

# IDENTIFIKASI AWAL POTENSI EKSTRAK ETANOL RIMPANG JAHE MERAH (*Zingiber officinale* Rosc. var. *rubrum*) SEBAGAI OBAT OSTEOPOROSIS

Aqnes Budiarti<sup>1)</sup>, Devi Nisa Hidayati<sup>2)</sup>, Nur Aini<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim

<sup>2)</sup>Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hayim

<sup>3)</sup>Program S1, Fakultas Farmasi, Universitas Wahid Hasyim

---

## INTISARI

Berkurangnya kepadatan tulang merupakan indikasi terjadinya osteoporosis. Studi osteoporosis dapat dilakukan dengan mengukur pengaruh pemberian suatu senyawa terhadap peningkatan kepadatan tulang tikus terovariektomi yaitu tikus yang telah diangkat ovariumnya. Ovariectomi menyebabkan terjadinya defisiensi hormon estrogen yang juga berfungsi untuk memelihara kepadatan tulang. Senyawa yang dapat meningkatkan kepadatan tulang berpotensi sebagai obat osteoporosis.

Rimpang jahe merah mengandung senyawa flavonoid yang berfungsi sebagai fitoestrogen yaitu senyawa yang memiliki efek estrogenik sehingga dapat menggantikan fungsi estrogen. Flavonoid mudah larut dalam etanol sehingga senyawa ini diekstraksi menggunakan etanol. Tujuan penelitian adalah untuk mengetahui adanya peningkatan kepadatan tulang tikus terovariektomi oleh pemberian ekstrak etanol rimpang jahe merah (EERJM).

Penelitian ini bersifat eksperimental terhadap tikus betina galur Wistar dengan desain penelitian *posttest only controlled group design*. Perlakuan diberikan selama 30 hari dan uji kepadatan tulang menggunakan metode radiografi *Dual X-Ray*. Data berupa nilai kepadatan tulang dianalisis secara statistik ANOVA satu jalan dilanjutkan uji *Tukey*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian EERJM dosis 500 dan 1000 mg/kgBB mampu meningkatkan densitas tulang tikus terovariektomi.

**Kata kunci :** kepadatan tulang, tikus terovariektomi, jahe merah, osteoporosis

## ABSTRACT

*Reduced bone density is an indication of osteoporosis. The study of osteoporosis is conducted by measure the influence of triggering compound to the enhancement of bone density of ovariectomized rat that have been lifted ovaries. Ovariectomy caused rats have been deficiency of estrogen hormone whose function to maintain bone density. Compound that can increase bone density has the potential as osteoporosis drug.*

*Red ginger rhizome contains flavonoid compound as phytoestrogen whose estrogenic effect that can replace the function of estrogen. Flavonoid is easy to be solved in ethanol so that was extracted using ethanol. The purpose of this study was to measure the enhancement of bone density of ovariectomized rats due to the trigger of ethanol extract of red ginger (EERJM).*

*Research was conducted experimentally to the female Wistar rats by the post test only controlled group design. Treatment was given for 30 days and the determination of bone density using Dual X-Ray radiography method. Data of bone density values were statistically analyzed by One Way ANOVA followed by Tukey test. The results showed that the administration of EERJM dose 500 and 1000 mg/kg BW enhanced bone density of ovariectomized rat.*

**Keywords:** bone density, ovariectomized rat, red ginger, osteoporosis

## PENDAHULUAN

Osteoporosis adalah gangguan kesehatan yang ditandai oleh keroposnya tulang. Kondisi ini sering dialami oleh

wanita pada usia lanjut yang telah mengalami menopause dimana terjadi penurunan fungsi indung telur sehingga menyebabkan defisiensi hormon estrogen

yang juga berfungsi untuk memelihara kepadatan tulang. Osteoporosis membutuhkan biaya cukup besar apabila terjadi patah tulang sehingga dapat menurunkan angka harapan hidup (National Osteoporosis Foundation, 2010).

Terapi menggunakan hormon estrogen yang biasa disebut HRT (*Hormon Replacement Therapy*) dilakukan untuk mengatasi gangguan akibat defisiensi estrogen. Namun, penggunaan HRT dapat menimbulkan pendarahan, ketergantungan serta kanker payudara. Oleh karena itu, diperlukan suatu alternatif yang aman dan murah sebagai pengganti HRT, salah satunya adalah obat osteoporosis berbahan aktif fitoestrogen yang merupakan senyawa dari tumbuhan yang memiliki aktivitas estrogenik (Yildiz, 2005).

Penelitian tentang efek estrogenik rimpang tanaman kencur yang merupakan satu famili dengan tanaman jahe merah pernah dilakukan oleh Setyaningsih (2016) melalui uji *in Silico*. Penelitian ini menunjukkan adanya afinitas yang baik pada reseptor estrogen  $\beta$ . Menurut Benassayag *et.al.* (2002) terdapat 4 jenis senyawa fitoestrogen yang terkandung di dalam tanaman antara lain flavonoid, coumestan, lignan, dan stilbel.

Rimpang jahe merah mengandung metabolit sekunder yaitu golongan senyawa flavonoid, polifenol, tanin, monoterpen/seskuiterpen, dan steroid. Berdasarkan latar belakang tersebut maka ekstrak etanol rimpang jahe merah (EERJM) diduga memiliki efek estrogenik.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui adanya peningkatan kepadatan tulang tikus betina galur Wistar yang terovariektomi oleh pemberian EERJM. Hasil penelitian diharapkan dapat dijadikan dasar pengembangan produk nutrasetikal untuk mencegah osteoporosis.

## METODE PENELITIAN

### A. Rancangan Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental dengan rancangan penelitian *posttest only controlled group design*. Variabel bebas berupa dosis EERJM yaitu 500 dan 1000 mg/kgBB. Variabel tergantung berupa nilai kepadatan tulang femur tikus betina galur Wistar yang diovariektomi. Variabel terkontrol adalah makanan, minuman, jenis kelamin, galur, umur dan berat tikus.

### B. Sampel Penelitian

Sampel berupa tikus betina galur Wistar berjumlah 30 ekor, sehat dan berumur 2-2,5 bulan dengan berat 150-200 gram. Hewan uji dibagi dalam 6 kelompok dengan jumlah minimal per kelompok adalah 5 ekor (Federer, 1991).

### C. Bahan dan Alat Penelitian

Bahan berupa rimpang jahe merah hasil budidaya kelompok tani Usaha Berkah Gunungpati Semarang. Pakan tikus standar pelet BR-2, etanol 70% (PT.Brataco Chemika), CMC-Na (PT. Brataco Chemika), Ketamin HCl (PT. Erela), NaCl 0,9% (PT Otsuka), Antibiotik serbuk Enbatic® (PT Erela), Betadin® (PT Mahakam Beta Farma) dan Estradiol (Sigma).

Alat berupa timbangan elektrik (*OHAUS Adventurer*), seperangkat alat perkolasi, *rotary evaporator* (Heidolph), timbangan tikus, papan operasi yang dilapisi aluminium foil, spuit 1 ml, seperangkat alat radiografi, alat-alat gelas dan alat-alat bedah.

### D. Jalannya Penelitian

#### 1. Determinasi Tanaman Jahe merah

Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Ekologi dan Biosistematik Jurusan Biologi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Diponegoro.

#### 2. Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Jahe merah

Serbuk rimpang jahe merah sebanyak 1 kg berkadar air 8,41% diekstraksi dengan metode perlakuan di Laboratorium Fitokimia Fakultas Farmasi Universitas Wahid Hasyim. Ekstrak cair rimpang jahe yang diperoleh dikentalkan menggunakan mesin *rotary evaporator*.

### E. Uji Kepadatan Tulang

#### 1. Penentuan Dosis

Penelitian efek estrogenik rimpang jahe merah belum pernah dilakukan sehingga dalam penentuan dosis, penelitian ini mengacu pada penelitian fitoestrogenik sebelumnya yang berasal

dari biji labu kuning (Lestari *et al.*, 2014). Kelompok kontrol positif diberi estradiol dosis 2 $\mu$ g, sedangkan kelompok perlakuan diberi EERJM dosis 500 dan 1000 mg/kg BB.

## 2. Perlakuan Ovariektomi

Ovariektomi merupakan proses pemotongan ovarium untuk mengkondisikan tikus terdefisiensi estrogen. Ovariektomi dilakukan pada 25 ekor tikus kelompok K2, K3, K4, P1 dan P2 dengan cara membus tikus menggunakan ketamin sebanyak 0,25 ml secara intraperitoneal. Bulu pada perut tikus dicukur. Daerah operasi dibersihkan dengan etanol. Satu sayatan melintang peritoneal kecil 0,4-0,6 cm dibuat dengan pisau bedah pada bagian tengah perut sedikit ke arah kanan. Setelah rongga peritoneum dibuka, jaringan adiposa ditarik menjauhi tabung rahim kanan dan ovarium yang dikelilingi oleh sejumlah lemak. Ovarium dikeluarkan secara perlahan. Prosedur ini diulang untuk ovarium kiri melalui sayatan yang sama. Setelah mengidentifikasi ovarium dan tanduk rahim, pemotongan dilakukan di sekitar daerah distal tanduk rahim, lalu ovarium diambil, kemudian tanduk rahim dikembalikan ke rongga peritoneum. Luka ditutup dalam dua lapisan (otot dan kulit) menggunakan jahitan steril. Yodium povidon diaplikasikan untuk mensterilkan kulit setelah penjahitan. Prosedur aseptik tingkat tinggi dipertahankan selama operasi. Setelah operasi, tikus ditempatkan secara individual dalam kotak poliuretan selama satu minggu untuk pemulihan. Kandang dikondisikan bersih dan kering menggunakan serutan kertas yang lembut sehingga tidak melukai bekas jahitan.

## 3. Perlakuan Hewan Uji

Kelompok I sebagai kelompok kontrol normal tidak diovariektomi, kelompok II sebagai kontrol ovariektomi, kelompok III sebagai kontrol negatif yang diberi CMC-Na 0,5% sehari sekali secara oral,

kelompok IV sebagai kontrol positif yang diberi estradiol 2 $\mu$ g/hari secara oral, kelompok V diberi perlakuan EERJM dosis 500 mg/kgBB, kelompok VI diberi perlakuan EERJM dosis 1000 mg/kgBB. Semua tikus selain kelompok I mendapat perlakuan ovariektomi. Hewan uji diberi perlakuan sesuai kelompok masing-masing selama 30 hari. Setelah itu, semua tikus dikorbankan dengan cara dislokasi tulang belakang karena diambil sampel tulang femur (paha atas) bagian kiri maupun kanan. Sampel tulang di bersihkan dari daging yang menempel dengan hati-hati, kemudian ditempatkan dalam pot plastik yang berisi NaCl fisiologis untuk menjaga jaringan tulang agar tetap stabil. Setelah itu dilakukan uji kepadatan tulang.

## 4. Pengukuran Kepadatan Tulang

Pengukuran kepadatan tulang dilakukan dengan metode radiografi Dual X Ray. Sampel berupa tulang femur atau paha atas karena termasuk tulang penyangga yang biasanya lebih mudah keropos dan ukurannya cukup besar sehingga mudah diisolasi dan dianalisis.

Tulang femur diambil dengan cara membedah bagian paha lalu dikupas dagingnya yang menempel. Kemudian sampel tulang disimpan dalam pot plastik yang berisi cairan NaCl fisiologi untuk menjaga jaringan tulang tetap stabil. Pengukuran kepadatan tulang menggunakan alat densitometer.

## F. Analisis Data

Data berupa nilai kepadatan tulang dianalisis secara statistik dengan uji parametrik *One Way ANOVA* bertaraf kepercayaan 95%. Hasil uji ANOVA menunjukkan perbedaan yang signifikan, oleh karena itu dilanjutkan dengan uji *Tukey* menggunakan *Software Statistical and Service Solution (SPSS)16.0 for Windows*.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Determinasi Tanaman

Determinasi tanaman menunjukkan bahwa tanaman yang dibudidayakan adalah benar *Zingiber officinale* Roscoe Var.*rubrum* (Jahe Merah). Kunci determinasinya adalah 1b, 2b,3b, 12b, 13b, 14b, 17b, 18b,

19b, 20b, 21b, 22b, 23b, 24b, 25b, 26b, 27a, 28b, 29b, 30b, 31a, 34a, 35b, 37b, 38b, 39b, 41b, 45b, 46e, 50b, 51b, 53b, 54b, 56b, 57b, 58b, 59d, 72b, 73b, 74a, 75b, 76b, 333b, 334b, 335b, 338a, 339b, 340b ... Famili 207. Zingiberaceae ...1a, 2a, 3b, 4b ... Genus *Zingiber* ...:

## **B. Pembuatan Ekstrak Etanol Rimpang Jahe Merah (EERJM)**

EERJM dibuat dengan metode perkolasi. Metode ini termasuk ekstraksi cara dingin sehingga meminimalkan kerusakan senyawa aktif yang terkandung akibat suhu yang tinggi (Depkes RI, 1986). Metode perkolasi mudah dikerjakan dan hasil ekstrak banyak karena cairan penyari selalu baru sehingga tidak akan terjadi penjumlahan antara cairan penyari dan senyawa aktif. Pemilihan etanol 70% sebagai cairan penyari karena termasuk pelarut universal yang mampu menyari senyawa yang sifatnya semi polar, polar, dan non polar (Voigt, 1994). Dengan demikian, diharapkan kandungan senyawa aktif dalam rimpang jahe merah yang diduga sebagai senyawa fitoestrogen dapat tersari.

Ekstrak kental yang dihasilkan dalam penelitian ini sebanyak 170 gram dengan rendemen sebesar 17%. Hasil pengamatan EERJM secara organoleptis antara lain berwarna coklat kehitaman, konsentrasi pekat, memiliki bau khas jahe merah dan mudah melekat. EERJM disimpan dalam wadah tertutup rapat dan terlindung dari cahaya untuk mencegah terkontaminasinya ekstrak oleh mikroorganisme dari udara dan mencegah reaksi degradasi senyawa aktif yang dikatalisis oleh cahaya matahari yang dapat merusak komponen zat aktif (Voigt, 1994).

## **C. Uji Densitas Tulang**

Uji densitas tulang dilakukan untuk mengetahui efek EERJM dalam meningkatkan kepadatan tulang tikus yang mengalami defisiensi estrogen. Semua hewan uji yang digunakan dalam penelitian ini mempunyai galur yang sama yaitu *Rattus novvergicus strain wistar*. Hal ini bertujuan untuk memperkecil pengaruh variasi biologis antara tikus terhadap hasil penelitian. Tikus betina dipilih karena

digunakan sebagai model untuk wanita menopause.

Perlakuan ovariektomi pada hewan uji untuk mengkondisikan hewan uji terdefisiensi estrogen akibat pengangkatan ovarium sebagai organ penghasil hormone estrogen dan diharapkan dapat mewakili kondisi menopause (Agustini, 2007). Estrogen sendiri memiliki peran yang sangat penting dalam memodulasi kepadatan tulang (Mc.Dougal *et al.*, 2002). Rendahnya kadar estrogen dapat mempercepat pengeroposan tulang, sehingga model hewan terovariektomi sangat tepat digunakan dalam penelitian ini.

Penelitian ini menggunakan empat kelompok kontrol dan dua kelompok perlakuan. Kelompok kontrol terdiri dari kontrol normal (K1) untuk mengetahui densitas tulang pada hewan uji yang tidak mengalami defisiensi estrogen. Kontrol ovariektomi (K2) untuk melihat adanya penurunan densitas tulang pada hewan uji yang mengalami defisiensi estrogen. Kontrol CMC-Na (ovariektomi+CMC-Na 0,5%) (K3) untuk membuktikan bahwa CMC-Na yang digunakan sebagai pensuspensi ekstrak tidak memberikan efek terapi. Kontrol positif (ovariektomi+estradiol 2 $\mu$ g) (K4) estradiol merupakan obat hormonal di pasaran sebagai pembanding efektivitas obat sintetis dengan senyawa herbal yang digunakan dalam penelitian ini. Sedangkan kelompok perlakuan terdiri dari perlakuan EERJM dosis 500 mg/kgBB (P1) dan perlakuan EERJM dosis 1000 mg/kgBB (P2). Perbedaan dosis digunakan untuk melihat dosis mana yang lebih baik dalam meningkatkan densitas tulang.

Penentuan nilai densitas tulang menggunakan alat densitometer. Sampel tulang femur tikus ditembak dengan sinar X sehingga diperoleh serapan yang kemudian diolah menjadi data nilai densitas tulang. Semakin tinggi nilai densitas tulang maka kepadatan tulang semakin baik. Data rata-rata nilai densitas tulang dari masing-masing kelompok tersaji dalam Gambar 1.

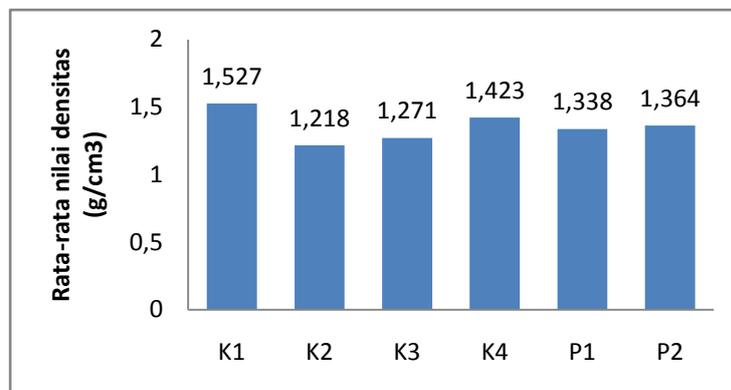
Uji *Tukey* memberikan perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ) antara kelompok perlakuan EERJM dosis 500 mg/kgBB terhadap kelompok kontrol ovariektomi

(K2), maupun kelompok perlakuan EERJM dosis 1000 mg/kgBB terhadap kelompok kontrol ovariektomi (K2). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian EERJM terbukti mampu meningkatkan densitas tulang tikus ovariektomi karena pada

Uji *Tukey* juga memberikan perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ) antara kelompok kontrol normal (K1) dengan kelompok kontrol ovariektomi (K2) dengan rata-rata nilai densitas tulang kelompok K1 lebih tinggi daripada kelompok K2. Hasil ini menunjukkan bahwa perlakuan ovariektomi terbukti mampu menurunkan kadar estrogen sehingga menyebabkan penurunan densitas tulang pada hewan uji.

Hal ini membuktikan bahwa metode ovariektomi pada hewan uji sangat tepat digunakan untuk menggambarkan kondisi menopause pada manusia.

Uji *Tukey* memberikan perbedaan yang tidak bermakna ( $p \geq 0,05$ ) antara kelompok kontrol ovariektomi (K2) dengan kelompok kontrol negatif (ovariektomi+CMC-Na 0,5%) (K3). Hasil ini menunjukkan bahwa hewan uji yang ovariektomi tanpa diberi perlakuan dengan hewan uji yang ovariektomi dan diberi perlakuan CMC-Na 0,5%, nilai densitas tulangnya tidak jauh berbeda. Artinya CMC-Na 0,5% tidak memiliki efek dalam meningkatkan densitas tulang.



Keterangan :

K1: kontrol normal

K2: kontrol ovariektomi

K3: kontrol negatif (ovariektomi+CMC-Na 0,5%)

K4: kontrol positif (ovariektomi+estradiol 2 $\mu$ g)

P1 : perlakuan (ovariektomi+EERJM dosis 500 mg/kgBB)

P2 : perlakuan (ovariektomi+EERJM dosis 1000 mg/kgBB)

**Gambar 1. Perbandingan Rata-rata Nilai Densitas Tulang Femur Tikus.**

Perbedaan bermakna ( $p \leq 0,05$ ) terlihat antara kelompok K2 terhadap kelompok kontrol positif (ovariektomi+estradiol 2 $\mu$ g) (K4). Hasil tersebut membuktikan bahwa pemberian estradiol mampu mencegah osteoporosis. Potensi penggunaan EERJM dalam meningkatkan densitas tulang dibandingkan dengan pemberian estradiol terlihat dari hasil uji *Tukey*, kelompok kontrol positif (OVX+estradiol 2 $\mu$ g) (K4) berbeda bermakna ( $p \leq 0,05$ ) dengan kelompok perlakuan EERJM dosis 500 mg/kgBB (P1). Hasil ini menunjukkan bahwa pemberian EERJM dosis 500 mg/kgBB tidak lebih efektif dari pemberian estradiol 2 $\mu$ g karena memang rata-rata nilai

densitas tulang femur kelompok perlakuan EERJM dosis 500 mg/kgBB (P1) masih dibawah rata-rata nilai densitas tulang femur kelompok kontrol positif (K4). Sedangkan antara kelompok kontrol positif (K4) terhadap kelompok perlakuan EERJM dosis 1000 mg/kgBB (P2) tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna sehingga dapat dikatakan bahwa EERJM dosis 1000 mg/kgBB mempunyai efek peningkatan densitas tulang yang sama dengan pemberian estradiol 2 $\mu$ g.

Kemampuan EERJM dalam meningkatkan densitas tulang diduga berasal dari kandungan etil p-metoksisinamat yang termasuk golongan flavonoid dan

merupakan salah satu golongan senyawa fitoestrogenik. Hasil uji secara *in silico* yang dilakukan oleh Setianingsih (2016) membuktikan senyawa etil p-metoksisinamat mampu berikatan dan memiliki afinitas yang baik dengan reseptor estrogen  $\beta$ . Mekanisme kerja fitoestrogen rimpang jahe merah memodulasi kepadatan tulang kemungkinan sama dengan estrogen. Estrogen mempengaruhi proses *remodeling* tulang dengan mengendalikan aktivitas sel osteoblas maupun osteoklas, termasuk menjaga keseimbangan kerja dari kedua sel tersebut melalui pengaturan produksi faktor parakrin-parakrin (Monroe *et al.*, 2003). Estrogen juga mempengaruhi pembongkaran tulang dengan cara menghambat pematangan osteoklas sehingga bisa menghambat resorpsi tulang (Arjmandi and Khalil, 2003).

Berdasarkan penelitian ini pemberian EERJM pada tikus terovariotomi dosis 500 mg/kgBB maupun dosis 1000 mg/kgBB mampu meningkatkan densitas tulang femur. Dengan demikian rimpang jahe merah memiliki potensi untuk dikembangkan sebagai pencegah maupun obat osteoporosis akibat defisiensi estrogen yang biasa dialami oleh wanita menopause.

#### KESIMPULAN DAN SARAN

Pemberian ekstrak etanolik rimpang jahe merah dosis 500 dan 1000 mg/kgBB mampu meningkatkan densitas tulang tikus betina galur wistar terovariotomi

#### DAFTAR PUSTAKA

- Agustini K., Wiryowidagdo S., and Kusmana D., 2007, Pengaruh Pemberian Ekstrak Biji Klabat (*Trigonella foenum-graecum* L.) terhadap Perkembangan Uterus Tikus Putih Betina Galur Wistar Prepubertal, *Jurnal Sains dan Teknologi Indonesia*, **9** : 1
- Arjmandi B.H., and Khalil D.A., 2003, Soy Protein has a Greater Effect on Bone in Postmenopausal Women Not on Hormone Replacement Therapy, as Evidenced by Reducing Bone Resorption and Urinary Calcium Excretion, *J.Clin. endocrinol, Metab*, **88**: 1048-1054.
- Benassayag, C., Perrot-Appianat, M., and Ferre, F., 2002, Phytoestrogen as

Modulators of Steroid Action in Target Cells. *J. Chromatogr. B* **777**: 233-248.

- Depkes R.I., 1986, *Sediaan Galenik*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, 10.
- Federer, W., 1991, *Statistic and Society Data Collection and Interpretation*, 2<sup>nd</sup> edition, Marcel Dekker, New York, 201-209.
- Lestari, B., Hanif, N.M., Anggarany, A.D., Ziyad, T. Walidah, Z., and Murwanti, R., 2014, Potensi Biji Labu Kuning Sebagai Agen Fitoestrogen pada Wanita Post Menstrual, *Prosiding Elektronik PIMNAS*, Ditjen Dikti Kemendikbud RI.
- McDougal K.R.M., Peri M.J., Gibson H.I., Bright J.M., Colley S.M., Hodgins J.B., Smithies, O., and Tobias J.H., 2002, Estrogen Induce Osteogenesis in Intact Female Mice Lacking ER Beta, *Am. J Physiol Endocrinol Metab*, **283**:E 817-823.
- Monroe, D.G., Secreto, F.J., and Spelsberg, T.C., 2003, Overview of Estrogen Action in Osteoblasts: Role of the Ligand the Receptor and The Coregulators. *J. Musculoskelet Neuron Interact*, **4**, 357-362.
- National Osteoporosis Foundation, 2010, *Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis*, National Osteoporosis Foundation, Washington, 3.
- Setyaningsih, F., 2016, Pengukuran Potensi Kandungan Senyawa Kencur (*Kaempferia galanga* L.) Sebagai Suplemen Pencegah Osteoporosis dan Penurun Kolesterol pada Wanita Menopause Melalui Uji *In Silico*, *Skripsi*, Universitas Wahid Hasyim, Semarang.
- Voigt R., 1994, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, diterjemahkan oleh Soendani Noerono Soewandhi, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta, 570-571.
- Yildiz, F., 2005, Phytoestrogen in Functional Food, *Taylor & Francis Ltd.*, **5**: 210-211.