*Arius thalassinus* Ruppell). *Int. J of ChemTech Research*. CODEN (USA): IJCRGG 6 (11): 4789-4795. ISSN: 0974-4290
- Auvichayapat, P., Prapochanung, M., Tunkamnerdthai, O., Sripanidkulchai, BO., et al.,(2008), *Effectiveness of Green Tea on Weight Reduction in Obese Thais: A randomized, Controlled Trail*, *Physiology & Behavior* 3(93),pp.91-486.
- Bancsi, LF., Broekmans, F., Eijkemans, M., Jong, FH., et al., (2002), Predictors of Poor Ovarian Response in Invitro Fertilization: A Prospective Study Comparing Basal Markers of Ovarian Reserve. *Fertility and Sterility J*, vol.77 (2).
- BKKBN., (2013), Hormon-hormon dalam Siklus Menstruasi. Available from <http://keluargaberencana.com/kesrepo/sistem-reproduksi/hormon-hormon-dalam-siklus-menstruasi>. Diunduh tanggal 20/09/17.
- BSN., (2008), Keputusan Kepala Badan Standarisasi Nasional Nomor 57/Kep/BSN/2008 tentang Batas Maksimum Pestisida pada Hasil Pertanian. Available from www.sisni.bsn.go.id. Diunduh tanggal 18/09/17.
- Chen, L., Xu, P., Diao, J., Di, S., et al., (2016), Distribution, Metabolism and Toxic Effects of Beta-Cypermethrin in Lizards (*Eremias argus*) Following Oral Administration, *J of Hazardous Materials*, vol.306, pp.87-94.
- Das, T., Pradhan, A., Ghosh, R., Paramanik, A., et al., (2016), Effects of Exposure to Cypermethrin on the Onset of Puberty and Ovarian Biomarkers in Female Prepubertal Rat: Attenuating Role of Zinc. *Toxicol. and Forensic Med J*. vol.1(1), pp.32-41. doi: 10.17140/TFMOJ-1-106.
- Erickson, GF and Williams, CJ., (2012), *Morphology and Physiology of the Ovary*. South Dartmouth (MA): NCBI Bookshelf
- Giray, B., Gürbay, A., Hincal, F., (2001), Cypermethrin-Induced Oxidative Stress in Rat Brain and Liver is Prevented by Vitamin E or Allopurinol. *Toxicol. Letters*, vol.118, pp.139-46.
- Indrayanti. (2017). *Pengaruh Paparan Cypermethrin Per Oral Terhadap Ekspresi Bcl-2 pada Sel Granulosa dan Jumlah Folikel Antral pada Ovarium Rattus norvegicus*. Tesis Mahasiswa Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang.
- Kline, J., Kinney, A., Kelly, A., Reuss, ML., et al., (2005), Predictors of Antral Follicle Count During The Reproductive Years, *Human Reproduction J*, vol.20 (8), pp.2179–89. doi: 10.1093/humrep/dei048.
- Loekman, U., Suyani, H., Munaf, E dan Zein, R., (2005), Penentuan Sipermetrin dan Permetrin sebagai Residu Pestisida dalam Kubis Secara HPLC, *J Kimia Andalas*, vol.11(1), pp.21-4.
- Mahmood, B., Mokhtar, M., Esfandiar, S., (2015), The Impact of Green Tea (*Camellia Sinensis*) on the Amount of Gonadotropin Hormones (LH, FSH) in Immature Female Rats Poisoned with Cadmium Chloride. *Biomed. & Pharmacol. J*, vol. 8(1), pp.265-6.

- McKay, DL and Blumberg, JB., (2002), The Role of Tea in Human Health: An Update. *J of The American College of Nutrition*, vol.21(1), pp.1-13.
- Molavi, M., Razi, M., Malekinejad, H., Amniattalab, A., Rezaie, H., (2014), Vitamin E Improved Cypermethrin Induced Damages in The Ovary of Rats; Evidence for Angiogenesis and P53 Involvement, *Pesticide Biochem. and Physiol. J*, vol.110, pp.27-35 .
- Mukadam, M and Kulkarni, A., (2014), Cypermethrin Induced Histopathological Alterations in Female Gonad of Estuarine Clam, *Katelsysia opima* (Gmelin), *Int. J of Curr. Research and Academic Review*, vol.2(9), pp.33-8. ISSN: 2347-3215.
- Pavlik, R., Wypior, G., Hecht, S., Papadopoulos, P., *et al.*, (2011), Induction of G Protein-Coupled Estrogen Receptor (GPER) and Nuclear Steroid Hormone Receptors by Gonadotropins in Human Granulosa Cells, *Histochemistry and Cell Biology*, vol.136(3), pp.289- 99.
- Prior, RL and Cao, G., (2000), Antioxidant Phytochemicals in Fruits and Vegetables: Diet and Health Implications, *Hort Sci.*, vol.35(4), pp. 588-92.
- Procházková, D., Bousová, I., Wilhelmová, N., (2011)., Antioxidant and Prooxidant Properties of Flavonoids, *Fitoterapia*, vol.82(4), pp.513-23.
- Rashidinejad, A., Birch, EJ., Everet, DW., (2016), Antioxidant Activity and Recovery of Green Tea Catechins in Full-Fat Cheese Following Gastrointestinal Simulated Digestion, *J of Food Composition and Analysis*, vol.48, pp.14-20.
- Sandhar, HK., Kumar, B., Prasher, S., Tiwari, P., *et al.*, (2011), A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids, *Int. Pharm. Sci.*, vol.1(1), pp.25-41.
- Sankar, P., Telang, AG., Manimaran, A., (2010), Protective Effect of Curcumin on Cypermethrin-Induced Oxidative Stress in Wistar Rats, *Exp. and Toxicol. Pathology*, vol.64, pp.487-93.
- Siregar, HJ., (2009), *Pengaruh Pemberian Vitamin C Terhadap Jumlah Sel Leydig Dan Jumlah Sperma Mencit Jantan Dewasa (Mus musculus, L.) Yang Dipapari MSG*, Medan, Universitas Sumatera Utara .
- Solati, J., Hajikhani, R., and Zaeim, RT., (2010), Effects of Cypermethrin on Sexual Behaviour and Plasma Concentrations of Pituitary-Gonadal Hormones, *Royal Institute Int. J of Fertility and Sterility*, vol.4, pp.23-8
- Te Velde, ER and Pearson, PL., (2002), The Variability of Female Reproductive Aging, *Human Reproduction Update*, vol.8(2), pp.141-54.
- Townson, DH and Combelles, CMH., (2012), *Ovarian Follicular Atresia, Basic Gynecology-Some Related Issues*, Prof. Atef Darwish (Ed.). InTech. ISBN: 978-953-51-0166-6, Available from:<http://www.intechopen.com/books/basic-gynecology-some-related-issues/ovarian-follicular-atresia>.
- Winarsi, H., (2007), *Antioksidan Alami dan Radikal Bebas, Potensi dan Aplikasinya Dalam Kesehatan*, Yogyakarta, Kansius, pp.79-81.
- Wu Weanbiao, (2013), *Green Tea Varieties, Productio and Health Benefits*, New York, Nova Biomedical, pp.3-11.

