

## **PENGARUH EKSTRAK KACANG TUNGGAK (*VIGNA UNGUICULATA*) TERHADAP PROLIFERASI MATURASI EPITEL (PENEBALAN EPITEL) SEL LEHER RAHIM (SERVIKS)**

Ita Yuliani<sup>1</sup>, Jenny JS Sondakh<sup>2</sup>, Asworingrum Y<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Poltekkes Kemenkes Malang  
itayuliani45@gmail.com

### ***Effect of Cowpea Extract (*Vigna Unguiculata*) on the Proliferation of Epithelial Maturation (Epithelial Thickening) of Cervical Cells***

**Abstract:** Hypoestrogens in postmenopausal women cause many physical and psychological complaints, one of which is changes in the cervix, namely cervical atrophy/thinning (Baziat 2003: Gde et al., 2011). Hormone Replacement Therapy (HRT) estrogen therapy for a long time increases the risk of breast cancer and uterine cancer. It is necessary to find another alternative as a substitute for HRT, namely Cowpea (*Vigna unguiculata*) which is considered to be able to increase the proliferation of cervical maturation (epithelial thickening) epithelium. The design of this study is a true experimental design because there is a treatment, control group and randomization with the type of post test only control group. where testing was performed after the intervention. The intervention carried out was female Wistar strain rats that met the criteria for ovariectomy. There were 3 treatment groups: control rats (without treatment), rats were treated with cowpea extract 5 mg/KgBW and treated (P1) beta estradiol 5µg/kgBW (P2). This study wanted to determine the effect of cowpea extract (*Vigna unguiculata*) on the proliferation of cervical epithelial maturation (epithelial thickening) in hypoestrogen rats. The research place is the Pharmacology, Physiology and Anatomical Pathology Laboratory, Faculty of Medicine, Brawijaya University, Malang. Research Time The research was carried out for 4 months starting from August 2021 to November 2021. The results of the study using Oneway Anova obtained P Value (0.00) < Alpha (0.05) so there are differences Treatment outcomes were significantly between groups (Control, P1 and P2). Tests of LSD and Mean Plots concluded that cowpea extract 5 mg/KgBW gave the most significant difference to the proliferation of maturation epithelium (epithelial thickening) of cervical cells (cervix).

**Keywords :** Cowpea extract, Cervical Epithelial Maturation Proliferation

**Abstrak:** Hypoestrogen pada wanita menopause menyebabkan banyak keluhan baik fisik maupun psikis, salah satunya adalah perubahan pada servik yaitu atrofi/ penipisan serviks (Baziat 2003 : Gde dkk., 2018). Terapi Hormon Replacement Therapi (HRT) estrogen dalam waktu lama meningkatkan resiko kanker payudara dan kanker rahim. Perlu dicari alternatif lain sebagai pengganti HRT yaitu Kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) yang dianggap mampu meningkatkan proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) serviks. Desain penelitian ini adalah true experimental design karena terdapat perlakuan, kelompok kontrol dan randomisasi dengan jenis post test only control group. dimana pengujian dilakukan setelah intervensi. Intervensi yang dilakukan adalah tikus strain Wistar betina yang memenuhi kriteria dilakukan ovariectomi. Kelompok perlakuan ada 3 : tikus kontrol (tanpa perlakuan), tikus diberi perlakuan ekstrak kacang tunggak 5 mg/KgBB dan diberi perlakuan (P1) beta estradiol 5µg/kgBB (P2). Penelitian ini ingin mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) terhadap proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) serviks pada tikus hypoestrogen. Tempat penelitian Laboratorium Farmakologi, Fisiologi dan Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya Malang. Waktu Penelitian Penelitian dilaksanakan selama 4 bulan mulai bulan Agustus 2021s/d November 2021. Hasil penelitian menggunakan oneway Anova didapatkan P Value (0.00) < Alfa (0.05) maka terdapat perbedaan hasil perlakuan secara signifikan antara kelompok (Kontrol, P1 dan P2). Uji lanjutan LSD dan Mean Plots dapat disimpulkan ekstrak kacang tunggak 5 mg/KgBB memberikan perbedaan paling optimal terhadap proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) sel leher rahim (Serviks).

**Kata kunci :** Estrak kacang tunggak, Proliferasi Maturasi Epitel Serviks.

## PENDAHULUAN

Badan Pusat statistik (BPS) mencatat jumlah penduduk wanita lansia di Indonesia tahun 2020 adalah mencapai 26, 28 juta jiwa (BPS, 2020). Indonesia saat ini memiliki 7,4% wanita menopause dari total populasi dan tahun 2020 diperkirakan mencapai 11,54% dengan usia rata-rata menopause 49 tahun (Dwi, 2017).

Hipoestrogen pada wanita menopause menyebabkan banyak keluhan baik fisik maupun psikis. Menopause terjadi oleh karena keadaan hipo-estrogen akibat penurunan fungsi dari ovarium. Hal ini dapat menimbulkan perubahan pada banyak sistim dan organ tubuh, perubahan pada serviks yaitu atrofi/ penipisan serviks (Baziat 2003 : Gde dkk., 2018). Salah satu terapi untuk mengatasi keluhan pada wanita menopause adalah dengan pemberian *Hormon Replacement Therapi* (HRT) estrogen Namun pada penggunaan dalam jangka waktu lama ternyata meningkatkan resiko kanker payudara dan kanker rahim. Sehingga perlu dicari alternatif lain sebagai pengganti HRT yang memiliki efek tidak berbahaya yaitu fitoestrogen. Salah Satu Fitoestrogen adalah Kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) yang dianggap mampu meningkatkan proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) serviks. Fitoestrogen adalah Kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) yang mengandung genistein dan daidzein. Konsentrasi genistein dan daidzein dari kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) lebih tinggi dari kedelai lokal (Darmadi dkk., 2011). Genistein mempunyai struktur kimia yang menyerupai 17- $\beta$  di banding ER- $\alpha$ . Genestein memiliki aktivitas seperti 17- $\beta$  estradiol

dimana dapat berikatan dengan reseptor estrogen dan berkompetisi dengan estrogen endogen, pada lingkungan hypoestrogen maka genestein mampu bertindak sebagai agonis reseptor estrogen (Preedy, 2011). Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan oleh Ita tahun 2014 menunjukkan bahwa pemberian ekstrak kacang tunggak kelompok dosis kelompok 5 mg/kgBB secara signifikan dapat meningkatkan ketebalan epitel vagina dan menurunkan PH vagina dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hipoestrogen pada tikus dikondisikan melalui ovariectomi (Ita, 2014). Perlakuan ada 3 dengan pemberian ovariectomi tanpa perlakuan (kontrol), pemberian  $\beta$ -estrogen 50  $\mu$ g/kgBB (Yu-Long, 2013). Oleh karena itu dosis ekstrak kacang tunggak yang dipakai dalam penelitian ini adalah 5 mg/kgBB dan  $\beta$ -estrogen 50  $\mu$ g/kgBB yang dilakukan ovariectomi pada hewan coba tikus untuk mendapatkan kondisi hipoestrogen.

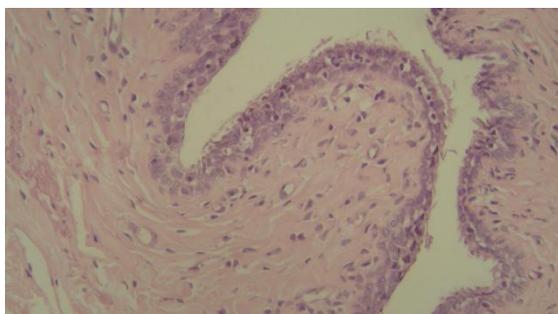
## METODE PENELITIAN

Penelitian ini menggunakan desain *true experimental design* jenis *post test only control group*, dimana Tikus *strain Wistar* betina yang memenuhi kriteria dilakukan ovariectomi dan kemudian diberi perlakuan. Perlakuan dibagi dalam beberapa kelompok. Ada 3 perlakuan terhadap Tikus *strain Wistar* betina yaitu diet standart (Kontrol), diet standart + Ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) dengan dosis 5 mg/ Kg BB dan diet standart + Beta estradiol dengan dosis 50  $\mu$ g/kgBB selama 30 hari. Penelitian ini ingin mengetahui pengaruh pemberian ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) terhadap Proliferasi Maturasi

Epitel (Penebalan Epitel) Sel Leher Rahim (Serviks). Pengukuran Proliferasi Maturasi Epitel (Penebalan Epitel) Sel Leher Rahim (Serviks) pada sel-sel epitel squamosa kompleks tanpa kornifikasi dengan menggunakan mikroskop *Olympus BX51* dan hasil pemotretan preparat dibaca dengan *software Olyvia* dengan pembesaran 400x setelah dilakukan pembuatan sediaan histopatologi serviks dan pewarnaan HE. Hasil pengamatan diperoleh data kuantitatif, data ini dianalisis dengan program SPSS 17.0 for Windows melalui uji *one way ANOVA* dan dilakukan uji lanjut *post hoc test* dengan menggunakan uji LSD dan Mean Plots .

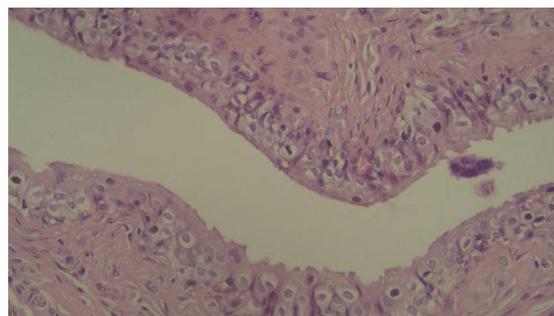
#### HASIL DAN PEMBAHASAN

Pengukuran Proliferasi Maturasi Epitel (Penebalan Epitel) Sel Leher Rahim (Serviks) pada preparat histopatologi epitel serviks tikus dilakukan pada semua kelompok pada akhir penelitian. Setelah 30 hari perlakuan jaringan epitel serviks yang diambil dari tikus hipoestrogen diproses dengan pewarnaan HE dan dilakukan pengukuran ketebalan epitel serviks dibawa mikroskop cahaya dengan pembesaran 400x.



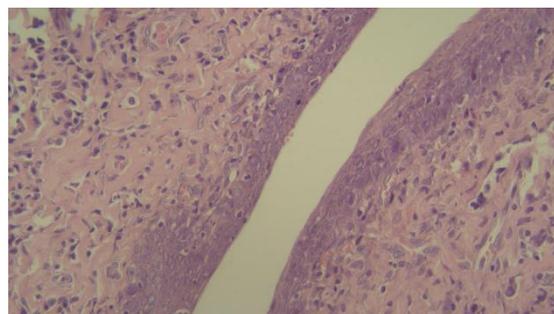
**Gambar 1 Epitel serviks tikus hipoestrogen tanpa pemberian ekstrak kacang tunggak dan tanpa pemberian beta estradiol**

Pewarnaan HE. Pembesaran 400x. Rata-rata ketebalan epitel serviks 20,0243  $\mu\text{m}$ . Ketebalan epitel serviks pada sel-sel epitel squamosa kompleks tanpa kornifikasi, terdiri dari : Supervisial, Intermedial, Basal



**Gambar 2 Epitel Serviks tikus hipoestrogen dengan pemberian ekstrak kacang tunggak dosis 5 mg/ Kg BB**

Pewarnaan HE. Pembesaran 400x. Rata-rata ketebalan epitel serviks 37,8014  $\mu\text{m}$ . ketebalan epitel serviks pada sel-sel epitel squamosa kompleks tanpa kornifikasi, terdiri dari : Supervisial, Intermedial, Basal

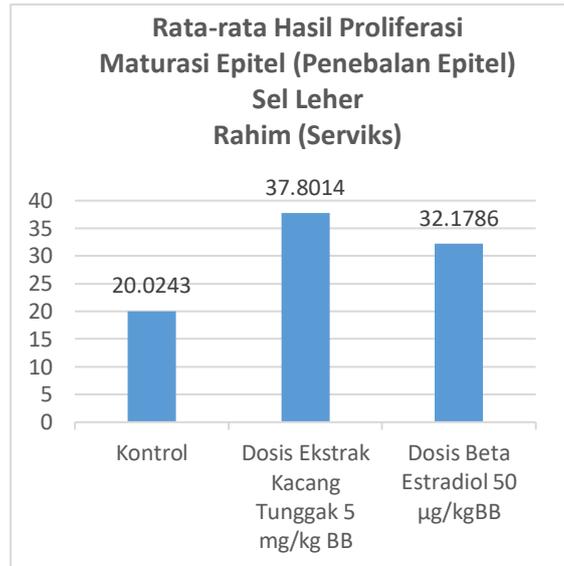


**Gambar 3 Epitel Serviks tikus hipoestrogen dengan pemberian beta estradiol 50  $\mu\text{g}/\text{kgBB}$**

Pewarnaan HE. Pembesaran 400x. Rata-rata ketebalan epitel serviks 32,1786  $\mu\text{m}$ . Ketebalan epitel serviks pada sel-sel epitel squamosa kompleks tanpa kornifikasi, terdiri dari : Supervisial, Intermedial, Basal

**Rata-rata Hasil Pengukuran Proliferasi Maturasi Epitel (Penebalan Epitel) Sel Leher Rahim (Serviks)**

Rata-rata pengaruh pemberian ekstrak kacang tunggak (*Vigna unguiculata*) terhadap Proliferasi Maturasi Epitel (Penebalan Epitel) sel Serviks dilakukan dengan *one way* ANOVA. Secara deskriptif, rata-rata ketebalan Proliferasi Maturasi Epitel (Penebalan Epitel) Sel Serviks pada masing-masing perlakuan dijelaskan dalam tabel dan gambar berikut



**Gambar 4 Rata-Rata Proliferasi Maturasi Epitel (Penebalan Epitel) Sel Leher Rahim (Serviks) tiap dosis perlakuan**

Kelompok Perlakuan	Keterangan	Rata-rata
Kontrol	Ovariectomi tanpa pemberian ekstrak kacang tunggak ( <i>Vigna unguiculata</i> )	20,0243 µm
Dosis 5 mg/ Kg BB	Ovariectomi dengan pemberian ekstrak kacang tunggak ( <i>Vigna unguiculata</i> ) dosis 5 mg / Kg BB	37,8014 µm
Dosis 50 µg/kgBB	Ovariectomi dengan pemberian beta estradiol ( <i>Vigna unguiculata</i> ) dosis 50 µg/kgBB	32,1786 µm

**Tabel 1 Rata-rata Hasil Proliferasi Maturasi Epitel (Penebalan Epitel) Sel Leher Rahim (Serviks)**

**DISKUSI**

**Kelompok Ovarektomi Tanpa Perlakuan (Hipoestrogen)**

Hasil penelitian ini diketahui tikus ovarektomi selama 28 hari tanpa pemberian perlakuan menghasilkan epitel servik mengalami penipisan/ atropi. Menurut penelitian bahwa penurunan kadar estrogen (hipoestrogen) ini dapat mencegah maturasi sel epitel skuamosa (penebalan epitel serviks) di sel parabasal atau sel basal sehingga dapat mencegah terjadinya proses inflamasi serviks yang memicu remodeling serviks (Kurniati dkk., 2019) . Hal ini sejalan dengan penelitian Abkar tahun 2011 dikatakan bahwa tikus hipoestrogen tampak epitel vagina sudah menunjukkan atrofi, menipis setelah ovariectomi 21 hari. Sejalan dengan penelitian ita tahun 2014 bahwa tikus ovarektomi selama 28 hari mengalami penipisan/ atropi pada epitel vagina.

Ektoserviks dengan vagina mempunyai persamaan yaitu mempunyai epitel skuamosa (Mescher, 2011). Vagina menurut penelitian diatas setelah ovariectomi mengalami penipisan epitel/ atrofi vagina maka pada serviks khususnya ektoservik juga mengalami penipisan epitel/ atrofi serviks karena memiliki persamaan mempunyai sel epitel skuamosa. Hal ini didukung oleh teori bahwa serviks terdiri atas bagian ektoserviks dan endoserviks. Ektoserviks adalah bagian dari serviks yang dapat dilihat dari dalam vagina. Ektoserviks ditutupi oleh epitel skuamosa berwarna mengkilat dan merah muda pada forniks kanan, kiri, depan dan belakang. Mukosa yang melapisi serviks bagian atas/ luar (ektoserviks) adalah epitel skuamosa berlapis. Epitel endoserviks mempunyai lapisan yaitu jaringan ikat (stroma), membran basal, dan epitel kolumnar yang tersusun dari satu lapis musin/ epitel kolumnar selapis bersilia. Di antara epitel skuamosa (ektoserviks) dan epitel kolumnar (endoserviks) terdapat suatu jembatan atau sambungan/ batasan yang disebut sambungan skuamokolumnar (*squamocolumnar junction* (SSK) yang merupakan tempat tersering lesi kanker serviks (Drake, 2014; Megasari, 2019) .

### **Kelompok Perlakuan Ekstrak Kacang Tunggak**

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian Ekstrak Kacang tunggak 5 mg/ Kg/BB memberikan pengaruh terjadi peningkatan proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) pada sel leher rahim/ serviks. Sejalan dengan penelitian ita tahun 2014 bahwa

Ekstrak Kacang tunggak 5 mg/ Kg/BB memberikan pengaruh terjadi peningkatan proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) pada sel vagina. Ektoserviks dengan vagina mempunyai persamaan yaitu mempunyai epitel skuamosa (Mescher, 2011). Jika menurut penelitian Ita setelah pemberian Ekstrak Kacang tunggak 5 mg/ Kg/BB mengalami peningkatan proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) sel vagina maka pada sel serviks juga khususnya pada ektoservik juga mengalami hal yang sama yaitu peningkatan proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) pada sel leher rahim/ serviks karena memiliki persamaan mempunyai sel epitel skuamosa. Hal ini didukung oleh teori bahwa serviks terdiri atas bagian ektoserviks dan endoserviks. Ektoserviks adalah bagian dari serviks yang dapat dilihat dari dalam vagina. Ektoserviks ditutupi oleh epitel skuamosa berwarna mengkilat dan merah muda pada forniks kanan, kiri, depan dan belakang. Mukosa yang melapisi serviks bagian atas/ luar (ektoserviks) adalah epitel skuamosa berlapis. Epitel endoserviks mempunyai lapisan yaitu jaringan ikat (stroma), membran basal, dan epitel kolumnar yang tersusun dari satu lapis musin/ epitel kolumnar selapis bersilia. Di antara epitel skuamosa (ektoserviks) dan epitel kolumnar (endoserviks) terdapat suatu jembatan atau sambungan/ batasan yang disebut sambungan skuamokolumnar (*squamocolumnar junction* (SSK) yang merupakan tempat tersering lesi kanker serviks (Drake, 2014; Megasari, 2019) .

Pada penelitian ini pemberian ekstrak kacang tunggak 5 mg/Kg BB memberikan hasil proliferasi maturasi epitel serviks paling optimal dibanding perlakuan beta estradiol 50 µg/KgBB hal ini karena kandungan senyawa fitoestrogen yaitu isoflavon berupa daidzein dan genistein bekerjasama dalam mengoptimalkan proliferasi lapisan endometrium pada serviks mencit (*Mus musculus*) betina. Daidzein bekerja sebagai senyawa estrogenik untuk berikatan dengan reseptor estrogen pada serviks dan genistein bekerja sebagai penghambat pertumbuhan lapisan endometrium yang berlebih pada jumlah tertentu sedangkan genistein dapat menghambat pembelahan dan proliferasi sel baik itu sel normal, sel yang mengalami hiperplasia, sampai sel dengan tanda-tanda hipertopi seperti kanker. Mekanisme tersebut dapat terjadi apabila konsentrasi genistein lebih besar dari 5 µM (Purnama dan Samik, 2014). Mekanisme tersebut dapat terjadi apabila konsentrasi genistein lebih besar dari 5 µm (Peterson *et al*, 1997; Dadang dkk., 2007; Muhammad dkk., 2019).

### **Kelompok Perlakuan Beta estradiol**

Pemberian Beta estradiol pada penelitian ini menggunakan dosis 50 µg/KgBB. Menurut penelitian Yu-Long *et al.*, tahun 2013, pemberian estradiol 50 µg/KgBB dapat memberikan dasar terapeutik bagi dokter untuk mengobati wanita menopause atau pasca ovariektomi dengan terapi penggantian estrogen. Penelitian Erna S dan Eddy S tahun 2014 bahwa penggunaan TSH (terapi Sulih Hormon) /DES (Hormon estrogen sintetik) harus dimulai dengan dosis yang serendah

mungkin dengan durasi pemakaian yang sesingkat- singkatnya. Pada penelitian ini menggunakan beta estradiol dengan dosis 50 µg/KgBB menyebabkan proliferasi maturasi sel epitel (penebalan epitel) serviks namun tidak menyebabkan proliferasi berlebihan karena dosis yang diberikan cukup sedikit yaitu 50 µg/KgBB. Pemberian DES (hormon estrogen sintetik) dengan dosis tinggi (1500 µgram/KgBB) selama 35 hari signifikan menyebabkan terjadinya CIN (*cervical intraepithelial neoplasia*) disebut sebagai sel-sel pra kanker yang jika tidak ditangani lebih lanjut akan berpotensi menjadi kanker (Laronda, *et al.*, 2012; Yamashita.S, 2001; Iting dan Rahayu, 2012). Eksperimen *in vitro* menunjukkan bahwa Estradiol dosis tinggi menunjukkan efek neurodamaging dengan melemahkan proliferasi sel dan meningkatkan apoptosis sel (Yu-Long *et al.*, 2013). Pemberian etinil estradiol dengan dosis 150 mg/Kg BB (dosis tinggi) menyebabkan adanya proliferasi sel epitel dan ditemukan adanya nekrosis ringan (Yuda dkk., 2018; Suzuki *et al.*, 1996). Pada penelitian ini pemberian beta estradiol dosis 50 µg/KgBB menyebabkan proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) sel serviks namun tidak menyebabkan CIN/ lesi pra kanker/ nekrosis ringan.

### **PENUTUP**

Perbedaan signifikan antara hasil perlakuan (P1, P2) dengan kelompok Kontrol. Perbedaan paling optimal terhadap proliferasi maturasi epitel (penebalan epitel) sel leher rahim (Serviks) pada kelompok perlakuan ekstrak kacang tunggak 5 mg/KgBB (P1).

## DAFTAR PUSTAKA

- Baziad A. Menopause dan Andropause. Jakarta Pusat: Yayasan Bina Pustaka Sarwono Prawirohardjo; 2003.
- Gde H E A, Ketut S, Wayan M. 2018. Ekspresi kolagen I, Elastin dan ketebalan Epitel Dinding Vagina Pascamenopause Lebih Rendah Di Banding Pre Menopause. *Medicina*, Volume 49, Number 2;241-245
- Biro pusat Statistik. 2020. *Jumlah Penduduk Usia Tua*. Jakarta
- Dwi, S. A. Body mass index & lama menopause berpengaruh terhadap kualitas hidup menopause. *Jurnal Hospital Majapahit*. 2017; 9(1): 28-41.
- Darmadi, D., Nurdiana, Eviana, N. 2011. Efek Ekstrak kacang Tunggak terhadap Osteoblas dan Osteoklas pada Tikus dengan Ovariectomi. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 26 (3) : 151-155
- Preedy, V.R., Watson, R.R., and Patel, V.B., 2011. Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention. United Kingdom: Academic Press
- Ita Y, 2014. Pengaruh ekstrak kacang tunggak (*Vigna Unguiculata*) terhadap ketebalan epitel vagina dan pH Vagina tikus hipoestrogen. Tesis. UB Malang
- Yu-Long Ma , Pei Qin , Yan Li1 , Lan Shen , Shi-Quan Wang , Hai-Long Dong , Wu-Gang Hou and Li-Ze Xiong, 2013. . The effects of different doses of estradiol (E2) on cerebral ischemia in an in vitro model of oxygen and glucose deprivation and reperfusion and in a rat model of middle carotid artery occlusion. Ma et al. *BMC Neuroscience* 2013, 14:118 <http://www.biomedcentral.com/1471-2202/14/118>
- Kurniati, yuni Prastyo; Dwiki Tafwidhi, Muhammad; Maulidya, Annisa. Sitologi Ektoserviks Berdasarkan Status Menopause, Paritas Dan Jenis Kontrasepsi. *The 9th University Research Colloquium (Urecol)*, 2019,
- Akbar R, 2011. Efek Ekstrak Pegagan (*Centella Asiatica*) pada *Rattus Norvegicus* Wistar yang Dilakukan Ovariectomi Terhadap Proliferasi Epitel pada Dinding Vagina Effect Of Pegagan (Centella Asiatica) Extract in Ovariectomized Wistar-strain Rattus norvegicus On Epithelial Proliferation Of Vaginal Wall. *Jurnal Ilmiah Kedokteran Hewan* Vol. 4, No. 1, Februari 2011
- Mescher, A. L. (2011). *Histologi Dasar Junqueira: teks & atlas*. Edisi ke- 12. Alih bahasa: Frans Dany. Jakarta: EGC.
- Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM. *Gray's Anatomy: Anatomy of The Human Body*. Inggris: Elsevier; 2014. 228-3
- Megasari, Melisa (2019) *Hubungan Tingkat Pengetahuan Dan Sikap Perempuan Tentang Kanker Serviks Dengan Pemeriksaan Inspeksi Visual Asam Asetat (IVA) Di RW 06 Kelurahan Batu Ampar Tahun 2018*. S1 thesis, Universitas Kristen Indonesia. <http://repository.uki.ac.id/2596/>
- Purnama, M. T. E., Samik, A. 2014. Potensi Mycotoxin Binders Terhadap Gambaran Histopatologi Neoplasia Kelenjar Mammae Mencit (*Mus musculus*) Bunting yang Terpapar Zearalenon. *Veterinaria*, 7(1).
- Peterson, T. G., Kim H. dan Bames S. 1997. Mechanism of action of the soyisoflavone genestein at the cellular level. Second International Symposium on the Role of Soybean in Preventing and Treating Chronic Diseases. September 15-18, 1996, Brussel, Belgique.
- Dadang Kusmana, R. Lestari, Setiorini, A.N. Dewi, P.R. Ratri, dan R.R.R. Soraya Efek Estrogenik Ekstrak Etanol 70% Kunyit (*Curcuma Domestica* Val.) Terhadap Mencit (*Mus Musculus* L.) Betina Yang Diovariectomi. *Makara*,

*Sains, Vol. 11, No. 2, November 2007: 90-97*

Muhammad Soleh Salahuddin, Erma Safitri , Maya Nurwartanti Yunita, Suherni Susilowati , Iwan Sahrial Hamid , Aditya Yudhana. Pengaruh Ekstrak Kedelai (*Glycine max*) Terhadap Proliferasi Lapisan Endometrium Mencit (*Mus musculus*) (*Effect Of Soybean Extracts (Glycine Max) On Proliferation Endometrial Layer In Mice (Mus musculus)*). Jurnal Medik Veteriner. April 2019, Vol.2 No.1 : 49-54

Laronda Monica M., *et al.*, The Development of Cervical and Vaginal Adenosis as a Result of Diethylstilbestrol Exposure In Utero. *Differentiation*. 2012. 84(3): 252–260 dan

Yamashita.S, akayanagain A. dan Shimizu N. Effects of neonatal diethylstilbestrol exposure on c-fos and c-jun protooncogene expression in the mouse uterus, *Histol Histopathol* 2001.16: 131 - 140)

Iting dan Rahayu, 2012. Induksi Dietilstilbestrol (DES) Terhadap *Cervical Intraepithelial Neoplasia* (CIN) Pada Tikus Wistar *Neonatal* Betina.

Yudha Y. C. Y. A. R, Samsuri , I Ketut B. 2018. Gambaran Histopatologi Ovarium Tikus Putih (*Rattus Norvegicus*) Akibat Pemberian Vitamin E dan Etilinil Estradiol. *Indonesia Medicus Veterinus* Maret 2018 7(2): 132-140 pISSN : 2301-7848; eISSN : 2477-6637 DOI: 10.19087/imv.2018.7.2.132 online pada <http://ojs.unud.ac.id/php.index/imv>

Suzuki A, Enari M, Abe Y, Ohta Y, Iguchi T. 1996. Effect of Ovariectomy on Histological Change and Protein Expression in Female Mouse Reproductive Tracts. *In Vivo* 10