

## EFEK PEMBERIAN KULIT BUAH NAGA MERAH (*HYLOCEREUS POLYRHIZUS*) TERHADAP TEBAL ENDOMETRIUM DAN MIOMETRIUM TIKUS MODEL MENOPAUSE

Ferdinand Wong<sup>1</sup> I Wayan Sugiritama<sup>2</sup> I Gusti Ayu Dewi Ratnayanti<sup>3</sup> Ida Ayu Ika Wahyuniari<sup>4</sup> I Gusti Nyoman Sri Wiryawan<sup>5</sup>

Program Studi Sarjana Kedokteran dan Profesi Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Udayana

Departemen Histologi Fakultas Kedokteran Universitas Udayana/RSUP Sanglah Denpasar

e-mail: ferdinand\_wong@hotmail.com

### ABSTRAK

Menopause adalah kondisi tubuh mengalami kekurangan estrogen akibat penurunan fungsi ovarium. Tingkat estrogen yang menurun mengakibatkan perubahan ketebalan dan bentuk dari uterus. Fitoestrogen ialah senyawa herbal yang memiliki fungsi dan struktur mirip estrogen dan dapat menjadi alternatif sebagai pilihan terapi sehingga dapat digunakan sebagai pengganti estrogen. Salah satu fitoestrogen yang potensial adalah antosianin. Antosianin banyak ditemukan pada buah naga merah *Hylocereus polyrhizus*. Kulit buah naga merah memiliki kandungan antosianin. Senyawa antosianin berpotensi mengatasi gejala-gejala yang ditimbulkan oleh menopause melalui aktivitas fitoestrogen dan antioksidan yang dimilikinya. Penelitian ini bertujuan untuk melihat efek pemberian ekstrak kulit buah naga merah terhadap ketebalan endometrium dan miometrium pada tikus model menopause. Penelitian ini menggunakan metode *randomized post-test only control group design* dengan sampel berjumlah 30 ekor tikus wistar betina yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel tersebut dibagi menjadi 3 (tiga) kelompok perlakuan dimana 1 kelompok terdiri dari 10 ekor tikus wistar betina. Kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 60 mg/200 grBB/hari selama 30 hari, kelompok perlakuan 3 yaitu kelompok pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 90 mg/200 grBB/hari selama 30 hari. Penelitian menunjukkan kelompok perlakuan 2 dan kelompok perlakuan 3 memiliki rerata ketebalan endometrium dan miometrium lebih tinggi dibandingkan kontrol. Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa ekstrak kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) mampu meningkatkan ketebalan endometrium dan miometrium pada tikus model menopause.

**Kata kunci :** menopause, fitoestrogen, buah naga merah, endometrium, miometrium.

### ABSTRACT

Menopause is a condition in which the body experiences a lack of estrogen due to decreased ovarian function. Decreased estrogen levels result in particular changes in the thickness and shape of the uterus. Phytoestrogens are herbal compounds that have several similarities to the functions and structures of estrogen. Phytoestrogens also can be an alternative as a therapeutic option when they need a substitute for estrogen. Among several types of phytoestrogens, anthocyanin is one of the potentials. Anthocyanins are mostly found in the red dragon fruit, *Hylocereus polyrhizus*. Red dragon fruit skin contains anthocyanins. Anthocyanins compounds have the potential to overcome the symptoms caused by menopause through their phytoestrogens and antioxidant activity. This study was intentionally done in order to determine the effect of red dragon fruit skin extract on the thickness of the endometrium and myometrium in menopausal model rats. This study applied a randomized post-test only control group design using a sample of 30 female wistar rats that are qualified due to the inclusion and exclusion criteria. The sample was divided into 3 (three) treatment groups where a group was consisted of 10 female wistar rats. The treatment group 1 was the control group, while the treatment group 2 was the group given the ethanol extract of red dragon fruit skin at a dose of 60 mg/200 grBW/day for 30 days, and the treatment group 3 was the group given the ethanol extract of red dragon fruit skin at a dose of 90 mg/200 grBW/day for 30 days. The study showed that treatment group 2 and treatment group 3 had a higher mean endometrial and myometrial thickness than the control group. In conclusion, based on the information taken from result of this study, the red

dragon fruit peel extract (*Hylocereus polyrhizus*) is able to increase the thickness of the endometrium and myometrium in menopausal rats.

**Keywords :** menopause, phytoestrogens, red dragon fruit, endometrium, myometrium.

## 1. PENDAHULUAN

Menopause ialah suatu kondisi dimana tubuh kekurangan estrogen akibat penurunan fungsi ovarium<sup>1</sup>. Penurunan fungsi ovarium ini bisa disebabkan oleh karena proses alami, radioterapi, kemoterapi, ataupun akibat<sup>2</sup>. Jumlah wanita yang akan menopause akan semakin meningkat seiring bertumbuhnya penduduk di dunia. Di Indonesia, wanita berusia lebih dari 50 tahun dan sudah mengalami masa menopause pada tahun 2000 berjumlah 15,5 juta dan pada tahun 2020 diperkirakan akan menjadi 30,3 juta wanita<sup>3</sup>.

Salah satu organ yang terdampak akibat penurunan tingkat estrogen ialah uterus. Estrogen berfungsi untuk mengatur proliferasi pada endometrium dan meningkatkan perkembangan kelenjar endometrium<sup>4</sup>. Tingkat estrogen yang menurun mengakibatkan perubahan ketebalan dan bentuk dari uterus. Uterus akan menyusut (atrofi) dan akan kembali ke ukuran seperti pada masa sebelum pubertas<sup>5</sup>.

Fitoestrogen menjadi alternatif sebagai pilihan terapi yang dapat digunakan sebagai pengganti estrogen<sup>6</sup>. Fitoestrogen ialah senyawa herbal yang memiliki fungsi dan struktur mirip estrogen. Ada tiga jenis fitoestrogen yang utama, yaitu isoflavan, lignin, dan coumestan. Isoflavan sendiri terbukti dapat menempel pada reseptor estrogen beta dan bekerja layaknya estrogen yang diproduksi tubuh<sup>7</sup>.

Salah satu buah yang mengandung fitoestrogen ialah buah naga merah. Kulit buah naga sendiri mengandung antosianin<sup>8</sup>. Senyawa antosianin tersebut berpotensi mengatasi gejala-gejala yang ditimbulkan oleh menopause melalui aktivitas fitoestrogen dan antioksidan yang dimilikinya<sup>9</sup>. Penelitian yang dilakukan Utami<sup>10</sup> melihat pengaruh antosianin di ubi jalar (*Ipomoea batatas L.*) varietas ungu ditemukan adanya peningkatan ketebalan dari endometrium.

## 2. BAHAN DAN METODE

Desain penelitian ini ialah penelitian murni eksperimental menggunakan pola *randomized post-test only control group design* pada hewan coba *in vivo*. Penelitian ini menggunakan sampel berjumlah 30 ekor tikus wistar betina, yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, lalu dibagi 3 (tiga) kelompok perlakuan dimana 1 kelompok terdiri dari 10 ekor tikus wistar betina. Kelompok perlakuan 1 yaitu kelompok kontrol, kelompok perlakuan 2 yaitu kelompok pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 60 mg/200 grBB/hari selama 30 hari, dan kelompok perlakuan 3 yaitu kelompok pemberian ekstrak etanol kulit buah naga merah dosis 90 mg/200 grBB/hari selama 30 hari. Hewan

coba akan dilakukan ovariektomi dengan metode Ingle DJ dan Grith JQ yang dimodifikasi untuk mendapatkan kondisi menopause. Tikus-tikus tersebut akan diistirahatkan dan pengondisian selama 7 hari. Lalu tikus-tikus tersebut akan di berikan intervensi sesuai pembagian kelompok perlakuan. Tikus-tikus tersebut akan diterminasi dan dilakukan pengambilan organ uterus lalu. Organ uterus tersebut akan dibuat preparat dengan pewarnaan hematoxylin-eosin.

Preparat tersebut akan diamati dan diukur menggunakan mikroskop dan *Software OptiLab*. Preparat akan diambil 1 lapisan penampang yang akan dibuat 3 sayatan dan hanya dipilih 1 terbaik untuk diamati dan diukur. Pengamatan dilakukan masing-masing 3 kali lapang pandang, yang tiap lapang pandang dipilih 3 area yang paling tebal dan dirata-ratakan. Selanjutnya data tersebut dianalisis dengan uji ANOVA jalur tunggal. Jika F hitung > F tabel, maka dilakukan uji *Post Hoc* dengan Beda Nyata Terkecil 5%. Untuk gambaran histologinya sendiri akan disajikan dalam bentuk foto.

## 3. HASIL

Uji ANOVA jalur tunggal efek pemberian kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap tebal endometrium tikus model menopause menemukan bahwa nilai signifikansi ialah 0,038 ( $\alpha < 0,05$ ), yang berarti ditemukan adanya perbedaan bermakna rata-rata ketebalan endometrium yang ditampilkan dalam Tabel 1 berikut:

**Tabel 1.** Hasil uji ANOVA jalur tunggal ketebalan endometrium

Kelompok	n	Rerata ketebalan endometrium ( $\mu\text{m}$ )	<i>p-value</i>
KP 1	10	581,8893	
KP 2	10	641,3113	0,038
KP 3	10	679,5270	

Untuk ketebalan miometrium ditemukan bahwa hasil nilai signifikansi ialah 0,000 ( $\alpha < 0,05$ ), yang berarti ditemukan adanya perbedaan bermakna rata-rata ketebalan miometrium yang ditampilkan dalam Tabel 2 berikut:

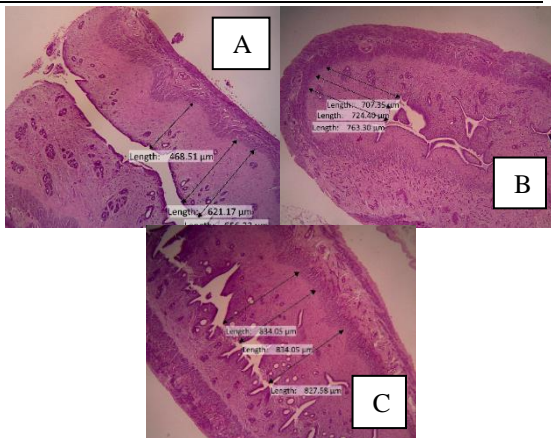
**Tabel 2.** Hasil uji ANOVA jalur tunggal ketebalan miometrium

Kelompok	n	Rerata ketebalan miometrium ( $\mu\text{m}$ )	<i>p-value</i>
KP 1	10	358,6007	
KP 2	10	389,6681	0,000
KP 3	10	449,1768	

Pengujian berikutnya dilakukan dengan metode Beda Nyata Terkecil 5%. Pengujian data ketebalan endometrium bahwa kelompok perlakuan 1 dibandingkan dengan kelompok perlakuan 3 memiliki nilai signifikansi 0,011 ( $p < 0,05$ ), yang memiliki makna bahwa kelompok perlakuan 1 dan 3 memiliki perbedaan bermakna pada ketebalan endometrium. Berikut ditampilkan hasil pengujian Beda Nyata Terkecil 5% ketebalan endometrium:

**Tabel 3.** Hasil Beda Nyata Terkecil 5% ketebalan endometrium

Kelompok	Sig.	IK 95%		
		LB	UB	
KP 1	KP 2	0,120	-134,543	15,6994
	KP 3	0,011	-172,759	-22,5163
KP 2	KP 1	0,120	-15,6994	134,5434
	KP 3	0,315	-113,337	36,9057
KP 3	KP 1	0,011	22,5163	172,7591
	KP 2	0,315	-36,9057	113,3371



**Gambar 1.** Gambaran histologi ketebalan endometrium tiap kelompok perlakuan (A = Kelompok perlakuan 1, B = Kelompok perlakuan 2, C = Kelompok perlakuan 3)

Untuk pengujian Beda Nyata Terkecil 5% data ketebalan miometrium ditemukan bahwa kelompok perlakuan 1 dan 3 memiliki nilai signifikansi 0,000 ( $p < 0,05$ ) serta kelompok perlakuan 2 dan 3 memiliki nilai signifikansi 0,009 ( $p < 0,05$ ), yang berarti kelompok perlakuan tersebut memiliki perbedaan bermakna terhadap ketebalan miometrium. Berikut ditampilkan hasil pengujian Beda Nyata Terkecil 5% ketebalan miometrium:

**Tabel 4.** Hasil Beda Nyata Terkecil 5% ketebalan miometrium

Kelompok	Sig.	IK 95%		
		LB	UB	
KP 1	KP 2	0,164	-75,0619	12,9271
	KP 3	0,000	-134,571	-46,5816
KP 2	KP 1	0,164	-12,9271	75,0619
	KP 3	0,009	-103,503	-15,5143
KP 3	KP 1	0,000	46,5816	134,5706
	KP 2	0,009	15,5143	103,5032



**Gambar 2.** Gambaran histologi ketebalan miometrium tiap kelompok perlakuan (A = Kelompok perlakuan 1, B = Kelompok perlakuan 2, C = Kelompok perlakuan 3)

#### 4. PEMBAHASAN

Menopause adalah kondisi yang akan dialami oleh semua wanita dimana ovarium tersebut tidak lagi menghasilkan estrogen, sehingga membuat ketidakstabilan hormon dan berhentinya sistem reproduksi<sup>11</sup>. Folikel di ovarium juga jumlahnya sudah mengalami kekurangan yang disebabkan ovulasi dan astresia pada masa reproduksi aktif<sup>9</sup>. Kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) ini mengandung antosianin, yang termasuk dalam senyawa golongan flavonoid<sup>12</sup>. Dengan masuknya antosianin ke dalam senyawa golongan flavonoid, hal ini membuat antosianin memiliki potensi sebagai fitoestrogen. Antosianin memiliki struktur molekul yang hampir sama dengan estrogen dan memiliki aktivitas sebagai fitoestrogen<sup>9</sup>. Fitoestrogen berarti senyawa yang memiliki sifat yang sama dengan estrogen alami<sup>13</sup>. Fitoestrogen dapat menggantikan kerja estrogen alami, khususnya pada saat menopause yang dimana tubuh mengalami kekurangan estrogen<sup>14</sup>.

Dari hasil penelitian, ditemukan adanya perubahan yang signifikan, dimana terjadi penebalan pada endometrium. Ketebalan endometrium, seperti di Tabel 3, menunjukkan bahwa terjadi penambahan ketebalan endometrium yang signifikan. Penambahan ketebalan endometrium ini terutama nampak pada kelompok perlakuan 1 dan 3, dengan nilai signifikansi 0,011. Hal ini menunjukkan adanya peningkatan yang signifikan ketebalan endometrium tikus menopause dengan diberikannya ekstrak etanol kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) dosis tinggi.

Fitoestrogen merupakan zat dengan kandungan yang sama seperti estrogen. Zat ini dapat mempengaruhi ketebalan endometrium. Fitoestrogen akan memberikan sinyal kepada sel yang ada di endometrium. Fitoestrogen ini akan berikatan dengan berikatan dengan reseptor estrogen (ER) yang mengakibatkan terjadinya penebalan endometrium<sup>15</sup>. Reseptor estrogen ialah salah satu faktor yang memperantai efek steroid dalam pertumbuhan dan perkembangan jaringan<sup>16</sup>. Fitoestrogen dan

reseptor akan masuk ke dalam nukleus dan bergabung ke DNA. DNA yang bergabung dengan estrogen-reseptor memicu sintesis dan ekspresi dari mRNA yang membuat terjadinya sintesis protein. Sintesis protein ini membuat aktivitas sel target naik, dan terjadi proliferasi sehingga endometrium bisa menjadi lebih tebal<sup>17</sup>.

Sedangkan, untuk ketebalan miometrium, seperti di Tabel 4, ditemukan juga pada beberapa kelompok perlakuan memiliki peningkatan ketebalan miometrium yang sangat signifikan. Kelompok perlakuan 2 dan 3 memiliki peningkatan ketebalan miometrium dengan nilai signifikansi 0,009 sedangkan kelompok perlakuan 1 dan 3 memiliki peningkatan ketebalan miometrium yang sangat tinggi dan signifikan, dengan nilai signifikansi mencapai 0,000. Hal ini menunjukkan pengaruh fitoestrogen di kulit buah naga merah *Hylocereus polyrhizus* mampu untuk menebalkan miometrium setelah mengalami menopause.

Mekanisme fitoestrogen dapat meningkatkan ketebalan miometrium dapat dijelaskan dengan kehadiran reseptor estrogen di otot halus miometrium. Miometrium, yang terdiri dari otot halus, memiliki reseptor estrogen juga seperti endometrium. Reseptor inilah yang memediasi estrogen sehingga bisa merangsang aktivitas mitosis di sel sehingga terjadi pertumbuhan sel otot halus di miometrium<sup>18</sup>.

Dalam penelitian yang dilakukan oleh Quaaas dkk<sup>19</sup> menggunakan efek fitoestrogen isoflavonoid dari protein kedelai untuk melihat ketebalan endometrium ditemukan bahwa tidak ada efek meningkatkan ketebalan endometrium. Ketebalan kelompok kontrol yaitu  $3,5 \pm 1,1$  mm tidak berbeda dengan kelompok yang diberikan fitoestrogen yaitu  $3,4 \pm 1,0$  mm. Penelitian lain menemukan bahwa pemberian ekstrak semangi merah malah membuat ketebalan endometrium menurun. Sebelum pemberian ekstrak semangi merah, endometrium memiliki ketebalan  $3,8 \pm 1,9$  mm, setelah diberikan ekstrak semangi merah ketebalan endometriurnya menurun menjadi  $3,2 \pm 1,5$  mm.

Tetapi di penelitian kami ditemukan efek signifikan dalam pemberian fitoestrogen terhadap ketebalan endometrium dan miometrium, Ini juga didukung oleh hasil penelitian Udiyani<sup>20</sup> tentang ketebalan miometrium yang diberikan ekstrak antosianin, yang dimana antosianin juga termasuk fitoestrogen. Dalam penelitiannya ditemukan bahwa kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 yang diberi ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu dosis 10 mg/kgBB, kelompok perlakuan 2 dengan dosis 30 mg/kgBB, dan kelompok perlakuan 3 dengan dosis 100 mg/kgBB memiliki perbedaan peningkatan ketebalan miometrium dengan signifikansi 0,000<sup>20</sup>. Penelitian lain yang dilakukan Parhizkar dkk<sup>21</sup> menemukan bahwa pemberian *Nigella sativa* yang mengandung fitoestrogen terbukti signifikan dapat meningkatkan ketebalan endometrium dan keefektifannya hampir setara dengan penggunaan *Conjugated Equine Estrogen* terhadap ketebalan endometrium. Penelitian yang dilakukan Fernandez<sup>14</sup> tentang efek fitoestrogen dari daun lamtoro membuktikan adanya peningkatan ketebalan endometrium dan juga peningkatan kadar hormon estrogen dalam darah di tikus model menopause yang sudah diovariectomi bahwa penggunaan ekstrak daun lamtoro 250 mg/kgBB membuat ketebalan endometrium menjadi  $285,33 \pm$

$29,92 \mu\text{m}$ , yang dimana kontrol negatifnya memiliki ketebalan endometrium hanya  $191,22 \pm 17,53 \mu\text{m}$ .

Ada beberapa efek samping yang dapat ditimbulkan oleh fitoestrogen. Beberapa efek yang dapat ditimbulkan ialah konstipasi, gastroenteritis, bloating, mual, nyeri abdominal, nyeri di bagian epigastrik, dan myalgia. Namun penggunaan fitoestrogen tidak memiliki hubungan dengan meningkatkan risiko terkena kanker endometrium ataupun kanker payudara<sup>22</sup>. Penggunaan terapi sulih hormon dengan memberikan estrogen dan progestin dapat menimbulkan kanker payudara lebih tinggi, terutama pada wanita yang memiliki densitas mamografi yang tinggi, daripada yang tidak menggunakan terapi sulih hormon<sup>23</sup>. Oleh karena itu, meski fitoestrogen juga memiliki efek samping tetapi dengan efek baik yang didapatkan, seperti mengurangi gejala menopause dan meningkatkan ketebalan endometrium dan miometrium, fitoestrogen dapat dikatakan lebih aman dan dapat dijadikan pengganti estrogen pada wanita menopause dibandingkan dengan penggunaan terapi sulih hormon.

## 5. SIMPULAN DAN SARAN

Dari hasil penelitian ini, telah didapatkan kesimpulan bahwa ekstrak fitoestrogen dalam kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) yang diberikan pada tikus model menopause memiliki efek untuk meningkatkan ketebalan endometrium dan miometrium dibandingkan dengan kelompok yang tidak diberikan intervensi.

Untuk penelitian berikutnya, saran yang dapat digunakan adalah perlunya dilakukan penelitian lebih lanjut dalam rentang waktu yang lebih lama, variasi dosis, dan dilakukan penambahan variabel kontrol positif dengan estrogen dan kontrol negatif tikus tanpa menopause.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ariyanti H, Apriliana E. Pengaruh Fitoestrogen terhadap Gejala Menopause. 2016. Majority Journal, 5(5), pp.1-5.
2. Sekhon LH dan Agarwal A. The menopause and oxidative stress, in studies on women's health. Springer, 181-203. 2013.
3. Mawaddah M. Determinan kecemasan wanita pra menopause di Desa Rawang Lama Kecamatan Rawang Panca Arga Kabupaten Asahan Tahun 2014 (tesis). 2014. Medan: Universitas Sumatera Utara.
4. Guyton AC, Hall JE. Buku ajar fisiologi kedokteran. 2012. Edisi 11. Jakarta : Penerbit Buku Kedokteran EGC.H.
5. Wulandari AS. Pengaruh pemberian ekstrak daun katuk (*Sauropus androgynus*) terhadap berat uterus dan tebal endometrium pada tikus putih (*Rattus norvegicus*) menopause (Doctoral dissertation). 2015. Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
6. Binar AD, Desi RA, Anna AK, Siti M, Asmiyenti DD. Aktivitas estrogenik biji bunga matahari dan biji wijen

- menggunakan metode yeast estrogen screen assay. Artikel Jurnal. 2019.
7. Mulyati B. Studi komputasi interaksi isoflavin dengan reseptor estrogen  $\beta$  menggunakan metode oniom. 2016. EduChemia, 1(2), pp.137-148.
  8. Zahara, Nur Afni. Pengaruh variasi penambahan sari kulit buah naga merah (*Hylocereus polyrhizus*) terhadap mutu fisik dan mutu kimia kue serabi mocaf. 2018. Politeknik Kesehatan Medan Jurusan Gizi:Medan.
  9. Sugiritama I and Adiputra I. Potensi antosianin dalam manajemen menopause. 2019. Jurnal Kesehatan Andalas, 8(1), p.158.
  10. Utami SW. Pengaruh antioksidan ubi jalar (*Ipomoea batatas l*) varietas ungu terhadap ekspresi reseptor estrogen  $\alpha$  dan ketebalan endometrium pada uterus tikus putih (*Rattus norvegicus*) betina yang dipapar asap rokok (tesis). Program Studi Magister Kebidanan Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya:Malang. 2016
  11. Widayati CN, Purnadi P, and Utami AP. Studi diskriptif tingkat pengetahuan tentang menopause pada ibu premenopase di Dusun Tunggak. 2019. The Shine Cahaya Dunia Ners, 4(2).
  12. Raharjo, Rahmawati, Sudjarwo S, & I'tishom R. Effects of red dragon fruit (*hylocereus polyrhizus*) skin extract on lead acetate toxicity in the morphology of balb/c mice (mus musculus) spermatozoa. 2017. Folia Medica Indonesiana. 53. 237. 10.20473/fmi.v53i4.7152.
  13. Rujiantina AS, Widyastuti N, dan Probosari E. Konsumsi fitoestrogen, persentase lemak tubuh dan siklus menstruasi pada wanita vegetarian. 2017. Disertasi, Universitas Diponegoro.
  14. Fernandez M, Wiratmini N, and Suarni N. Kadar hormon estrogen dan ketebalan endometrium tikus (*Rattus norvegicus*) betina ovariektomi setelah pemberian ekstrak daun lamtoro (*Leucaena leucocephala Lam. De Wit*). 2020. Metamorfosa: Journal of Biological Sciences, 7(2), pp.259-268.
  15. Faradina H. Efek fitoestrogen ekstrak kurma (*Phoenix dactylifera*) Ruthab terhadap tebal endometrium mencit (*Mus musculus*) betina. 2018. Disertasi. UIN Sunan Ampel Surabaya.
  16. Arina Y. Immunoekspresi reseptor  $\alpha$  pada poket periodontal lebih banyak daripada reseptor estrogen  $\beta$ . 2013. Journal of Dentistry Indonesia, 15(1).
  17. Johnson MH. Essential reproduction, 8th edition. Wiley-Blackwell. 2018.
  18. Utami ET, Mahriani M, dan Hikmah N. The effect of soy tempeh flour extract to uterine histology of ovariectomized mice. 2017. UNEJ e-Proceeding, pp.85-87.
  19. Quaas A, Kono N, Mack W, Hodis H, Felix J, Paulson R et al. Effect of isoflavone soy protein supplementation on endometrial thickness, hyperplasia, and endometrial cancer risk in postmenopausal women. Menopause. 2013;20(8):840-844.
  20. Udiyani D. Ekstrak etanol umbi ubi jalar ungu (*Ipomoea batatas l*) meningkatkan ketebalan miometrium dan jumlah kelenjar endometrium uterus pada tikus betina yang diovarektomi. 2018. Universitas Udayana.
  21. Parhizkar S, Latiff LA, and Parsa A. Effect of *Nigella sativa* on reproductive system in experimental menopause rat model. 2016. Avicenna journal of phytomedicine, 6(1), p.95.
  22. Tempfer C, Froese G, Heinze G, Bentz E, Hefler L, and Huber J. Side effects of phytoestrogens: a meta-analysis of randomized trials. 2009. The American Journal of Medicine, 122(10), pp.939-946.e9.
  23. Azam S, Lange T, Huynh S, Aro A, von Euler-Chelpin M, Vejborg I, Tjønneland A, Lyngge ., and Andersen Z. Hormone replacement therapy, mammographic density, and breast cancer risk: a cohort study. 2018. Cancer Causes & Control, 29(6), pp.495-505.