

Activities of red clover (*Trifolium pratense* L) as anti-osteoporosis

Istiqamah

Program Studi Farmasi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
e-mail: 200703110037@student.uin-malang.ac.id

Kata Kunci:

osteoporosis; fitoterapi;
tulang; semanggi merah;
fitoestrogen.

Keywords:

osteoporosis;
phytotherapy; bones; red
clover; phytoestrogen.

ABSTRAK

Osteoporosis adalah penyakit berkurangnya massa tulang dan kelainan mikroarsitektur jaringan tulang yang berakibat berkurangnya kekuatan tulang, kerapuhan tulang meningkat, hingga resiko terjadinya fraktur tulang. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui manfaat semanggi merah (*Trifolium pratense* L.) sebagai alternatif obat osteoporosis. Penelitian dilakukan menggunakan metode kuantitatif dengan jenis penelitian yakni metode literature review. Pada metode ini peneliti akan mengumpulkan informasi mengenai topik dan menganalisis kembali hasil penelitian dari sumber-sumber yang dijadikan acuan penelitian. Hasil penelitian menunjukkan bahwa semanggi merah memiliki kandungan fitoestrogen yang bermanfaat menurunkan aktivitas proses osteoklastogenesis, resorpsi tulang, dan meningkatkan proses osteoblastogenesis dan pembentukan tulang, sehingga dapat menurunkan progresifitas osteoporosis.

ABSTRACT

Osteoporosis is a disease characterized by decreased bone mass and abnormalities in the microarchitecture of bone tissue, which leads to decreased bone strength, increased bone fragility, and even an increased risk of fractures. The aim of this study was to find out the benefits of red clover (*Trifolium pratense* L.) as an alternative anti-osteoporosis medicine. The study was conducted using a quantitative approach combined with a literature review method. In this approach, researchers collect information on the topic and analyze the results of studies from the sources as a reference for the study. The results of the study showed that red clover contains phytoestrogens that help reduce the activity of the osteoclastogenesis process and bone resorption, increase osteoblastogenesis and the process of bone formation, and therefore can slow down the progression of osteoporosis.

Pendahuluan

Tulang adalah kerangka tubuh yang memungkinkan tubuh berdiri tegak, berfungsi sebagai tempat melekatnya otot-otot yang memungkinkan pembuluh darah bergerak, tempat sumsum tulang dan syaraf yang melindungi jaringan lunak, juga menjadi organ yang berperan untuk dapat mengangkat dan memindahkan barang berat. Penyakit tulang dipengaruhi oleh beberapa faktor yakni nutrisi, gaya hidup, usia, berat badan, hormon dan genetik, atau karena penyakit lain. Namun, penyebab yang paling umum adalah bertambahnya usia. Pada manusia, ada berbagai macam penyakit tulang dan persendian, termasuk diantaranya osteoporosis, osteoarthritis, arthritis gout, arthritis reumatoid, dislokasi sendi, dan lainnya (Cahyaningsih et al., 2022).



This is an open access article under the [CC BY-NC-SA](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/) license.

Copyright © 2023 by Author. Published by Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Osteoporosis didefinisikan sebagai penyakit berkurangnya massa tulang dan kelainan mikroarsitektur jaringan tulang. Ini menyebabkan tulang perlahan rapuh, dan peningkatan risiko fraktur tulang (Sjahriani & Wulandari, 2018). Osteoporosis terbagi menjadi dua jenis: osteoporosis primer dan sekunder. Pada wanita pasca-menopause dan pria berusia 50 tahun ke atas, osteoporosis primer disebabkan oleh usia. Sebagian besar terjadi pada usia lima puluh tahun ke atas, menyebabkan perubahan pada hormon yang berdampak pada sel tulang. Sementara osteoporosis sekunder dapat terjadi karena penyakit atau kelainan tertentu, atau mungkin karena konsumsi obat terus-menerus atau efek operasi yang mempercepat tulang keropos.

Semanggi Merah sebagai Fitoterapi Penyakit osteoporosis

Semanggi merah dengan nama latin *Trifolium pratense* L, adalah tanaman tahunan berumur pendek, dan merupakan familia dari kacang Fabaceae. Beberapa bagian tanaman semanggi mempunyai manfaat terutama pada daun dan bunga, yaitu memberikan manfaat nutrisi dan terapi selama bertahun-tahun, terkenal sebagai tanaman obat dalam pengobatan tradisional Persia dengan banyak sifat terapeutik termasuk efek analgesik sendi. Terdapat beberapa literatur terbaru telah membuktikan bahwa minyak dari semanggi merah memiliki peran penting dalam efek anti-oksidan, anti-inflamasi dan membantu menghambat kerusakan kartilago articular. Penelitian menemukan bahwa daun semanggi mengandung senyawa fitoestrogen yang efektif sebagai antineuroinflamasi, anti-osteoporosis, dan zat anti oksidan (Ma'arif et al, 2023). Bunga semanggi merah bersifat estrogenik dan membantu mengurangi masalah menopause seperti berkeringat, gangguan kardiovaskuler, vertigo, osteoporosis, asma, depresi, psoriasis, eksim, dan penyakit kulit lainnya.

Pembahasan

Osteoporosis

Pengertian

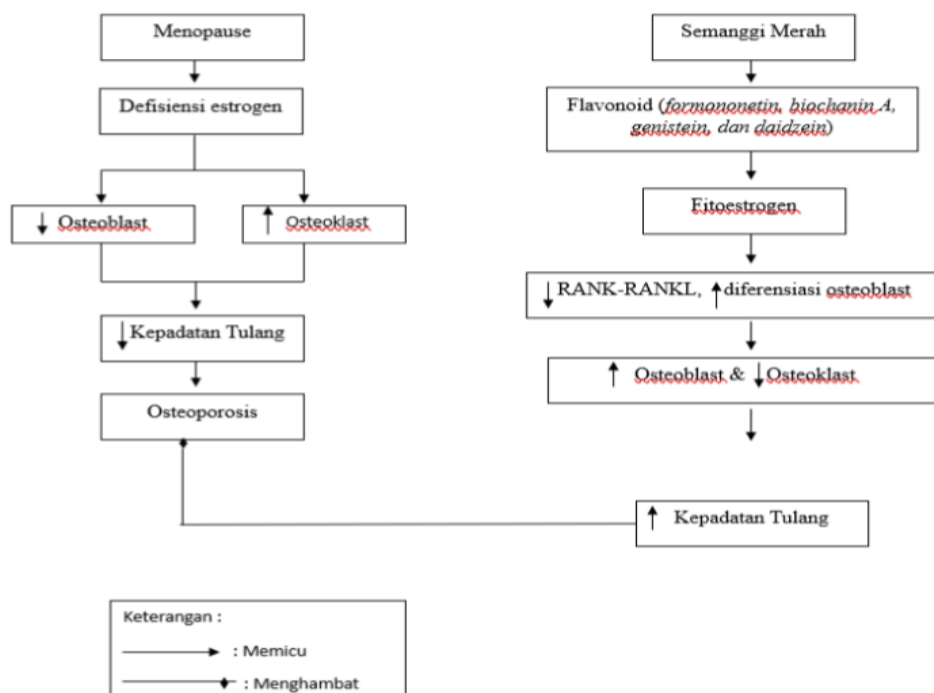
Osteoporosis didefinisikan sebagai penyakit berkurangnya massa tulang dan kelainan mikroarsitektur jaringan tulang. Ini menyebabkan tulang perlahan rapuh, dan peningkatan risiko fraktur tulang (Sjahriani & Wulandari, 2018). Osteoporosis terbagi menjadi dua jenis: osteoporosis primer dan sekunder. Pada wanita pasca-menopause dan pria berusia 50 tahun ke atas, osteoporosis primer disebabkan oleh usia. Sebagian besar terjadi pada usia lima puluh tahun ke atas, menyebabkan perubahan pada hormon yang berdampak pada sel tulang. Sementara osteoporosis sekunder dapat terjadi karena penyakit atau kelainan tertentu, atau mungkin karena konsumsi obat terus-menerus atau efek operasi yang mempercepat tulang keropos.

Patofisiologi

Sel-sel pembentukan (osteoblas) dan pemecah (osteoklas) tulang biasanya saling mengisi dan seimbang, yang memastikan tulang tetap utuh dan kuat. Apabila jumlah dan aktivitas osteoklas lebih besar daripada kerja osteoblas, terjadi ketidakseimbangan,

yang menyebabkan densitas tulang menurun dan akhirnya menyebabkan keropos (Sjahriani & Wulandari, 2018). Ketika wanita mencapai masa menopause dan pria mencapai usia 60 tahun, keseimbangan ini mulai terganggu dan lebih berat ke arah penyerapan tulang. Defisiensi estrogen dapat dipicu oleh menopause, yang merupakan salah satu penyebab utama osteoporosis. Faktor gaya hidup yang dapat dirubah, seperti konsumsi alkohol, merokok, BMI yang rendah, diet yang buruk, kurang olahraga, dan sering jatuh, merupakan penyebab risiko osteoporosis. Selain itu, ada faktor yang tidak dapat diubah, seperti usia, gender, riwayat keluarga, siklus menstruasi selesai, penggunaan kortikosteroid, dan rematoid arthritis. Wanita yang memiliki riwayat fraktur tulang karena osteoporosis berpotensi memiliki anak perempuan dengan masa tulang yang lebih rendah dari anak-anak seusianya (lebih rendah 3–7%) (Syafira et al., 2019).

Gambar 1.1 Patofisiologi Osteoporosis



Gambar 1. Siklus Patofisiologi Osteoporosis

Berikut patofisiologi osteoporosis secara garis besar :

1) Pencapaian puncak massa tulang

Beberapa varian genetik yang mengatur massa tulang termasuk low-density lipoprotein receptor related protein 5 (LRP5), sclerostin (SOST), osteoprotegerin (OPG), dan Receptor Activator of Nuclear Factor- κ B Ligand (RANKL) (Sandhu & Hampson, 2011). Kondisi hormonal, terutama estrogen, dapat memengaruhi pertumbuhan massa tulang pada masa anak-anak hingga dewasa. Perubahan puncak massa tulang terjadi selama didalam kandungan dan dipengaruhi oleh asupan ibu, *smoking habit*, dan aktivitas fisik.

2) Resorpsi tulang yang berlebihan dan/atau penurunan pembentukan tulang selama remodeling.

Untuk menjaga kesehatan tulang, proses remodeling tulang sangat penting karena memperbaiki area kerusakan mikro. Dalam proses ini, osteoklas, sel penyerap tulang, dan osteoblas bekerja sama untuk membentuk unit multiseluler tulang. LRP5 adalah salah satu mediator terpenting aktivitas osteoblas, sedangkan OPG/RANK dan ligannya (RANKL) adalah mediator terpenting aktivitas osteoklas. Osteoblas, osteosit, dan elemen vaskular yang terdiferensiasi secara terminal yang membentuk kompartemen remodeling tulang adalah sel-sel lain yang membantu proses remodeling tulang. Sel-sel dari garis keturunan osteoblastik menghasilkan RANKL, yang mendorong resorpsi tulang. Pengikatan RANKL ke reseptor RANK akan mengaktifkan jalur intraseluler kompleks yang termasuk NF-kb. Selanjutnya, ini akan memicu gen osteoklas togenik. Dengan berfungsi sebagai pemikat, OPG menghentikan ikatan RANKL ke RANK. Protein Wnt mengaktifkan jalur LRP5, yang merangsang pembentukan tulang dan mencegah resorpsi tulang. SOST, yang dibuat oleh osteosit, merupakan salah satu penghambat pensinyalan LRP5 (Sandhu & Hampson, 2011). Untuk menjaga pergantian tulang yang normal serta massa dan kekuatan tulang, rasio OPG/RANKL sangat penting. Ekspresi OPG/RANKL dan pergantian tulang dipengaruhi oleh banyak hormon, faktor pertumbuhan (TGF-B, IGF-1, BMP2), sitokin (IL-1, IL-6, TNF-A, prostaglandin E2), dan obat-obatan.

Tabel 1. Pengaruh beberapa hormon terhadap rasio OPG/RANKL

Hormones	OPG	RANKL	OPG/RANKL
Oestrogen	↑	↓	↑
Glucocorticoid	↓	↑	↓
Parathyroid hormone*	↓	↑	↓
1,25(OH) ₂ vitamin D	↑	↓	↑

↓, Decrease; ↑, Increase.

*Paparan PTH yang berkelanjutan mengakibatkan penurunan rasio OPG/RANKL; namun, paparan yang terputus-putus tidak menyebabkan perubahan signifikan pada rasio OPG/RANKL, sekaligus merangsang penanda pembentukan tulang. OPG, osteoprotegerin; RANKL, aktivator reseptor ligan NF-kb.

Sumber: Sandhu & Hampson, 2011

Faktor penyebab penurunan massa tulang diantaranya penuaan usia (Lk : 40 tahun dan Pr : 30-35 tahun), menopause, obat-obatan atau aktivitas fisik, merokok dan sebagainya. Risiko terkena osteoporosis meningkat dengan semakin bertambahnya usia. Densitas tulang (kepadatan) hanya berlangsung sampai usia 25 tahun. Setelah usia 40 tahun, kondisi tulang tetap (konstan) (Sjahriani & Wulandari, 2018). Pada laki-laki, penurunan testosteron serum lebih lambat terjadi dengan bertambahnya usia, tetapi bioavailabilitas berkurang secara bertahap, terutama setelah usia 80 tahun, menyebabkan keropos tulang. Ini terjadi meskipun aromatisasi menjadi estradiol bertanggung jawab atas sebagian besar efek testosteron. Pembentukan tulang yang terganggu sebagai respons terhadap peningkatan laju resorpsi tulang adalah bagian penting dari patogenesis osteoporosis, meskipun peningkatan resorpsi tulang tampaknya memiliki dampak terbesar pada risiko keropos tulang dan patah tulang. Ini mungkin disebabkan oleh penurunan jumlah sel osteoprogenitor/paosteoblastik dan/atau masalah terkait usia dalam kemampuan

proliferasi dan diferensiasi sel osteoprogenitor/praosteoblastik. Ada kemungkinan bahwa preferensi sel stroma sumsum tulang untuk adiposit daripada osteoblas berubah karena usia (Sandhu & Hampson, 2011).

Faktor sistemik seperti hormon estrogen, testosteron, PTH, tiroksin, dan kalsitonin memengaruhi tingkat remodelling. Osteoklas tidak memiliki reseptor estrogen, tetapi osteoblas memilikinya. Akibatnya, kegiatan osteoblas akan berkurang karena penurunan produksi estrogen. Akibatnya, pembentukan tulang baru juga akan berkurang. Osteoporosis umumnya menyerang empat kali lebih banyak wanita daripada pria. Kerapuhan tulang sangat mungkin karena nilai massa tulang yang rendah (Sjahriani & Wulandari, 2018). Karena penurunan hormon estrogen yang dihasilkan ovarium, menopause adalah akhir proses biologis dari siklus menstruasi. Menopause biasanya terjadi pada usia 50 tahun keatas. Defisiensi estrogen menyebabkan penyusutan paratiroid hormon (PTH) dan degradasi penyerapan Vit D, yang menyebabkan ketidakseimbangan dalam remodeling tulang pada wanita menopause. Ketidakseimbangan aktivitas osteoklas dan osteoblas inilah yang menjadi penyebab osteoporosis.

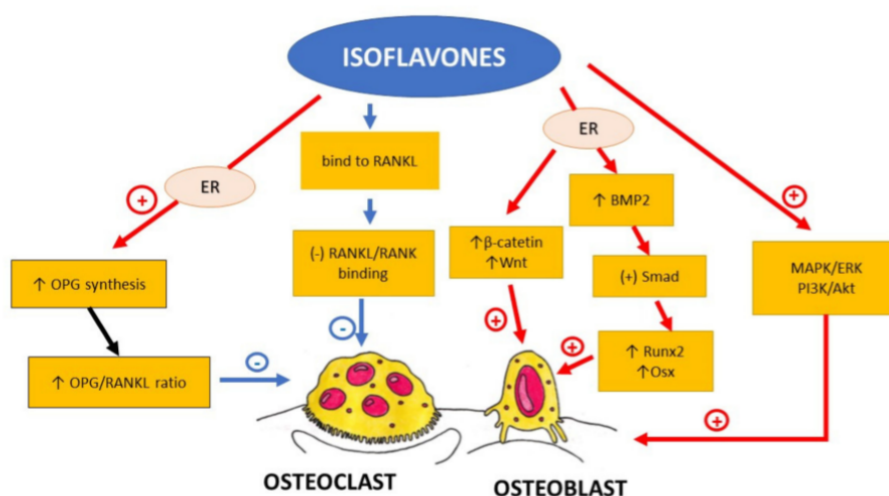
Kekurangan estrogen menjadi faktor penyebab osteoporosis pasca menopause. Estrogen memainkan peran penting dalam metabolisme tulang dengan mempengaruhi fungsi sel osteoblas dan osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja keduanya. Homeostasis kalsium terdiri dari absorpsi kalsium di usus, pengaturan $1,25(\text{OH})_2$ vitamin D, ekskresi kalsium di ginjal, dan sekresi hormon paratiroid. Semua faktor ini berkontribusi pada efek tak langsung estrogen terhadap tulang. Setelah menopause, ovarium menghasilkan lebih sedikit estrogen, dan resorpsi tulang meningkat, yang berarti lebih banyak fraktur. Sel-sel mononuklear seperti interleukin-1 (IL-1), interleukin6 (IL6), dan tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) menurunkan produksi sitokin bone marrow stromal dan estrogen membantu meningkatkan kerja osteoklas. Dengan demikian, produksi berbagai sitokin akan meningkat sebagai akibat dari penurunan kadar estrogen yang disebabkan oleh menopause, yang mengakibatkan peningkatan aktivitas osteoklas. Osteoporosis disebabkan oleh kekurangan asupan Ca dan Vit D dalam tubuh (Aji & Fitriani, 2022). Hiperparatiroidisme sekunder yang persisten, yang menyebabkan peningkatan proses resorpsi tulang dan kehilangan massa tulang, dapat menjadi akibat dari kekurangan kalsium. Defisiensi protein, yang akan menyebabkan penurunan sintesis IGF-1, juga merupakan faktor nutrisi yang lain. Defisiensi Vit K juga akan menyebabkan osteoporosis karena akan meningkatkan karboksilasi protein tulang, seperti osteocalcin. Faktor penting yang menyebabkan osteoporosis adalah pengeroposan tulang yang disebabkan oleh bertambahnya usia dan menopause. Faktor genetik juga mungkin bertanggung jawab atas perbedaan yang signifikan dalam kesehatan tulang orang tua pada usia yang sama. Selain itu, densitas tulang dipengaruhi oleh faktor usia seperti ketajaman penglihatan, kekuatan otot, keseimbangan yang buruk, dan obat-obatan yang mengganggu keseimbangan. Semua faktor ini berperan penting dalam menentukan risiko patah tulang (Sandhu & Hampson, 2011).

Senyawa Aktif dalam Semanggi Merah

Senyawa Aktif dalam Semanggi Merah Sebagai AntiOsteoporosis

Fitoestrogen merupakan senyawa berstruktur seperti estrogen sehingga dapat menggantikan fungsi estrogen dalam tubuh, baik dengan cara berikatan atau tanpa berikatan dengan reseptor estrogen (ER-independent pathway). Fitoestrogen dapat digunakan untuk terapi osteoporosis akibat defisiensi estrogen (Ma'arif, Suryanto, et al., 2022). Fitoestrogen terbagi atas dua kelompok utama yaitu fitoestrogen flavonoid dan fitoestrogen non-flavonoid. Salah satu senyawa yang banyak diketahui sebagai fitoestrogen flavonoid adalah isoflavon. Isoflavon merupakan senyawa fenolik paling estrogenik, dimana struktur kimianya mirip dengan estradiol (Thorup et al., 2015). Aktivitas estrogenik fitoestrogen berawal dari Fitoestrogen berdifusi kedalam sel dan mengikat reseptor estrogen (ER). Sebelum berikatan dengan ligan, reseptor estrogen berada dalam keadaan inaktif di dalam nukleus atau sitoplasma sel dan terikat dengan protein tertentu yang disebut protein yang terkait dengan reseptor (RAP). Saat berikatan dengan ligan dan terlepas dari RAP, reseptor akan teraktivasi, menciptakan kompleks estrogen-reseptor yang memiliki kemampuan untuk memasuki nukleus (translokasi). Kompleks estrogen-reseptor ini akan terikat pada bagian tertentu dari DNA yang disebut ERE. Diikuti oleh proses yang kompleks ini, transkripsi genetik menyebabkan efek estrogenik pada tulang, termasuk pembentukan sel osteoblas dan mencegah produksi sel osteoklas yang berlebihan (Ma'arif, Putra, et al., 2022).

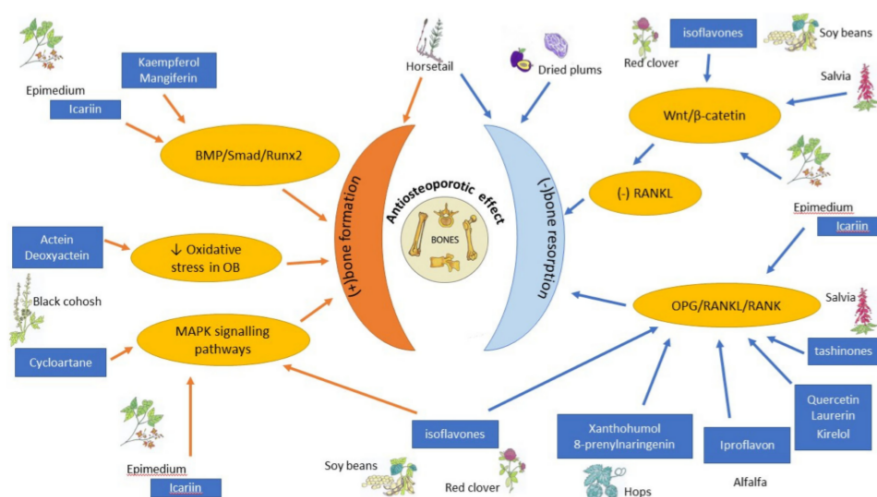
Fitoestrogen yang ada pada semanggi merah ini banyak digunakan untuk wanita yang mengalami osteoporosis dikarenakan kekurangan hormon estrogen. Begitupula pada laki-laki, fitoestrogen juga dapat digunakan karena laki-laki memiliki hormon androgen yang memiliki fungsi sama seperti estrogen. Akan tetapi, selain yang disebabkan oleh defisiensi estrogen, dalam pengobatannya penyakit osteoporosis lebih disarankan menggunakan terapi berdasarkan kebutuhan. Seperti jika osteoporosis karena defisiensi kalsium, maka terapi yang diberikan berupa suplemen kalsium (Filipović et al., 2018).



Gambar 1. Pengaruh isoflavon pada metabolisme tulang

Sumber: (Słupski et al., 2021)

Semanggi Merah mengandung isoflavon formononetin, biochanin A, genistein, dan daidzein yang diketahui memiliki aktivitas sebagai fitoestrogen. Formononetin dan biochanin A merupakan isoflavonoid yang terkandung dalam semanggi merah dalam jumlah yang tinggi (Thorup et al., 2015). Formononetin mempunyai kemiripan struktur dengan 17β -estradiol, diketahui bertindak sebagai modulator reseptor estrogen selektif alami (SERM), yang memberikan aktivitas estrogenik pada sel tulang sehingga menghambat perkembangan osteoporosis pada wanita pascamenopause tanpa efek uterotropik dan mamotropik (Kaczmarczyk-Sedlak et al., 2013).



Gambar 2. Diagram skema aktivitas antiosteoporosis berbagai tanaman dan komponennya. BMP - bone morphogenetic protein, MAPK - mitogen-activated protein kinase, OB - osteoblast, OPG - osteoprotegerin, RANK - receptor activator of nuclear factor κ B, RANKL - receptor activator of nuclear factor κ B ligand, Runx2 - Runt-related transcription factor 2, ↓menurun, (-)—dihambat, (+) diaktifkan

Sumber: (Słupski et al., 2021)

Pemberian formononetin pada tikus yang diovariektomi menghasilkan peningkatan mRNA gen OPG dan penurunan mRNA gen RANKL, sehingga rasio OPG/RANKL meningkat dan terjadi penghambatan osteoklastogenesis. Formononetin juga diketahui dapat menginduksi diferensiasi sel osteoprogenitor menjadi osteoblas dewasa melalui aktivasi p38-MAPKs (Mitogenactivated kinases) (Kaczmarczyk-Sedlak et al., 2013). Studi in vitro menunjukkan bahwa daidzein dan genistein terikat pada RANKL sehingga mencegah pembentukan kompleks RANKL-RANK yang mengaktifkan resorpsi tulang. Genistein diketahui juga dapat meningkatkan aktivitas ALP dan menurunkan rasio RANKL/OPG dalam Saos-2. Daidzein diketahui dapat merangsang osteoblas melalui jalur BMP-2/Smad/Runx2 (Słupski et al., 2021).

Kesimpulan dan Saran

Osteoporosis adalah kondisi ketika kepadatan tulang berkurang menjadi keropos. Bahan alam yang dapat digunakan untuk terapi osteoporosis adalah semanggi merah. Semanggi merah mengandung fitoestrogen yang dapat menurunkan aktivitas proses osteoklastogenesis dan resorpsi tulang serta meningkatkan proses osteoblastogenesis

dan pembentukan tulang, sehingga dapat menurunkan progresifitas penyakit osteoporosis.

Saran dari penulis hendaknya dilakukan pengkajian lebih mendalam agar dapat terbukti kebenaran informasi dari yang sudah tertulis baik dengan cara pengkajian reset maupun pengkajian literatur terkait.

Daftar Pustaka

- Aji, N. J., & Fitriani, A. (2022). Pengaruh absorpsi kalsium oleh vitamin D pada penderita obesitas. *Muhammadiyah Journal of Nutrition and Food Science (MJNF)*, 2(2), 69. <https://doi.org/10.24853/mjnf.2.2.69-80>
- Cahyaningsih, E., Anita Dewi, N. L. K. A., Udayani, N. N. W., Dwipayanti, N. K. S., & Megawati, F. (2022). Efektivitas pengobatan tanaman herbal dan terapi tradisional untuk penyakit tulang dan persendian. *Usadha*, 2(1), 51–64. <https://doi.org/10.36733/usadha.v2i1.5596>
- Filipović, B., Šošić-Jurjević, B., Ajdžanović, V., Živanović, J., Manojlović-Stojanoski, M., Nestorović, N., Ristić, N., Trifunović, S., & Milošević, V. (2018). The phytoestrogen genistein prevents trabecular bone loss and affects thyroid follicular cells in a male rat model of osteoporosis. *Journal of Anatomy*, 233(2), 204–212. <https://doi.org/10.1111/joa.12828>
- Kaczmarczyk-Sedlak, I., Wojnar, W., Zych, M., Ozimina-Kamińska, E., Taranowicz, J., & Siwek, A. (2013). Effect of formononetin on mechanical properties and chemical composition of bones in rats with ovariectomy-induced osteoporosis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2013, 1–10. <https://doi.org/10.1155/2013/457052>
- Ma'arif, B., Elpasha, A. A., Suryadinata, A., Dharma Dewi, T. J., Maulina, N., & Agil, M. (2023). Standardization of semanggi "*Marsilea crenata* C. Presl." leaves from Benowo District, Surabaya for standardized herbal raw material. *FITOFARMAKA: JURNAL ILMIAH FARMASI*, 13(1), 20–30. <https://doi.org/10.33751/jf.v13i1.7459>
- Ma'arif, B., Putra, K. H. P., 'Arifin, M. S., Rukiana, Amiruddin, R., Bhagawan, W. S., Suryadinata, A., Inayatilah, F. R., Muti'ah, R., & Aditama, A. (2022). Metabolite profiling and activity study of ethanol extract of *Chrysophyllum cainito* L. leaves in increasing bone density in male mice. *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 46(1), 69–74. <https://doi.org/10.56808/3027-7922.2547>
- Ma'arif, B., Suryanto, S., Muslikh, F. A., Suryadinata, A., & Fauziyah, B. (2022). Systematic Review: Anti-Osteoporosis Potential Activities Of Phytoestrogen Compounds In *Chrysophyllum cainito* L., *Elaeis guineensis* Jacq., *Lannea acida* Rich., *Marsilea crenata* Presl., and *Medicago sativa* L. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Community*, 19(1), 41–52. <https://doi.org/10.24071/jpsc.003166>
- Sandhu, S. K., & Hampson, G. (2011). The pathogenesis, diagnosis, investigation and management of osteoporosis. *Journal of Clinical Pathology*, 64(12), 1042–1050. <https://doi.org/10.1136/jcp.2010.077842>

- Sjahriani, T., & Wulandari, I. P. (2018). Hubungan antara tingkat pengetahuan tentang osteoporosis dengan asupan kalsium pada wanita premenopause di Puskesmas Cinangka Banten TAHUN 2017. *Jurnal Ilmu Kedokteran Dan Kesehatan*, 5(1), 20–28.
- Słupski, W., Jawień, P., & Nowak, B. (2021). Botanicals in postmenopausal osteoporosis. *Nutrients*, 13(5), 1609. <https://doi.org/10.3390/nu13051609>
- Syafira, I., Suroyo, R. B., & Utami, T. N. (2019). Analisis faktor yang memengaruhi osteoporosis pada ibu menopause di Puskesmas Stabat Kabupaten Langkat. *Jurnal JUMANTIK*, 5(1), 65–77.
- Thorup, A. C., Lambert, M. N., Kahr, H. S., Bjerre, M., & Jeppesen, P. B. (2015). Intake of novel red clover supplementation for 12 weeks improves bone status in healthy menopausal women. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015, 1–11. <https://doi.org/10.1155/2015/689138>