

**PROTECTIVE EFFECT OF GREEN TEA KOMBUCHA
AGAINST ESTRADIOL HORMONE LEVEL IN RATS
TREATED BY DEPOT-MEDROXYPROGESTERONE
ACETATE**

Nora Veri^{*1}, Alchalidi², Lia Lajuna³, Magfirah⁴, Fazdria⁵
^{1,2,3,4,5}Poltekkes Kemenkes Aceh

* Corresponding email: *nora.rahman1983@gmail.com*

ABSTRACT

Family Planning Program in Indonesia implemented through contraceptive methods that aim to improve training, participation and independence as well as reproductive health. The type of injectable contraception currently widely used is Depo Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) which contains the progestin hormone, a synthetic material from progesterone. The use of DMPA causes hypoestrogen (estradiol) in the body. One of the roles of estradiol is as an antioxidant. Exogenous antioxidants can be obtained from green tea kombucha. Research method: Randomized posttest only control group research was conducted on female wistar rats (*Rattus norvegicus*) aged 2-3 months with a body weight of 150-200 grams. The rats were injected with DMPA once a week for 4 weeks. Thirty rats were randomly divided into negative and positive control, and three treatment groups given 0.5 ml, 1 ml, and 2 ml of green tea kombucha every day for 30 days. The results of the study showed that there was a difference in the average level of estradiol hormone after administration of green tea kombucha and DMPA injection. In conclusion, green tea kombucha is able to increase estradiol levels after hypoestrogen occurs after injecting DMPA contraception. The role of green tea kombucha as a phytoestrogen can be specifically studied in further studies.

Keywords: *Depo medroxy progesterone Acetate; Contraceptive; Kombucha; Green tea*

INTRODUCTION

Program Keluarga Berencana di Indonesia yang diterapkan melalui metode kontrasepsi yang bertujuan untuk meningkatkan pembinaan, partisipasi dan kemandirian serta kesehatan reproduksi (Susanti, 2015). Wanita usia subur di Indonesia yang menggunakan kontrasepsi sejumlah 29.375 jiwa dan metode yang paling banyak dipilih adalah suntikan 57,12% (Hartono, 2019). Jenis kontrasepsi suntik yang saat ini banyak digunakan adalah *Depo Medroxyprogesterone Acetate* (DMPA) yang mengandung hormon progestin yaitu bahan sintesis dari progesterone. Kontrasepsi suntik progestin ini mengandung depot medroksiprogesteron asetat dan disiapkan sebagai suspensi mikrokristalin. Dosis 150 mg dalam 1 ml suspensi diberikan melalui suntikan intramuskular dalam dengan interval 12 minggu yang teratur untuk melindungi klien dari kehamilan yang tidak diinginkan

Efek samping utama dari kontrasepsi DMPA pada pemakaian enam bulan adalah gangguan menstruasi/ *bleeding pattern*, penambahan berat badan, nyeri pada sendi, kekeringan pada vagina dan kolesterolemia (Fazdria, 2020). Penggunaan DMPA pada wanita Afrika mengungkapkan bahwa dapat meningkatkan risiko penularan dan transmisi HIV. Penggunaan jangka panjang kontrasepsi DMPA akan menipiskan epitel vagina (Veri et al., 2021). Sekitar 40% transmisi HIV pada saluran genitalia perempuan adalah melalui hubungan seksual. Lapisan sel epitel merupakan *barrier* pertama untuk masuknya HIV (Dizzell et al., 2019). Peningkatan risiko infeksi HIV pada pengguna DMPA diduga terjadi berhubungan dengan penurunan estrogen secara drastis, yang menyebabkan penurunan jumlah *Lactobacillus* vagina yang mengstimulasi kadar glikogen dan proliferasi lapisan epitel vagina. *Lactobacilli* adalah bakteri sehat yang biasanya tumbuh subur di vagina dalam kondisi ideal dan melindungi vagina terhadap infeksi (Wessels et al., 2018). Infeksi kejadian HIV lebih tinggi pada wanita yang memiliki jumlah *Lactobacillus* vagina sedikit dan lebih sering terjadi pada pengguna DMPA (Hickey et al., 2016; Palomino et al., 2017). Selanjutnya, perubahan cairan cervicovaginal pada Pengguna DMPA, akan meningkatkan sel inflamasi dan penurunan faktor pelindung imunomodulator yang berperan dalam pencegahan penularan infeksi HIV (Guthrie et al., 2016).

Penggunaan DMPA menyebabkan stress oksidatif karena kondisi hipoestrogen (Ismiyati et al., 2016). Stress oksidatif pada pengguna DMPA juga diperantai oleh rendahnya kadar estrogen endogen yang dapat mencegah pembentukan radikal bebas. DMPA bekerja pada pola hipotalamus-hipofisis-ovarium dengan menghambat *Gonadotropin Releasing Hormon* (GnRH) pada hipofisis sehingga tidak terjadinya ovulasi dan penurunan sirkulasi estrogen (Zalenskaya et al., 2018). Kondisi hipoestrogen juga akan menyebabkan perubahan pada tulang akibat penggunaan DMPA. Estrogen jenis estradiol mempunyai peran yang besar dalam *remodelling* tulang. Estrogen berperan

penting dalam menjaga kesehatan fungsi otak karena bersifat neuroprotektif dan neurotropik.

Estrogen yang bersirkulasi paling aktif adalah 17β -estradiol. Estrogen mengikat reseptor estrogen ER α dan ER β di sel target, dan ER yang diaktifkan, Kemudian mempromosikan beberapa respons fisiologis yang dapat meningkatkan resistensi terhadap stres oksidatif dan proteotoksik. Baik stres oksidatif dan stres proteotoksik menyebabkan kematian sel dengan mengaktifkan jalur kematian sel terprogram (apoptosis), oleh karena itu menghambat apoptosis merupakan mekanisme penting untuk melindungi sel dan jaringan dari tekanan ini. Estrogen bekerja melalui ER α untuk meningkatkan ekspresi *Nuclear factor-erythroid-2 related factor 2* (Nrf2), yang merupakan aktivator transkripsi kunci dari proteostasis dan gen respon stres oksidatif (Ramdiana & Legiran, 2023).

Stress oksidatif dapat diatasi dengan antioksidan endogen dan eksogen. Teh hijau merupakan salah satu tanaman herbal yang berperan sebagai antioksidan dan fitoestrogen, melalui senyawa polifenol yang terkandung didalamnya. Daun teh hijau kering mengandung polifenol yang mempunyai kemampuan bioavailabilitas yang bagus dan didistribusikan ke jaringan (Cai et al., 2018; Kim et al., 2014) Pada kondisi hipoestrogen, akan terdapat banyak kelebihan reseptor estrogen yang tidak terikat, walaupun afinitasnya rendah, isoflavon dapat berikatan dengan reseptor tersebut (Desmawati et al., 2018).

Kombucha merupakan minuman tradisional yang diproduksi dari fermentasi larutan teh dan gula dengan menggunakan kultur starter kombucha umum yaitu bakteri yang difermentasikan selama 7 –12 hari (de Miranda et al., 2022). Kombucha berasal dari Asia Timur dan dalam arti ilmiah kombucha disebut SCOBY (*Symbiotic Culture of Bacteria and Yeast*) yaitu kumpulan bakteri dan ragi yang membentuk lapisan seperti gel (Villarreal-Soto et al., 2018). Kombucha *tea* merupakan produk minuman fermentasi larutan teh, serta gula dengan menggunakan starter mikroba kombucha, yaitu *Acetobacter xylinum*, serta beberapa jenis khamir *Saccharomyces cerevisiae*, *Zygosaccharomyces bailii*, dan *Candida sp.* Dari adanya proses fermentasi, kombucha *tea* mengandung berbagai zat, seperti asam asetat, folat, asam amino esensial, vitamin B, vitamin C, dan alkohol. Kombucha *tea* mengalami proses fermentasi selama 8-12 hari. Teh kombucha mengandung senyawa-senyawa kimia yaitu vitamin B (tiamin/B1, riboflavin/B2, niasin/B3, piridoksin/B6, sianokobalanin/B12), vitamin C dan polyfenol (Villarreal-Soto et al., 2018). Khasiat kombucha yang bermanfaat disebabkan oleh adanya mikroorganisme probiotik (bakteri asetat dan laktat), antibiotik, asam amino, polifenol dari teh, gula, asam organik, etanol, vitamin yang larut dalam air, dan berbagai zat gizi mikro yang dihasilkan selama fermentasi (Coelho et al., 2020; Majidah et al., 2022).

Hasil studi menyatakan bahwa kombucha teh berperan mempunyai aktivitas antimikroba, antioksidan, antiinflamasi dan antikarsinogenik

(Villarreal-Soto et al., 2018). Penelitian ini dilakukan untuk melihat perbandingan kadar hormon estradiol.

METHODS

Rancangan penelitian adalah *true experimental* (eksperimental sesungguhnya) dengan dipilih pendekatan *post test only control group design* yaitu pengamatan dilakukan setelah diberikan intervensi melalui pemberian kombucha teh hijau (Veri et al., 2015). Penelitian ini menggunakan *Rattus novergicus* galur wistar dengan metode Rancangan Acak Lengkap (RAL). *Rattus novergicus* galur Wistar dibagi kedalam 5 kelompok : Kelompok kontrol negatif (K-) diinjeksi normal saline, kelompok kontrol positif (K+): Injeksi DMPA tanpa kombucha teh hijau, kelompok perlakuan 1 (KP1): kombucha teh hijau dosis I (0,5 ml) dan DMPA, kelompok perlakuan 2 (KP2): kombucha teh hijau dosis II (1 ml) dan DMPA, kelompok perlakuan 3 (KP3): kombucha teh hijau dosis III (2 ml) dan DMPA. Kombucha diberikan secara oral 2 kali sehari yaitu pagi dan sore hari selama 60 hari (Isdadiyanto & Tana, 2019). Kombucha diproses di Laboratorium Fisiologi FK UB. Bahan teh kombucha difermentasi selama 12 hari pada suhu 25°C. Hewan coba dipelihara di Laboratorium Fisiologi FKUB, setelah diterminasi di ambil organ untuk dianalisis metode ELISA (*Enzyme-linked immunosorbent assay*). Parameter yang diukur adalah kadar estradiol serum menggunakan ELISA *rider*. Hasil data dianalisis dengan uji *annova one way*.

RESULTS AND DISCUSSION

Penelitian dilakukan pada 30 ekor tikus Wistar yang dipapar kontrasepsi suntik DMPA.

Table 1. Rerata kadar estradiol pada tikus yang diberi kombucha teh hijau dan dipapar DMPA

No.	Kelompok	Rerata estradiol ($\mu\text{g/dl}$) \pm SD	P-value
1.	Kontrol negatif	37.20 ± 5.76	0.000
2.	Kontrol positif	7.54 ± 0.51	
3.	Kelompok perlakuan 1	8.60 ± 2.66	
4.	Kelompok perlakuan 2	18.92 ± 4.99	
5.	Kelompok perlakuan 3	36.32 ± 12.36	

Berdasarkan tabel diatas, tampak perbedaan rerata kadar estradiol serum pada tikus setelah pemberian DMPA dan kombucha teh hijau. Rerata kadar hormon estradiol paling tinggi berada pada kelompok kontrol negatif atau tikus normal (37.20 ± 5.76) dan kadar hormon estradiol paling rendah berada pada kelompok kontrol positif (7.54 ± 0.51). Selanjutnya nilai rerata kadar hormon estradiol paling tinggi kedua terdapat pada kelompok perlakuan 3 (36.32 ± 12.36), kelompok perlakuan 2 (18.92 ± 4.99) dan kelompok perlakuan 1 (8.60 ± 2.66). Terjadi penurunan rerata kadar estradiol setelah

pemberian DMPA yang dapat dilihat pada kelompok kontrol negatif dan kelompok kontrol positif atau antara tikus sehat dengan tikus yang disuntik DMPA. Namun, setelah diberikan kombucha teh hijau tampak terjadi peningkatan rerata kadar hormon estradiol yang mengalami kenaikan. Berikutnya hal yang sama juga tampak pada kelompok perlakuan 1 yang diberikan kombucha teh hijau dosis 0,5 ml, kelompok perlakuan 2 yang diberikan kombucha teh hijau dosis 1 ml, dan kelompok perlakuan 3 yang diberikan kombucha teh hijau dosis 2 ml.

Perbedaan nilai rerata tersebut dapat dilihat pada gambar berikut ini.

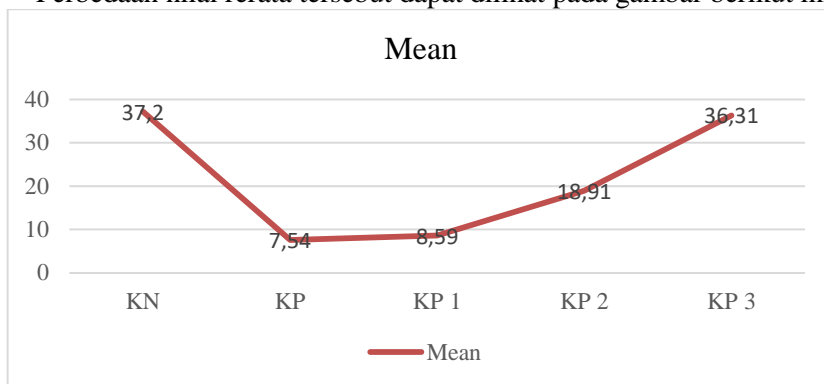


Figure 1. Perbedaan rerata kadar hormon estradiol antar kelompok

Berdasarkan hasil uji *Annova one way*, didapatkan bahwa terdapat nilai pengaruh sebesar 0,000 yang berarti bahwa terdapat pengaruh yang signifikan peningkatan kadar hormon estradiol setelah pemberian kombucha teh hijau. Pemberian kombucha teh hijau mampu meningkatkan kadar hormon estradiol pada tikus yang diberi suntik kontrasepsi DMPA dan diberikan kombucha teh hijau sesuai dosis masing-masing kelompok.

Berikutnya dilakukan analisis uji *posthoc* untuk mengetahui dosis kombucha yang mana yang paling berpengaruh terhadap peningkatan kadar estradiol dengan uji tukey LSD.

Table 2. Hasil analisis posthock kombucha teh hijau dan dipapar DMPA

No.	(I) Group	(J) Group	Mean Difference	Sig.
1.	Kontrol negatif	Kontrol positif	29.66*	0.000
		Perlakuan 1	28.606*	0.000
		Perlakuan 2	18.29*	0.001
		Perlakuan 3	0.89	0.999
2.	Kontrol positif	Perlakuan 1	-1.05	0.999
		Kelompok perlakuan 2	-11.37*	0.046
		Kelompok perlakuan 3	-28.77*	0.000
3.	Perlakuan 1	Kelompok perlakuan 2	-10.32	0.082
		Kelompok perlakuan 3	-27.72*	0.000
4.	Perlakuan 2	Kelompok perlakuan 3	-17.40*	0.001

Berdasarkan tabel 2 diatas, tampak hasil analisis lanjut (Posthoc) dengan uji tukey. Terdapat perbedaan kadar estradiol yang signifikan antar kelompok kontrol negatif dengan kontrol positif dengan nilai sig. 0.000. Begitu juga antara kelompok kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 1 (nilai sig. 0.000), antara kelompok kontraol negatif dengan perlakuan 2 (nilai sig. 0.001), sedangkan untuk kontrol negatif dengan kelompok perlakuan 3 tidak ada perbedaan yang signifikan (nilai sig. 0.999).

Kelompok kontrol positif tidak berbeda secara signifikan dengan kelompok perlakuan 1 (nilai sig. 0.999), namun berbeda signifikan dengan kelompok perlakuan 2 (nilai sig. 0.046) dan kelompok perlakuan 3 (nilai sig. 0.000). Kadar hormon estradiol antara kelompok perlakuan 1 dan kelompok perlakuan 2 tidak berbeda secara signifikan (nilai sig. 0.082) yang berarti bahwa dosis 1 kombucha 0,5 ml mempunyai efek yang sama dengan dosis 2 kombucha yaitu dosis 1 ml namun hal yang berbeda ditunjukkan dengan dosis 3 kombucha 2 ml (nilai sig. 0.000).

DMPA bekerja pada poros HPA (*hypothalamus-pituitary-adrenal cortex*). Penggunaan DMPA dalam jangka panjang akan berkorelasi positif dengan kadar estrogen yang menurun. Kondisi hipoestrogen yang berlangsung lama akan menimbulkan berbagai masalah kesehatan. Banyak peranan penting dari estrogen tidak berfungsi dengan baik disebabkan kadarnya yang berada pada level terendah (Wahyuni & Putri, 2017). Estrogen berfungsi sebagai antioksidan, beberapa studi terkait yaitu peran estrogen terhadap penyakit alzheimer. Estrogen berperan sebagai neuroprotektif dalam patogenesis penyakit alzheimer (Kong et al., 2019), memberikan efek perlindungan pada sistem kardiovaskular (Xiang et al., 2021). Estrogen juga menghambat peradangan pada sel epitel kolon manusia, melalui penurunan regulasi ekspresi NF- κ B dan COX-2 serta induksi enzim anti-oksidatif seperti HO-1 dan NQO-1 (Son et al., 2020).

Selama fermentasi kombucha, banyak senyawa dengan sifat penangkal radikal bebas seperti polifenol dilepaskan dari teh. Polifenol memiliki kemampuan untuk menangkal radikal bebas, khususnya spesies oksigen reaktif (ROS), yang dianggap memiliki sifat antioksidan yang luas (Amarasinghe et al., 2018; Villarreal-Soto et al., 2018).

Kombucha teh hijau mengandung polifenol. Beberapa senyawa polifenol diketahui berperan sebagai fitoestrogen, sehingga dimanfaatkan untuk menggantikan hormon estrogen dalam keadaan defisiensi estrogen. Fitoestrogen merupakan senyawa dari tumbuhan yang memiliki kemiripan struktur dengan estrogen sehingga dapat menunjukkan sifat agonis pada Estrogen Receptor (ER). Hasil studi lain menunjukkan secara umum, fermentasi dengan ampas teh dapat meningkatkan konsentrasi beberapa senyawa. Oleh karena itu, produksi minuman kombucha melalui fermentasi memiliki sifat sensori yang menyenangkan dan aktivitas antioksidan yang tinggi, sehingga berpotensi untuk digunakan sebagai makanan fungsional untuk mencegah beberapa penyakit yang disebabkan oleh stres oksidatif

(Saimaiti et al., 2022). Efek antioksidan dari kombucha juga diperoleh melalui kandungan senyawa aktifnya yaitu vitamin yang paling umum ditemukan dalam kombucha adalah vitamin dari kompleks B (B1, B2, B6, dan B12) dan C, dan keduanya memiliki aktivitas antioksidan yang tinggi karena potensi redoksnya (de Miranda et al., 2022).

CONCLUSION

Pemberian kombucha teh hijau mampu meningkatkan kadar hormon estradiol yang mengalami penurunan akibat pemberian suntik KB 3 bulan atau suntik DMPA. Dosis kombucha teh hijau 2 ml pada tikus dianggap merupakan dosis yang paling cepat dalam meningkatkan kadar estrogen pada tikus setelah dipapar DMPA. Perlu penelitian lanjutan tentang efek estrogenik dari kombucha teh hijau.

ACKNOWLEDGEMENT

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Poltekkes Kemenkes Aceh yang telah memfasilitasi terlaksananya penelitian ini.

REFERENCES

- Amarasinghe, H., Weerakkody, N. S., & Waisundara, V. Y. (2018). Evaluation of physicochemical properties and antioxidant activities of kombucha “Tea Fungus” during extended periods of fermentation. *Food Science and Nutrition*, 6(3), 659–665. <https://doi.org/10.1002/fsn3.605>
- Cai, Z. Y., Li, X. M., Liang, J. P., Xiang, L. P., Wang, K. R., Shi, Y. L., Yang, R., Shi, M., Ye, J. H., Lu, J. L., Zheng, X. Q., & Liang, Y. R. (2018). Bioavailability of tea catechins and its improvement. In *Molecules*. <https://doi.org/10.3390/molecules23092346>
- Coelho, R. M., Almeida, A. L., Amaral, R. Q., Mota, R. N., & Sousa, P. H. (2020). Kombucha: Review. *International Journal of Gastronomy and Food Sciences*, 22(Desember), 100272.
- de Miranda, J. F., Ruiz, L. F., Silva, C. B., Uekane, T. M., Silva, K. A., Gonzalez, A. G. M., Fernandes, F. F., & Lima, A. R. (2022). Kombucha: a review of substrates, regulations, composition, and biological properties. *Journal of Food Science*, 87(2), 503–527. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.16029>
- Desmawati, Sulastri, D., Yusrawati, & Jamsari. (2018). Phytoestrogen Intake Correlate with Blood Pressure in Minangkabau Premenopausal People. *Advanced Science Letters*. <https://doi.org/10.1166/asl.2018.12687>
- Dizzell, S., Nazli, A., Reid, G., & Kaushic, C. (2019). Protective Effect of Probiotic Bacteria and Estrogen in Preventing HIV-1-Mediated Impairment of Epithelial Barrier Integrity in Female Genital Tract. *Cells*,

- 8(10), 1–18. <https://doi.org/10.3390/cells8101120>
- Fazdria, F. (2020). Teh Hijau Menurunkan Kadar Kolesterol Total Pada Ibu Akseptor KB Depomedroxyprogesterone Acetate (DMPA). *Jurnal Kebidanan Malahayati*, 6(4), 531–536. <https://doi.org/10.33024/jkm.v6i4.3028>
- Guthrie, B., Introiini, A., Roxby, A., & Al., E. (2016). Depot Medroxyprogesterone Acetate (DMPA) Use is Associated with Elevated Innate Immune Effector Molecules in Cervicovaginal Secretions of HIV-1-uninfected Women. *Physiology & Behavior*, 176(1), 139–148. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000533>. Depot
- Hartono, R. K. (2019). Determinan Pemilihan KB Pada Wanita Usia Reproduksi di Indonesia (Analisis Data SUSENAS 2012). *Journal of Nursing and Health*. <https://doi.org/10.25099/jnh.vol1.iss1.13>
- Hickey, M., Marino, J. L., & Tachedjian, G. (2016). Mechanisms of HIV Transmission in Depo-Provera Users: The Likely Role of Hypoestrogenism. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 71(1), 1–7. <https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000000805>
- Isdadiyanto, S., & Tana, S. (2019). Effect of time fermentation kombucha tea on lipid profile of rats (*Rattus norvegicus* L.). *Journal of Physics: Conference Series*, 1217(1). <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1217/1/012158>
- Ismiyati, A., Wiyasa, I. W. A., & Hidayati, D. Y. N. (2016). Protective Effect of Vitamins C and E on Depot-Medroxyprogesterone Acetate-Induced Ovarian Oxidative Stress In Vivo. *Journal of Toxicology*. <https://doi.org/10.1155/2016/3134105>
- Kim, H. S., Quon, M. J., & Kim, J. a. (2014). New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. In *Redox Biology*. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2013.12.022>
- Kong, D., Yan, Y., He, X. Y., Yang, H., Liang, B. Y., Wang, J., He, Y., Ding, Y., & Yu, H. (2019). Effects of Resveratrol on the Mechanisms of Antioxidants and Estrogen in Alzheimer's Disease. *BioMed Research International*, 2019(1). <https://doi.org/10.1155/2019/8983752>
- Majidah, L., Gadizza, C., & Gunawan, S. (2022). Analisis pengembangan produk halal minuman kombucha. *Halal Research Journal*, 2(1), 36–51. <https://doi.org/10.12962/j22759970.v2i1.198>
- Palomino, ñahui R. A., Zicari, S., Vanpouille, C., Vitali, B., & Margolis, L. (2017). Vaginal lactobacillus inhibits HIV-1 replication in human tissues ex vivo. *Frontiers in Microbiology*, 8(May), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00906>
- Ramdiana, & Legiran. (2023). Literature Review: Stres Oksidatif dan Reproduksi Wanita. *Jurnal Ilmu Kesehatan Masyarakat*, 12(3), 202–214.
- Saimaiti, A., Huang, S. Y., Xiong, R. G., Wu, S. X., Zhou, D. D., Yang, Z. J.,

- Luo, M., Gan, R. Y., & Li, H. Bin. (2022). Antioxidant Capacities and Polyphenol Contents of Kombucha Beverages Based on Vine Tea and Sweet Tea. *Antioxidants*, 11(9). <https://doi.org/10.3390/antiox11091655>
- Son, H. J., Kim, N., Song, C., Lee, S. M., Lee, H., & Surh, Y. (2020). 17 β - Estradiol reduces inflammation and modulates antioxidant enzymes in colonic epithelial cells. *The Korean Association of Internal Medicine*, 35, 310–319.
- Susanti, H. A. (2015). Strategi Komunikasi Badan Kependudukan dan Keluarga Berencana Nasional (BKKBN). *Jurnal ASPIKOM*. <https://doi.org/10.24329/aspikom.v2i4.75>
- Veri, N., Aulia, F., Ratnawati, R., Hidayati, D. Y. N., Noorhamdani, N., & Dwijayasa, P. M. (2015). Protective effect of green tea against ovarian and endometrial apoptoses in rats treated with depot medroxyprogesterone acetate. *Biomarkers and Genomic Medicine*. <https://doi.org/10.1016/j.bgm.2015.04.002>
- Veri, N., Mutiah, C., Dewita, D., & Henniwati, H. (2021). The effect of duration of use of depomedroxyprogesterone acetate on the thickness of the vaginal epithelium of mice. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(A), 73–77. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.5574>
- Villarreal-Soto, S. A., Beaufort, S., Bouajila, J., Souchar, J. P., & Taillandier, P. (2018). Understanding kombucha tea fermentation: a review. *Journal of Food Science*, 83(3), 580–588. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14068>
- Wahyuni, E. S., & Putri, A. K. (2017). Upaya Mencegah Efek Samping Penggunaan Kontrasepsi Depo Progestin Dengan Ekstra Teh Hijau. *Gaster*, XV(1), 87–97.
- Wessels, J. M., Felker, A. M., Dupont, H. A., & Kaushic, C. (2018). The relationship between sex hormones, the vaginal microbiome and immunity in HIV-1 susceptibility in women. *DMM Disease Models and Mechanisms*, 11(9), 1–15. <https://doi.org/10.1242/dmm.035147>
- Xiang, D., Liu, Y., Zhou, S., Zhou, E., & Wang, Y. (2021). Protective Effects of Estrogen on Cardiovascular Disease Mediated by Oxidative Stress. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2021. <https://doi.org/10.1155/2021/5523516>
- Zalenskaya, I. A., Chandra, N., Yousefieh, N., Fang, X., Adedipe, O. E., Jackson, S. S., Anderson, S. M., Mauck, C. K., Schwartz, J. L., Thurman, A. R., & Doncel, G. F. (2018). Use of contraceptive depot medroxyprogesterone acetate is associated with impaired cervicovaginal mucosal integrity. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI120583>

