Jurnal Kedokteran Syiah Kuala
Volume 22, Number 2, Juni 2022
Pages: 80-88

ISSN: 1412-1026
E-ISSN: 25500112
DOI: 10.24815/jks.v22i2.21942

Potensi teh hijau (*Camellia sinensis* L.) terhadap kualitas spermatozoa dengan stres oksidatif: sebuah tinjauan *systematic review*

[1*]Chesya Raifela Devirza, [2]Boenga Nurcita, [3]Yudhi Nugraha

[1)]Program Studi Sarjana Kedokteran, FK UPN Veteran Jakarta; [2)]Departemen Histologi, FK UPN Veteran Jakarta; [3)]Departemen biologi molekuler, FK UPN Veteran Jakarta
*Email: chesyaraifela@gmail.com

Abstrak. Paparan xenobiotik secara terus menerus dapat berdampak pada terbentuknya radikal bebas dan gangguan terhadap sistem hormon yang dapat menurunkan kualitas spermatozoa serta terjadinya stres oksidatif pada sel. Antioksidan dapat berperan dalam mencegah dan memperbaiki kondisi tersebut. Teh hijau (*Camellia sinensis L.*) adalah salah satu dari antioksidan alami yang mengandung senyawa polifenol katekin. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi teh hijau terhadap kualitas spermatozoa dengan stres oksidatif. Penelitian ini menggunakan metode *systematic literature review*. Pencarian jurnal dilakukan pada bulan Agustus hingga November tahun 2020 menggunakan *Pubmed*, *Google Scholar* serta *EBSCO* dan diseleksi menggunakan metode PRISMA-P. Penilaian terhadap jurnal dilakukan menggunakan *Quality Assessment Criteria* yang disusun oleh JBI (*Joanna Briggs Institute).* Hasil penelitian menunjukan terdapat enam jurnal yang menyatakan terjadinya peningkatan kuantitas dan motilitas, empat jurnal yang menyatakan terjadinya peningkatan viabilitas, empat jurnal yang menyatakan terjadinya penurunan abnormalitas dan satu jurnal yang menyatakan terjadinya penurunan motilitas setelah pemberian ekstrak teh hijau terhadap spermatozoa. Kesimpulan: Teh hijau mengandung senyawa katekin yang dapat bermanfaat dalam peningkatan kualitas spermatozoa yang mengalami stres oksidatif.

Kata kunci: Kualitas, spermatozoa, stres oksidatif, teh hijau

Abstract. Continuous exposure to xenobiotics may have an impact on the formation of free radicals, and disruption of the hormone system leading to decline in quality of spermatozoa and oxidative stress in cells. Antioxidants can play a role in preventing and improving these conditions. Green tea (*Camellia sinensis L.*) is one of the many natural antioxidants that contain catechin polyphenol compounds. This study aims to determine the potential effect of green tea on the quality of spermatozoa with oxidative stress. This research uses systematic literature review (SLR) method. Journal searches were carried out from August to November 2020 and were selected using the PRISMA-P method. The journal assessments were conducted using the Quality Assessment Criteria compiled by JBI (Joanna Briggs Institute). The results showed that there were six journals stating an increase in quantity and motility, four journals stating an increase in viability, four journals stating a decrease in abnormalities and one journal stating a decrease in motility of spermatozoa after green tea extract administration. Conclusion: Green tea contains catechin compounds which can be useful in improving the quality of spermatozoa with oxidative stress.

Keywords: Quality, spermatozoa, oxidative stress, green tea

Pendahuluan

Prevalensi pasangan infertil di Indonesia adalah sebesar 10-15% dari total 39,8 juta Pasangan Usia Subur (PUS).[1] Perhimpunan Fertilisasi In Vitro Indonesia (PERFITRI) menyatakan sebanyak 1.712 pria dan 2.055 wanita mengalami keluhan infertilitas pada tahun 2017. Tingkat infertilitas pria diantara pasangan yang memiliki keluhan kesuburan adalah sebesar 30-35%.[2] Infertilitas adalah kegagalan untuk mencapai kehamilan klinis setelah mencoba selama 12 bulan atau lebih dari hubungan seksual yang dilakukan secara teratur dan tanpa menggunakan proteksi.[3] HIFERI dan PERFITRI dalam buku Konsensus Penanganan Infertilitas tahun 2013 menyatakan konsumsi alkohol, merokok, penggunaan obat-obatan tertentu, paparan suhu yang terlalu ekstrem dan stres merupakan faktor risiko dari infertilitas. Paparan xenobiotik tersebut dapat menyebabkan akumulasi dari ROS yang dapat memicu timbulnya stres oksidatif berlebih.[4]

Stres oksidatif terjadi akibat peningkatan produksi radikal bebas yang terbentuk saat bereaksi dengan molekul biologik lain yang semakin lama akan merusak membran sel dan jaringanlain.[5] Stres oksidatif dapat menyebabkan gangguan dalam fungsi sperma dengan menyebabkan peningkatan kerusakan DNA spermatozoa dan mengakibatkan apoptosis pada sel.[6] Indonesia merupakan negara yang kaya akan floranya, terlebih lagi dalam hal tanaman yang sudah banyak diaplikasikan dalam dunia kesehatan. Beberapa jenis tanaman yang dapat membantu tingkat fertilitas pria karena kandungan antioksidan tinggi yang dikandungnya antara lain adalah wortel, bawang putih, jahe, *parsley*, ginseng dan teh hijau.[7] Salah satu jenis teh yang berperan adalah teh hijau yang mengandung antioksidan alami berupa senyawa flavonoid katekin.[8]

Teh hijau mengandung sekitar 30-40% polifenol yang setara dengan 80% flavonoid, serat (26%), protein (15%), lipid (2-7%), vitamin dan mineral (5%), *methylxanthines* (3-4%) dan pigmen (1-2%). Teh hijau tidak mengalami proses fermentasi sehingga kadar polifenol yang terkandung lebih banyak dibandingkan jenis teh lain akibat tidak mengalami oksidasi. Polifenol bekerja sebagai antioksidan yang dapat menangkal radikal bebas yang terakumulasi di dalam sel akibat stres oksidatif.[9]

Hasil uji pemberian paparan timbal menunjukan hasil berupa penurunan rerata kuantitas, abnormalitas dan viabilitas sperma tikus putih.[10] Penelitian dilakukan kepada 240 laki-laki dengan keluhan infertilitas menggunakan analisis semen dan dikategorikan kedalam beberapa paparan dari lingkungan. Merokok, konsumsi alkohol dan paparan terhadap agensia toksik lainnya berperan dalam penurunan kualitas semen, peningkatan stres oksidatif dan gangguan DNA sperma.[11] Penelitian terhadap ekstrak teh hijau menyimpulkan bahwa ekstrak teh hijau mampu meningkatkan motilitas spermatozoa tikus putih jantan yang diberi paparan asap rokok.[12]

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui potensi teh hijau terhadap kualitas spermatozoa dengan stres oksidatif dengan cara mengumpulkan, merangkum dan mengidentifikasi penelitian-penelitan kedalam suatu tinjauan yang komprehensif dan sistematik.

Metode Penelitian

Desain penelitian yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah *Systematic Literature Review* (SLR). Tujuan dari SLR adalah untuk memberikan ringkasan lengkap dari beberapa literatur yang ada dan relevan dengan pertanyaan yang akan diteliti.[13] Populasi yang diteliti adalah jurnal penelitian terkait dengan bukti potensi teh hijau (*Camellia sinensis* L.) sebagai proteksi terhadap spermatozoa dengan stres oksidatif**.** Penelitian ini menggunakan metode *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocols* (PRISMA-P). PRISMA-P digunakan sebagai persiapan protokol tinjauan sistematis dan meta-analisis berupa *check-list* yang merangkum kumpulan data dari berbagai studi, khususnya sebagai evaluasi efek dari intervensi, yang digunakan dalam penelitian.[14]

Strategi Pencarian Literatur

Pada penelitian ini, peneliti melakukan pencarian literatur yang dipublikasikan secara internasional melalui website portal jurnal seperti *Google Scholar*, *EBSCO* dan *PubMed*. Berdasarkan judul penelitian "Potensi Teh Hijau (*Camellia sinensis* L.) Terhadap Kualitas Spermatozoa Dengan Stres Oksidatif: Sebuah Tinjauan *Systematic Review*", maka peneliti menggunakan kata kunci (*rats OR mice OR rodents AND green tea OR Camellia sinensis AND extract AND spermatozoa*) pada *EBSCO*. Peneliti juga menggunakan kata kunci (*green tea Camellia sinensis spermatogenesis sperm semen quality quantity motility rats*) pada *google scholar* dan (*green tea Camellia sinensis sperm rats*) pada *PubMed*. Hasil pencarian literatur akan dikumpulkan dan diolah menggunakan aplikasi *Mendeley*, suatu aplikasi perangkat lunak yang berfungsi sebagai penyusun daftar pustaka.

Kriteria Artikel

Kriteria yang digunakan dalam penelitian ini adalah kriteria inklusi dan kriteria eksklusi. Jurnal penelitian yang dipublikasikan masuk kedalam kriteria inklusi apabila penelitian atau jurnal tersebut membahas atau memaparkan hasil pemeriksaan kualitas spermatozoa tikus galur wistar yang diberikan ekstrak teh hijau dan diberikan paparan yang dapat memicu stres oksidatif pada tikus. Jurnal juga termasuk ke dalam kriteria inklusi apabila dipublikasikan menggunakan Bahasa Inggris dan dipublikasikan dalam rentang waktu 10 tahun (2011-2020). Sedangkan, jurnal penelitian dikategorikan sebagai kriteria eksklusi apabila jurnal tersebut tidak melakukan pemeriksaan kualitas spermatozoa, tikus yang digunakan bukan tikus galur wistar, tidak menggunakan ekstrak teh hijau sebagai bahan penelitian, ekstrak teh hijau bukan ekstrak utama, tidak memberikan paparan dari luar yang dapat memicu stres oksidatif pada tikus, dipublikasikan menggunakan bahasa selain Bahasa Inggris, serta dipublikasikan sebelum tahun 2011.

Quality Assessment

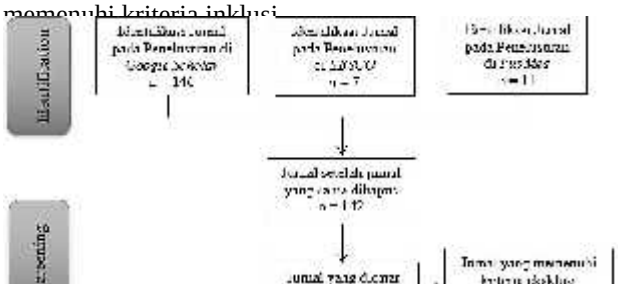
Jurnal penelitian yang diperoleh akan diuji kelayakannya melalui *Quality Assessment Criteria* yang diadaptasi dari JBI (*Joanna Briggs Institute*). *JBI Critical Appraisal Checklist Tools* yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah *Checklist for Randomized Controlled Trials* untuk literatur dengan metode *Randomized Controlled Trials (RCT). Checklist Tools* ini terdiri dari beberapa pertanyaan dengan pilihan jawaban "ya", "tidak", "tidak jelas", ataupun "tidak dapat diaplikasikan" dan nantinya akan dilakukan penentuan apakah literatur tersebut dapat digunakan dalam penelitian atau tidak.

Sintesis Data

Peneliti melakukan sintesis data dengan cara merangkum setiap jurnal dan penelitian yang sesuai dengan kriteria inklusi dan selanjutnya data tersebut akan disusun ke dalam sebuah tabel. Rangkuman jurnal atau penelitian tersebut meliputi nama peneliti, tahun penerbitan, negara, judul, metode dan hasil. Sintesis data pada *Systematic Literature Review* ini berfokus untuk memudahkan pengambilan kesimpulan, peneliti akan mencari persamaan dan perbedaan data-data yang terkumpul.

Hasil Penelitian

Peneliti menemukan sebanyak 164 jurnal dan dilakukan penyaringan menggunakan kriteria inklusi dan eksklusi sehingga didapatkan 8 jurnal yang memenuhi kriteria inklusi.



top

Gambar 1. Kriteria Artikel

Tabel 1. Jurnal yang Terpilih

No.	Nama dan Tahun Penelitian	Judul Penelitian
1.	Abdelrazek, HMA *et al.*, 2016	*"Ameliorating effects of green tea extract on cadmium induced reproductive injury in male Wistar rats with respect to androgen receptors and caspase- 3"*
2.	Das, B *et al.*, 2017	*"Ameliorative role of ethyl-acetate fraction of methanolic leaf extract of Camellia sinensis (green tea) on streptozotocin-induced diabetes linked testicular hypofunction in albino rat: A dose-dependent biochemical and genomic transection study"*
3.	Mahmoudi, R *et al.*, 2018	*"Green tea improves rat sperm quality and reduced cadmium chloride damage effect in spermatogenesis cycle"*
4.	Mosbah, R *et al.*, 2015	*"Nicotine-induced reproductive toxicity, oxidative damage, histological changes and haematotoxicity in male rats: the protective effects of green tea extract"*
5.	Azizi, M *et al.*, 2019	*"The effect of green tea extract on the sperm parameters and histological changes of testis in rats exposed to para-nonylphenol"*
6.	Sha'bani, N *et al.*, 2015	*"Survey of the detoxification effect of green tea extract on the reproductive system in rats exposed to lead acetate"*
7.	Heikal, TM *et al.*, 2014	*"Oxidative damage and reproductive toxicity associated with cyromazine and chlorpyrifos in male rats: the protective effects of green tea extract"*
8.	Vieira, JIT *et al.*, 2020	*"Effect of green tea extract (Camellia sinensis) on the spermatic parameters of Wistar rats submitted or not to testicular heat shock"*

Tabel 2. Skor JBI

No.	Penulis	Skor
1.	Abdelrazek, HMA *et al.*, 2016	83,3%
2.	Das, B *et al.*, 2017	66,6%
3.	Mahmoudi, R *et al.*, 2018	66,6%
4.	Mosbah, R *et al.*, 2015	66,6%
5.	Azizi, M *et al.*, 2019	66,6%
6.	Sha'bani, N *et al.*, 2015	66,6%
7.	Heikal, TM *et al.*, 2014	66,6%
8.	Vieira, JIT *et al.*, 2020	66,6%

Efek Destruktif terhadap Kualitas Sperma Tikus Sehat
Sintesis data pada tabel ini dilakukan untuk melihat efek yang dapat terjadi pada sperma tikus yang diberikan paparan terhadap penyebab stres oksidatif. Nilai P atau signifikansi dibandingkan dengan nilai kualitas sperma kelompok kontrol yang tidak diberikan paparan apapun. Penelitian dilakukan menggunakan empat parameter berupa kuantitas, konsentrasi, motilitas dan abnormalitas sperma.

Tabel 3. Efek Destruktif terhadap Kualitas Sperma Tikus Sehat

No.	Peneliti	Kuantitas	Viabilitas	Motilitas	Abnormalitas
1.	Abdelrazek, HMA *et al.*, 2016	-	0.1% (↓, P<0.05)	-	60.23% (↑, P<0.05)
2.	Das, B *et al.*, 2017	11.3 juta/mL (↓, P<0.05)	45.3% (↓, P<0.05)	52.5% (↓, P<0.05)	-
3.	Mahmoudi, R *et al.*, 2018	144.67 juta/mL (↓, P<0.05)	-	29.33% (↓)	6.67% (↑)
4.	Mosbah, R *et al.*, 2015	239.11 juta/mL (↓, P<0.05)	-	54.15% (↓, P<0.05)	9.5% (↑, P<0.05)
5.	Azizi, M *et al.*, 2019	11.91 juta/mL (↓, P<0.05)	66.34% (↓, P<0.05)	83.3% (↓, P<0.05)	-
6.	Sha'bani, N *et al.*, 2015	10.5 juta/mL (↓, P<0.05)	13.8% (↓, P<0.05)	22.5% (↓, P<0.05)	-
7.	Heikal, TM *et al.*, 2014	1.43.8 juta/mL (↓, P<0.05) 2.39.2 juta/mL (↓, P<0.05) 3.36.8 juta/mL (↓, P<0.05)	-	1. 61.4% (↓, P<0.05) 2. 63.8% (↓, P<0.05) 3. 53% (↓, P<0.05)	1. 33.6% (↑, P<0.05) 2. 35.2% (↑, P<0.05) 3. 39.4% (↑, P<0.05)
8.	Vieira, JIT *et al.*, 2020	-	-	42.17% (↓, P<0.05)	-

Tabel 4. Efek Destruktif terhadap Enzim Antioksidan

No.	Peneliti	MDA	SOD	CAT
1.	Abdelrazek, HMA *et al.*, 2016	-	230.57 U/g testes (↓, P<0.05)	0.05 U/g testes (↓, P<0.05)
2.	Das, B *et al.*, 2017	-	3 U/mg (↓, P<0.05)	2.7 U/mg testes (↓, P<0.05)
3.	Mahmoudi, R *et al.*, 2018	1.2 nmol/gr (↑, P<0.05)	-	-
4.	Mosbah, R *et al.*, 2015	-	0.78 U/mL (↓, P<0.05)	24.5 U/mL (↓, P<0.05)
5.	Azizi, M *et al.*, 2019	4.6 nmol/gr (↑, P<0.05)	-	-
6.	Sha'bani, N *et al.*, 2015	-	-	-
7.	Heikal, TM *et al.*, 2014	1. 6.15 nmol/gr (↑, P<0.05) 2. 6.73 nmol/gr (↑, P<0.05) 3. 8.22 nmol/gr (↑, P<0.05)	1. 33.2 U/mg (↓, P<0.05) 2. 34.7 U/mg (↓, P<0.05) 3. 28.2 U/mg (↓, P<0.05)	1. 55.4 U/mg (↓, P<0.05) 2. 46.4 U/mg (↓, P<0.05) 3. 44.9 U/mg (↓, P<0.05)
8.	Vieira, JIT *et al.*, 2020	-	-	-

Mekanisme Antioksidan Teh Hijau
Sintesis data pada tabel ini dilakukan untuk melihat efek yang dapat terjadi pada sperma tikus yang diberikan teh hijau yang merupakan sumber antioksidan. Nilai P atau signifikansi dibandingkan dengan nilai kualitas sperma kelompok kontrol yang tidak diberikan paparan apapun. Penelitian dilakukan menggunakan empat parameter berupa kuantitas, konsentrasi, motilitas dan abnormalitas sperma.

Tabel 5. Mekanisme Antioksidan Teh Hijau

No.	Peneliti	Kuantitas	Viabilitas	Motilitas	Abnormalitas
1.	Abdelrazek, HMA *et al.*, 2016	-	0.49% (↑)	-	8.12% (↑)
2.	Das, B *et al.*, 2017	-	-	-	-
3.	Mahmoudi, R *et al.*, 2018	170.67 juta/mL (↓)	-	46.67% (↓)	3%
4.	Mosbah, R *et al.*, 2015	307.94 juta/mL (↓, P<0.05)	-	79.41% (↑, P<0.05)	2% (↑, P<0.05)
5.	Azizi, M *et al.*, 2019	18.08 juta/mL (↑, P<0.05)	84.65% (↑, P<0.05)	92.26% (↑, P<0.05)	-
6.	Sha'bani, N *et al.*, 2015	43.6 juta/mL (↑, P<0.05)	82% (↑, P<0.05)	79% (↑, P<0.05)	-
7.	Heikal, TM *et al.*, 2014	69.9 juta/mL (↓)	-	85.2% (↑)	14.2% (↓)
8.	Vieira, JIT *et al.*, 2020	-	-	67.92% (↓)	-

Tabel 6. Mekanisme Antioksidan Teh Hijau terhadap Enzim Antioksidan

No.	Peneliti	MDA	SOD	CAT
1.	Abdelrazek, HMA *et al.*, 2016	-	1011.14 U/g testes (↑, P<0.05))	0.29 U/g testes (↑)
2.	Das, B *et al.*, 2017	-	-	-
3.	Mahmoudi, R *et al.*, 2018	0.3 mmol/gr (↓)	-	-
4.	Mosbah, R *et al.*, 2015	-	3.42 U/mL (↑, P<0.05)	68.26 U/mL (↑, P<0.05)
5.	Azizi, M *et al.*, 2019	2.4 nmol/gr (↓, P<0.05)	-	-
6.	Sha'bani, N *et al.*, 2015	-	-	-
7.	Heikal, TM *et al.*, 2014	4.07 nmol/mg (↓)	54.3 U/mg (↑)	80.9 U/mg (↑)
8.	Vieira, JIT *et al.*, 2020	-	-	-

Efek Antioksidan terhadap Sperma Tikus Sakit

Sintesis data pada tabel ini dilakukan untuk melihat efek yang dapat terjadi pada sperma tikus yang diberikan paparan terhadap penyebab stres oksidatif dan teh hijau sebagai antioksidan dalam melawan terbentuknya radikal bebas. Nilai P atau signifikansi dibandingkan dengan nilai kualitas sperma kelompok yang diberikan paparan terhadap stress oksidatif tanpa pemberian teh hijau. Penelitian dilakukan menggunakan empat parameter berupa kuantitas, konsentrasi, motilitas dan abnormalitas sperma.

Tabel 7. Efek Antioksidan terhadap Kualitas Sperma Tikus Sakit

No.	Peneliti	Kuantitas	Viabilitas	Motilitas	Abnormalitas
1.	Abdelrazek, HMA *et al.*, 2016	-	0.18% (↑)	-	34.75% (↓, P<0.05)
2.	Das, B *et al.*, 2017	1. 15.2 juta/mL (↑, P<0.05) 2. 18.5 juta/mL (↑, P<0.05) 3. 19.2 juta/mL (↑, P<0.05)	1. 60.4% (↑, P<0.05) 2. 73.2% (↑, P<0.05) 3. 75.1% (↑, P<0.05)	1. 72.3% (↑, P<0.05) 2. 79.4% (↑, P<0.05) 3. 80.2% (↑, P<0.05)	-
3.	Mahmoudi, R *et al.*, 2018	163.33 juta/mL (↑)	-	42.67% (↑)	3% (↓)
4.	Mosbah, R *et al.*, 2015	285.09 juta/mL (↑, P<0.05)	-	73.53% (↑, P<0.05)	4.5% (↓, P<0.05)
5.	Azizi, M *et al.*, 2019	14.5 juta/mL (↑, P<0.05)	74.63% (↑, P<0.05)	88.47% (↑, P<0.05)	-
6.	Sha'bani, N *et al.*, 2015	18.1 juta/mL (↑, P<0.05)	57.25% (↑, P<0.05)	44.5% (↑, P<0.05)	-
7.	Heikal, TM *et al.*, 2014	1. 54.1 juta/mL (↑) 2. 56.7 juta/mL (↑, P<0.05) 3. 51.6 juta/mL (↑, P<0.05)	-	1. 73.8% (↑) 2. 72.8% (↑) 3. 68.6% (↑)	1. 20.4% (↓, P<0.05) 2. 18.2% (↓, P<0.05) 3. 23.4% (↓, P<0.05)
8.	Vieira, JIT *et al.*, 2020	-	-	31.33% (↓)	-

Tabel 8. Efek Antioksidan Teh Hijau terhadap Enzim Antioksidan Sperma Tikus Sakit

No.	Peneliti	MDA	SOD	CAT
			Hasil	
1.	Abdelrazek, HMA *et al.*, 2016	-	596.11 U/g testes (↑, P<0.05)	0.19 U/g testes (↑, P<0.05)
2.	Das, B *et al.*, 2017	-	1. 400 U/g testes (↑, P<0.05) 2. 500 U/g testes (↑, P<0.05) 3. 5.2 U/g testes (↑, P<0.05)	1. 0.4 U/g testes (↑, P<0.05) 2. 0.55 U/g testes (↑, P<0.05) 3. 0.57 U/g testes (↑, P<0.05)
3.	Mahmoudi, R *et al.*, 2018	0.6 mmol/gr (↓, P<0.05)	-	-
4.	Mosbah, R *et al.*, 2015	-	1.6 U/mL (↑, P<0.05)	41.34 U/mL (↑, P<0.05)
5.	Azizi, M *et al.*, 2019	3.3 nmol/mL (↓, P<0.05)	-	-
6.	Sha'bani, N *et al.*, 2015	-	-	-
7.	Heikal, TM *et al.*, 2014	1. 4.25 nmol/mg (↓, P<0.05) 2. 4.24 nmol/mg (↓, P<0.05) 3. 4.57 nmol/mg (↓, P<0.05)	1. 42.9 U/mg (↑, P<0.05) 2. 45.6 U/mg (↑, P<0.05) 3. 39.7 U/mg (↑, P<0.05)	1. 71.4 U/mg (↑, P<0.05) 2. 66.8 U/mg (↑, P<0.05) 3. 66.4 U/mg (↑, P<0.05)
8.	Vieira, JIT *et al.*, 2020	-	-	-

Pembahasan

Penelitian dilakukan untuk melihat efek stres oksidatif terhadap parameter sperma oleh Abshenas *et al.* Stres oksidatif pada penelitiannya menggunakan paparan skrotum terhadap suhu panas sebesar 42ºC. Ditemukan bahwa stres yang diakibatkan oleh suhu panas dapat menurunkan konsentrasi serta motilitas terhadap sperma secara signifikan ($P < 0.05$).[15] Penurunan kualitas sperma pada suhu panas dapat terjadi akibat hipertermia yang dapat mengganggu proses metabolisme sel dan menginduksi terjadinya gangguan pada epitel, sel Sertoli yang abnormal serta apoptosis terhadap sel spermatogenik akibat terjadinya kerusakan pada DNA. *Caspase 3* dan *caspase 7* dapat ditemukan pada spermatogenesis normal dan memainkan peran penting dalam apoptosis sel germinal yang spontan. Saat adanya pemicu, ekspresi gen kedua enzim tersebut akan mengalami peningkatan dan berperan dalam jalur sinyal apoptosis. Ekspresi gen dipengaruhi oleh jalur intrinsik *mitochondria-dependent* yang dimana anggota protein Bcl-2 memiliki peran penting. Bax akan menginduksi pengeluaran sitokrom c dari mitokondria untuk mengaktivasi *caspase 9* dan diikuti dengan aktivasi efektor caspase lain seperti *caspase* 3, 6 dan 7.[16] *Caspase 3* akan membelah *Inhibitor caspase-activated DNase* (ICAD) dan menginaktivasi efek inhibitori terhadap *caspase-activated DNase* (CAD) sehingga akan menginduksi terjadinya fragmentasi DNA sebagai salah satu tahap akhir dari apoptosis.[17]

Apoptosis pada sel juga dapat dipengaruhi oleh HSPs (*Heat Shock Proteins*) yang diregulasi oleh syok panas dan diaktivasi oleh *Heat Shock Factor 1* (HSF1). HSPs memiliki kemampuan mengatur apoptosis melalui beberapa cara, sebagai contoh adalah HSP27 dan HSP70 yang merupakan protein antiapoptosis, sementara HSP60 dan HSP10 merupakan protein proapoptosis sehingga dapat disimpulkan bahwa HSPs dapat melindungi sel ataupun menginduksi sel untuk berapoptosis.[18] Penelitian dilakukan untuk melihat kadar protein reseptor androgen yang memiliki peran penting dalam spermatogenesis dan tingkat fertilitas. Reseptor androgen melalui kompleks polaritas Par mempengaruhi integritas dari *blood-testis-barrier*. Pada saat terjadinya *heat stress*, protein reseptor androgen mengalami penurunan dan dapat menyebabkan gangguan pada sel Sertoli yang merupakan sel epitel tipikal. Pada sel Sertoli, protein Par (Par3 dan Par6) dan protein atipikal kinase C akan di rekrut oleh GTPase Cdc42 untuk membentuk suatu kompleks polaritas Par6-Par3-Apkc-Cdc42 yang memediasi pembentukan polaritas sel pada testis. Gangguan pada ekspresi gen Par3 dan Par6 akan menyebabkan penurunan fungsi *blood-testis-barrier* sehingga akan mengganggu proses spermatogenesis dan mempengaruhi nilai parameter sperma.[19]

Kadmium klorida berperan dalam meningkatkan produksi ROS yang akan menginduksi apoptosis sel germinal testis. Kadmium meningkatkan fosforilasi tirosin dari *dihydrolipoamide dehydrogenase* (DLD), menghambat aktivitas dehidrogenasenya dan dengan demikian menurunkan produksi ATP dan motilitas sperma.[20] Kadmium juga bekerja dengan mengikat protein, mengaktivasi gen proto-onkogen seperti c-fos, c-jun, c-myc yang merupakan member dari *activator protein-1* (AP-1) dan menginduksi ekspresi beberapa gen seperti *metallothioneins, heme oxygenases, glutathione transferases, heat-shock proteins, acutephase reactants* dan *DNA polymerase β*.[21] *Metallothioneins* nantinya akan menekan ekspresi gen antioksidan seperti superoksida dismutase, katalase dan glutation peroksidase.

Nikotin memiliki mekanisme yang sama dalam menyebabkan stres oksidatif pada organ-organ pembentuk sperma yaitu akibat peningkatan produksi ROS. Peningkatan radikal bebas dalam mitokondria dapat mengganggu protein StAR (*Steroidogenic Acute Regulatory Protein*) yang berperan dalam meregulasi proses transfer kolesterol didalam mitokondria untuk produksi hormon steroid seperti FSH dan LH.[22] Perbaikan DNA juga terganggu akibat penurunan ekspresi gen Chk1 (*Checkpoint kinase1*) yang mengalami penurunan oleh paparan nikotin. Chk1 adalah protein kinase Ser/Thr yang mengontrol transisi fase G2/M dalam siklus sel sebagai respons terhadap kerusakan DNA. Setelah kerusakan DNA, ia akan dilepaskan dari kromatin dan terlokalisasi dalam sitoplasma. Chk1 yang teraktivasi akan memfosforilasi beberapa efektor untuk memicu respons seluler seperti regulasi transkripsi, konsumsi energi, penghentian atau penundaan siklus sel, perbaikan DNA dan kematian sel.[23]

Timbal dapat meningkatkan akumulasi ROS seperti hidroperoksida, dioksigen dan hidrogen peroksida dapat mengganggu kerja dari *hypothalamic-pituitary-testicular axis*. Pembentukan ROS disebabkan akibat auto-oksidasi hemoglobin yang dimediasi timbal, akumulasi *δ-aminolevulinic acid* (ALA) dan auto-oksidasi ALA. ROS yang terbentuk akan memicu oksidasi membran lipid yang diperlukan untuk memberikan fluiditas pada membran plasma, yang penting dalam motilitas sperma, integritas struktural dan viabilitas sperma. ROS juga dapat menyebabkan gangguan pada gen sel germinal yang menyebabkan penurunan dari kuantitas serta motilitas sperma. Timbal memiliki afinitas terhadap gugus -SH dari enzim GSH, salah satu dari beberapa enzim antioksidan yang dimiliki oleh tubuh. Hal ini dapat menginaktivasi GSH dan menurunkan efektivitasnya dalam menangkal radikal bebas. Timbal juga bekerja dalam aktivitas endogen enzim antioksidan dengan menginduksi ketidakseimbangan kation yang diperlukan dalam aktivitas katalitik enzim.[24]

Streptozotocin (STZ) adalah antibiotik spektrum luas yang berasal dari bakteri *Streptomyces achromogenes*. STZ dikenal sebagai sitotoksin spesifik sel beta pankreas dan banyak digunakan untuk menginduksi diabetes tipe satu pada penelitian eksperimental hewan. STZ masuk menuju sel beta pankreas melalui transporter GLUT-2. Hal tersebut dapat menyebabkan kerusakan DNA akibat aktivitas alkilasi DNA yang dimilikinya dan menyebabkan terjadinya fragmentasi DNA. DNA yang terfragmentasi ini nantinya akan mengaktivasi *poly(ADP-ribose)synthetase* untuk memperbaiki DNA. Hal ini menyebabkan penurunan NAD+ selular dan generasi ATP. Sintesis ATP yang menurun akan meningkatkan produksi xantin oksidase, menghasilkan pembentukan hidrogen peroksida dan radikal hidroksil.[25] Hal ini dapat memicu terjadinya stres oksidatif pada sel dan menyebabkan apoptosis sehingga mengganggu produksi insulin. Keadaan hiperglikemia dapat meningkatkan level sitokin proinflamatori berupa IL-6 yang dapat memicu terjadinya apoptosis dan atrofi testis. Kadar IL-6 yang tinggi menginduksi ekspresi *Suppressor of cytokine signaling-3* (SOCS-3) yang berperan dalam menginhibisi transduksi reseptor insulin dan berujung kepada resistensi insulin.

Peningkatan ekspresi SOCS-3 juga diduga berkontribusi dalam disfungsi sistem reproduksi. Penurunan jumlah kompleks reseptor Kiss1/Kiss1 yang diakibatkan oleh kadar sitokin tinggi dalam plasma, dapat menurunkan regulasi sekresi gonadotropin sehingga mengganggu fungsi testis dalam memproduksi sperma.[26]

Nonylphenol (NP) dapat menyebabkan disfungsi sel Sertoli dan menyebabkan peningkatan apoptosis pada sel-sel testikular. Hal ini memicu penurunan ketebalan dari epitelium dan jumlah sperma yang dihasilkan. NP dikatakan dapat menginhibisi *L-Type Ca2+ channels* pada otot polos vaskular melalui aktivasi gen gaddl53 dan memicu relaksasi *endothelium-independent* dari vaskulatur koroner sehingga Lu *et al.* berspekulasi bahwa NP juga mampu untuk menginhibisi kontraksi dari otot polos tubulus seminiferus, mempengaruhi jumlah total sperma yang dikeluarkan.[27]

Chlorpyrifos (CPF) diaktivasi secara *in vivo* menjadi analog oksigen berupa *chlorpyrifos* oxon oleh enzim yang berasal dari sitokrom P450. Metabolit yang teroksidasi inilah yang bersifat toksik terhadap sel dan jaringan.[28] CPF dikatakan dapat mempengaruhi aktivitas AChE sehingga dapat mengganggu transmisi antar neuron, menyebabkan supresi terhadap sintesis dan pengeluaran hormon LH serta FSH.[29] Hal ini dapat mempengaruhi jumlah testosteron oleh sel Leydig akibat kadar LH yang rendah. CPF bersifat hidrofobik yang membuatnya mudah untuk berikatan dengan membran biologik, berakumulasi dalam jaringan dan menginduksi terjadinya peroksidasi lipid. Peroksidasi lipid diasosiasikan dengan cedera seluler dan biasanya digunakan sebagai indikator terhadap kerusakan oksidatif pada sel dan jaringan, ditandai dengan peningkatan kadar malondialdehid.[30] Sama seperti CPF, *cyromazine* bekerja sebagai *endocrine disrupting chemicals* (EDC) yang bekerja melalui reseptor hormon steroid. EDC dapat mengubah alur sintesis hormon, meniru fungsi hormone maupun memblokade hormon dengan menempati situs reseptornya, memodulasi jumlah reseptor dan afinitas terhadap molekul spesifik Serita mengganggu pembuangan hormon.[32]

Teh hijau (*Camellia sinensis* L.) memiliki sifat sebagai antioksidan dikarenakan memiliki komponen zat aktif yaitu polifenol berupa katekin. Katekin merupakan metabolit sekunder dan memiliki aktivitas antioksidan sebanyak 20 kali lebih besar daripada vitamin c. Katekin memiliki kemampuan dalam menangkal radikal bebas dan menghambat transisi metal yang dapat menurunkan kadar stres oksidatif.[32] Polifenol dalam teh hijau terdiri dari empat jenis yang dapat diklasifikasikan sebagai katekin, yaitu: *epigallocatechin gallate* (EGCG), *epicatechin gallate* (ECG), *epicatechin* (EC) dan *epigallocatechin* (EGC).[33] EGCG dikatakan dapat mencegah terjadinya mutasi, oksidasi LDL dan gangguan kromosom akibat terakumulasinya ROS didalam sel somatik. EGCG juga dapat mencegah kerusakan biomolekul seperti lipid dan protein.[34] Oleh karena itu, ekstrak teh hijau mungkin relevan terhadap spermatozoa yang memiliki membran yang kaya akan asam lemak tak jenuh ganda.

Mekanisme teh hijau dalam menginhibisi ROS salah satunya diakibatkan oleh flavanol yang dikandungnya, dimana flavanol tersebut akan dioksidasi membentuk *o-quinones* dan berfungsi sebagai penerima dan pendonor hidrogen terhadap radikal bebas.[35] Teh hijau sebagai salah satu jenis antioksidan dapat membalikan efek dari peningkatan peroksidasi lipid. Teh hijau juga dapat meningkatkan ikatan antara ion metal, seperti besi, metal yang dapat berikatan dengan radikal bebas dan berperan dalam proses stres oksidatif. Hal tersebut mampu menurunkan generasi dari radikal hidroksil. Peningkatan terhadap enzim-enzim antioksidan seperti SOD, CAT dan GSH juga berperan dalam menurunkan kadar ROS. Peran lain yang dimilik teh hijau antara lain adalah supresi *induced nitric oxide synthase* (iNOS), enzim COX-2 dan *xanthine oxidase* yang berperan sebagai stimulus oksidasi serta mencegah aktifasi faktor transkripsi yang sensitif terhadap reaksi oksidasi untuk menurunkan kadar inflamasi jaringan.[5]

Polifenol pada teh hijau masuk kedalam sel melalui reseptor pada permukaan membran sel dan akan mengaktivasi AMPK *signaling pathways* untuk meningkatkan kualitas gamet dan menurunkan tingkat patologik pada sel dalam upaya meningkatkan fertilitas. Hal tersebut dapat dicapai dengan mencegah terjadinya gangguan pada kromosom, oksidasi LDL dan mutasi spontan sehingga akan terjadinya penurunan kadar ROS dan perbaikan terhadap regulasi ekspresi gen.[33] Polifenol teh hijau dapat mengaktivasi autofagi melalui beberapa mekanisme yang berbeda, salah satunya adalah menggunakan *rapamycin* (mTOR) *pathway* saat terjadinya stres pada retikulum endoplasma sel HEK293, bersamaan dengan teraktivasinya jalur AMPK. mTOR adalah suatu protein *serine-threonine kinase* yang berfungsi sebagai elemen utama dalam jalur signal yang berperan dalam pertumbuhan dan proliferasi sel.[36] Terinduksinya autofagi akan menurunkan efek negatif dari GADD34 yang merupakan regulator daripada autofagi. Pemanjangan waktu autofagi akan menunda terjadinya kematian sel secara apoptosis dan mampu meningkatkan viabilitas sel.[37]

Menurut penelitian Schontal pada penelitiannya yang berjudul "*Adverse effects of concentrated green tea extracts*" pada tahun 2011, konsumsi teh hijau sebanyak tiga hingga empat *cups* sehari atau sejajar dengan dua gram sehari termasuk aman untuk diberikan dalam jangka waktu lama tanpa efek samping.[38] Saleh *et al.* menyatakan dalam penelitiannya bahwa teh hijau dapat memiliki efek berbahaya apabila dikonsumsi dengan dosis tinggi.[39] Kerusakan jaringan dapat terjadi dikarenakan konsumsi antioksidan dalam dosis tinggi dapat bekerja sebagai *pro-oxidants* yang dapat menginduksi terjadinya stres oksidatif dengan meningkatkan kadar spesies oksigen reaktif atau menghambat sistem antioksidan jaringan. Mekanisme *pro-oxidants* yang dimiliki oleh EGCG dapat dikarenakan oleh pengaruh pH sebesar tujuh koma empat, dimana dengan pH tersebut EGCG dapat mengalami auto-oksidasi membentuk kuinon. Kuinon dapat membentuk H2O2 yang berperan dalam induksi apoptosis dan menghambat pertumbuhan sel.[40] Hal ini dapat menjelaskan alasan mengapa pada beberapa penelitian diatas didapatkan bahwa teh hijau dapat menurunkan beberapa parameter sperma seperti kuantitas maupun motilitas. EGCG yang dikandung oleh teh hijau juga dikatakan memiliki efek inhibitori terhadap sel Leydig melalui pembelahan terhadap rantai P-450 dan enzim 17β HSD sehingga akan mempengaruhi produksi daripada testosteron.[41]

Kesimpulan

1. Teh hijau dapat bermanfaat dalam meningkatkan kualitas spermatozoa dan enzim antioksidan.
2. Kadmium klorida, *streptozotocin*, nikotin, *para-nonylphenol*, *lead-acetate*, *cyromazine*, *chlorpyrifos* dan paparan terhadap suhu ekstrem terbukti dapat menurunkan kualitas spermatozoa.
3. Teh hijau dapat bermanfaat dalam penangkalan terhadap stres oksidatif dan radikal bebas.

Daftar Pustaka

1. Bennet LR, Wiweko B, Bell L, Shafira N, Pangestu M, Adayana IBP, Hinting A, Armstrong G. Reproductive knowledge and patient education needs among Indonesian women infertility patients attending three fertility clinics. Patient Education and Counseling. 2015;98(3):364-369.
2. Nicola Z, Federica B, Simone P, Elettra V, Saverio CF. Infertility Worldwide: The Lack of Global Pediatric Andrologist and Prevention In: Male Reproductive Health. Intech Open. 2019.
3. World Health Organization (WHO). International Committee for Monitoring Assisted Reproductive Technology (ICMART) and The World Health Organization (WHO) revised glossary of ART Terminology. 2009;92(5).
4. He L, He T, Farrar S, Ji L, Liu T, Ma X. Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species. Cellular Physiology and Biochemistry. 2017;44(2):532-553.
5. Heikal TM, Mossa AT, Ibrahim AW, Abdel-Hamid HF. Oxidative damage and reproductive toxicity associated with cyromazine and chlorpyrifos in male rats: the protective effects of green tea extract. Research Journal Environmental Toxicology. 2014;8(2):53-67.
6. Putri AP. Efek Vitamin C terhadap Spermatozoa yang Diberi Paparan Asap Rokok. J Majority. 2015;4(1).
7. Mohammad F, Nikzad H, Taherian A, Mahabadi JA, Salehi M. Effects of Herbal Medicine on Male Infertility. ASJ. 2013;10(4):3-16.
8. Balittri JT. Kandungan Senyawa Kimia Pada daun Teh. Warta Penelitian dan Pengembangan Tanaman Industri. 2013;19(3).
9. Opuwari C & Monsees T. Green tea consumption increases sperm concentration and viability in male rats and is safe for reproductive, liver and kidney health. Sci Rep. 2020;10(1), 15269.
10. Yulianto RA, Isnaeni W, Susanti R. Pengaruh Pemberian Vitamin E Terhadao Kualitas Sperma Tikus Putih yang Dipapar Timbal'. Unnes Journal of Life Science. 2013;2(2):92-99.
11. Kumar S, Murarka S, Mishra VV, Gautam AK. Environmental & Lifestyle Factors in Deterioration of Male Reproductive Health. Indian Journal of Medical Research. 2014;140(1):29-35.
12. Koesoemo ARPJP. Koesoemo, ARPJP. Pemberian Ekstrak Teh Hijau (Camellia sinensis) terhadap Motilitas Spermatozoa Tikus Putih Jantan (Strain Wistar) yang Diberi Paparan Asap Rokok. 2016.
13. Cruz-Benito J. Systematic Literature Review & Mapping. Grupo GRIAL, Salamanca, Espana. 2016.
14. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA, PRISMA-P GROUP. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement'. Syst Rev.2015;4(1).
15. Abshenas J, Babaci H, Zarc M, Allahbakhsi A, Sharififar F. The effects of green tea (Camellia sinensis) extract on mouse semen quality after

scrotal heat stress. Veterinary Research Forum. 2011;2(4):242-247.
16. Wang D, Hu J, Wang L, Hu Y, Tan F, Zhou H, Shao J, Yang W. The Apoptotic Function Analysis of p53, Apaf1, Caspase3 and Caspase7 during the Spermatogenesis of the Chinese Fire-Bellied Newt Cynops orientali. PLoS One. 2012;7(6).
17. Paul C, Teng S, Saunders PTK. A single, mild, transient scrotal heat stress causes hypoxia and oxidative stress in mouse testes, which induces germ cell death. Biol Reprod. 2009;80(5):913-919.
18. Li Y, Zhou Q, Hively R, Yang L, Small C, Griswold MD. Differential Gene Expression in the Testes of Different Murine Strains Under Normal and Hyperthermic Conditions. J Androl. 2009;30(3):325-337.
19. Li X, Chen S, Shen B, Yang J, Ji S, Wen Q, Zheng Q, Li L, Zhang J, Hu Z, Huang X, Liu Y. The Heat-Induced Reversible Change in the Blood-Testis Barrier (BTB) Is Regulated by the Androgen Receptor (AR) via the Partitioning-Defective Protein (Par) Polarity Complex in the Mouse. Biology of Reproduction. 2013;89(1):1-10.
20. Li X, Wang L, Li Y, Fu J, Zhen L, Yang Q, Li S, Zhang Y. Tyrosine phosphorylation of dihydrolipoamide dehydrogenase as a potential cadmium target and its inhibitory role in regulating mouse sperm motility. Toxicology. 2016;357-358:52-64.
21. Benoff S, Auborn K, Marmar JL, Hurley IR 2008. Link between low-dose environmentally relevant cadmium exposures and asthenozoospermia in a rat model. Fertil Steril. 2008;89(2):73-9.
22. Jana K, Samanta PK, De DK. Nicotine Diminishes Testicular Gametogenesis, Steroidogenesis, and Steroidogenic Acute Regulatory Protein Expression in Adult Albino Rats: Possible Influence on Pituitary Gonadotropins and Alteration of Testicular Antioxidant Status. Toxicological Sciences. 2010;116(2):47-659.
23. Cui X, Jing X, Wu X, Wang Z, Li Q. Potential effect of smoking on semen quality through DNA damage and the downregulation of Chk1 in sperm. Mol Med Rep. 2016;14(1):753-761.
24. Dua TK, Dewanjee S, Khanra R, Joardar S, Barma S, Das S, Zia-Ul-Haq M, Feo VD. Cytoprotective and Antioxidant Effects of an Edible Herb, Enhydra fluctuans Lour. (Asteraceae), against Experimentally Induced Lead Acetate Intoxication. PLoS One. 2016;11(2):1-21.
25. Nahdi AMTA, John A, Raza H 2017. Elucidation of Molecular Mechanisms of Streptozotocin-Induced Oxidative Stress, Apoptosis, and Mitochondrial Dysfunction in Rin-5F Pancreatic β-Cells. Oxidative Medicine and Cellular Longevity. 2017;2017:1-15.
26. Kong Z, Sudirman S, Hsu Y, Su C, Kuo H. Fucoxanthin-Rich Brown Algae Extract Improves Male Reproductive Function on Streptozotocin- Nicotinamide-Induced Diabetic Rat Model. Int J Mol Sci. 2019;20(18):44-85.
27. Ebokaiwe AP, Ijomone OM, Osawe SO, Chukwu CJ, Ejike CECC, Zhang G, Wang F. Alteration in sperm characteristics, endocrine balance and redox status in rats rendered diabetic by streptozotocin treatment: attenuating role of Loranthus micranthus. Redox Rep. 2018;23(1):194-205.
28. Mogahed HE, El-Rhman AA, El-Sheikh NM, Barakat H. Protective effects of cactus and/or papaya juices against hepatic and testicular toxicity induced by chlorpyrifos in albino rats. World Journal of Pharmaceutical Reseatch. 2019;8(11):142-161.
29. Khokhar JY & Tyndale RF. Rat brain CYP2B-enzymatic activation of chlorpyrifos to the oxon mediates cholinergic neurotoxicity. Toxicol Sci. 2012;126:325-335.
30. Ganga UK, Hemalatha C, Kishori B. Protective role of date fruit extract against chlorpyrifos-induced reproductive toxicity in albino male rats. International Journal of Green Pharmacy. 2018;12(1).
31. Sifakis S, Mparmpas M, Soldin OP, Tsatsakis A. Pesticide Exposure and Health Related Issues in Male and Female Reproductive System, Pesticides - Formulations, Effects, Fate. Margarita Stoytcheva. Intech Open. 2011.
32. Hijazi MM, Khatoon N, Azmi MA, Rajput MT, Zaidi SI, Azmi MA, Perveen R, Naqvi SN, Rashid M. Effects of Camellia sinensis L. (green tea) extract on the body and testicular weight changes in adult Wistar rate. Pak. J, Pharm. Sci. 2015;28(1):249-253.
33. Rahman SU, Huang Y, Zhu L, Feng S, Khan IM, Wu J, Li Y, Wang X. Therapeutic Role of Green Tea Polyphenols in Improving Fertility: A Review. Nutrients. 2018;10(834).
34. Mereles D & Hunstein W. Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) for clinical trials: more pitfalls than promises? Int J Mol Sci. 2011;12(9):5592-5603.
35. Barroso MF, Ramalhosa MJ, Alves RC, Dias A, Soares CMD, Olivia-Teles MT, Delerue-Matos C. Total antioxidant capacity of plant infusions: Assessment using electrochemical DNA-based

biosensor and spectrophotometric methods. Food Control. 2016;68:153-161.
36. Wong M. Mammalian target of rapamycin (mtor) pathways in neurological diseases. Biomedical journal. 2013;36(2):40-50.
37. Holczer M, Besze B, Zambo V, Csala M, Banhegyi G, Kapuy O. Epigallocatechin-3-Gallate (EGCG) Promotes Autophagy-Dependent Survival via Influencing the Balance of mTOR-AMPK Pathways upon Endoplasmic Reticulum Stress. Oxid Med Cell Longev. 2018.
38. Schönthal AH. Adverse effects of concentrated green tea extracts. Mol. Nutr. Food Res. 2011;55:874-885.
39. Saleh IG, Ali Z, Abe N, Wilson FD, Hamada FM, Abd-Ellah MF, Walker LA, Khan IA, Ashfaq MK. Effect of green tea and its polyphenols on mouse liver. Fitoterapia. 2013;90:151-159.
40. Chu KO, Chan KP, Yang YP, Qin YJ, Li WY, Chan SO, Wang CC, Pang CP. Effects of EGCG content in green tea extract on pharmacokinetics, oxidative status and expression of inflammatory and apoptotic genes in the rat ocular tissues. Biochemistry. 2015;26(11):1357-1367.
41. Figueiroa MS, Vieira JSBC, Leite DS, Filho RCOA, Ferreira F, Gouveia PS, Udrisar DP, Wanderley MI. Green tea polyphenols inhibit testosterone production in rat Leydig cells. Asian J Androl. 2009;11(3):362-70.