

PERAN HERBAL ANTIOSTEOPOROSIS TERHADAP OSTEOLAS DAN OSTEOKLAS PADA TULANG KONDISI PASCA MENOPAUSE

Devi Fitriani, Yoyon Arif Martino^{1,2}, Erna Sulistyowati^{1,2*}

¹Prodi Kedokteran, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang

²Pusat Studi Integrasi Kedokteran Islam, Bioinformatika dan Obat Tradisional Indonesia

ABSTRAK

Pendahuluan: Penurunan kadar estrogen selama pasca menopause menyebabkan ketidakseimbangan dalam proses remodeling tulang, yang ditandai dengan meningkatnya aktivitas resorpsi oleh osteoklas dan menurunnya pembentukan tulang oleh osteoblas. Kondisi ini memicu terjadinya osteoporosis, gangguan tulang sistemik yang meningkatkan risiko patah tulang. *Tridax procumbens* (*T. procumbens*) memiliki senyawa aktif yang berpotensi sebagai antiosteoporosis. Tujuan penelitian ini adalah memberikan uraian tentang efek ekstrak *T. procumbens* dalam perbaikan remodeling tulang saat kondisi pasca menopause.

Metode: *Narrative review* ini disusun berdasarkan jurnal atau artikel penelitian, artikel review, dan uji klinis yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia. Pencarian literatur diperoleh melalui pencarian *PubMed NCBI*, *Google Scholar*, dan *ResearchGate* dengan batasan tahun publikasi 2019–2026. Sebanyak 50 artikel yang memenuhi kriteria review yang digunakan dalam penelitian ini.

Hasil: Pada kondisi menopause terjadi penurunan estrogen yang dapat memicu terjadinya ketidakseimbangan remodeling tulang, sehingga menurunkan jumlah osteoblas dan meningkatkan osteoklas pada tulang. *Tridax procumbens* berpotensi menghambat terjadinya pengeroposan tulang akibat penurunan estrogen.

Simpulan: *T. procumbens* berpotensi sebagai herbal antiosteoporosis melalui perbaikan remodeling tulang pada saat kondisi defisiensi estrogen.

Kata Kunci : *Tridax procumbens*; Osteoklas; Osteoblas; Hipoestrogen; Osteoporosis

*Penulis korespondensi: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes, PhD.

Alamat: Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144.

Telp (0341)578920.

Email: dr_erna@unisma.ac.id

THE ROLE OF ANTI-OSTEOPOROSIS HERBAL MEDICINES ON OSTEOBLASTS AND OSTEOCLASTS IN POST-MENOPAUSAL BONE

Devi Fitriani, Yoyon Arif Martino^{1,2}, Erna Sulistyowati^{1,2*}

¹Medical Study Programme, Faculty of Medicine, Islamic University of Malang

²Centre for the Integration of Islamic Medicine, Bioinformatics, and Indonesian Traditional Medicine

ABSTRACT

Introduction: Declining estrogen levels during the postmenopausal period cause an imbalance in bone remodeling processes, characterized by increased resorption activity by osteoclasts and decreased bone formation by osteoblasts. This condition leads to osteoporosis, a systemic bone disorder that increases the risk of fractures. *Tridax procumbens* (*T. procumbens*) contains active compounds with potential anti-osteoporotic properties. The objective of this study is to provide an overview of the effects of *T. procumbens* extract on enhancing bone remodeling during the postmenopausal period.

Methods: This narrative review was compiled based on research journals, review articles, and clinical trials published in English and Indonesian. Literature was accessed through searches on *PubMed NCBI*, *Google Scholar*, and *ResearchGate*, covering the publication years 2019–2026. A total of 50 articles meeting the review criteria were included in this study.

Results: During menopause, a decrease in estrogen levels can trigger an imbalance in bone remodeling, thereby reducing the number of osteoblasts and increasing the number of osteoclasts within the bone. *Tridax procumbens* has the potential to inhibit bone loss caused by decreased estrogen levels.

Conclusion: *T. procumbens* is potential as an anti-osteoporosis herb through the enhancement of bone remodeling during estrogen deficiency.

Keywords: *Tridax procumbens*; Osteoclasts; Osteoblasts; Hipoestrogen; Osteoporosis

*Correspondence author: dr. Erna Sulistyowati, M.Kes, PhD.

Address: Jl. MT. Haryono 193 Malang, East Java, Indonesia, 65144.

Phone: (0341)578920.

Email: dr_erna@unisma.ac.id

PENDAHULUAN

Osteoporosis merupakan kondisi yang ditandai oleh berkurangnya massa tulang disertai kerusakan pada mikrostruktur tulang, sehingga tulang menjadi rapuh dan rentan patah^[1]. Osteoporosis pascamenopause umumnya disebabkan oleh defisiensi estrogen yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan remodeling tulang^[2]. *International Osteoporosis Foundation* (IOF) menyebutkan lebih dari 200 juta orang di seluruh dunia menderita osteoporosis, dengan prevalensi tertinggi pada wanita pasca-menopause^[3]. Menurut Kementerian Kesehatan Indonesia, jumlah wanita menopause di Indonesia pada tahun 2025 diperkirakan mencapai 60 juta^[4]. Salah satu ciri osteoporosis adalah terjadinya ketidakseimbangan dalam proses remodeling tulang, yang mana aktivitas osteoklas lebih dominan dibandingkan aktivitas osteoblas^{[5] [6]}.

Penurunan hormon estrogen selama menopause menyebabkan penurunan *Osteoprotegerin* (OPG), sehingga memperkuat interaksi RANK–RANKL yang mengaktifasi diferensiasi osteoklas melalui jalur NF- κ B^{[7] [8]}. Defisiensi estrogen menyebabkan peningkatan produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, dan TNF- α ^[9]. Ketidakseimbangan aktivitas osteoklas dan osteoblas menyebabkan penurunan kepadatan tulang sehingga berkembang menjadi osteoporosis pascamenopause^[10].

Pengobatan osteoporosis lini pertama saat ini yaitu bisfosfonat yang berfungsi untuk menghambat aktivitas osteoklas dalam resorpsi tulang^[11]. Bisfosfonat bekerja dengan berikatan pada kristal hidroksiapatit di permukaan tulang, menghambat fungsi dan aktivitas osteoklas, sehingga menurunkan *Bone turnover*, meningkatkan massa tulang, serta mengurangi risiko fraktur^[12]. Meskipun efektif dalam meningkatkan kepadatan tulang, penggunaan jangka panjang bisfosfonat bisa menyebabkan efek samping serius seperti osteonekrosis rahang dan fraktur femur atipikal^[13]. Terapi bisfosfonat memiliki kelemahan efek samping tinggi, sehingga diperlukan alternatif herbal yang lebih aman dan terjangkau^[13].

Tridax procumbens (gletang) adalah salah satu tanaman herbal yang banyak ditemukan di Indonesia dan memiliki banyak manfaat, salah satunya sebagai herbal antiosteoporosis^[14]. Penelitian Jangid *et al* (2025) menyebutkan bahwa *T. procumbens* mengandung senyawa flavonoid seperti

quercetin, kaempferol, luteolin, apigenin, dan triterpenoid seperti lupeol, botulin serta asam linoleat yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi^[15].

Penelitian terdahulu oleh Mamun *et al* (2020) menyebutkan bahwa *T. procumbens* merangsang diferensiasi osteoblast primer dengan meningkatkan alkaline phosphatase, osteocalcin, serta ekspresi BMP-2/4/7 dan Runx2, sehingga berpotensi meningkatkan *Bone Mineral Density* pada model in vivo tikus defisiensi kalsium^{[16] [17]}. Di sisi lain, senyawa bioaktif *T. procumbens* juga mampu menghambat diferensiasi osteoklas melalui penekanan jalur RANKL serta penurunan ekspresi gen osteoklastogenik seperti TRAP dan cathepsin K, sehingga mengurangi aktivitas resorpsi tulang^[18]. Studi lain menyebutkan bahwa senyawa *T. procumbens* mampu mengurangi stres oksidatif dan menurunkan inflamasi^[19]. Oleh karena itu, tujuan penelitian ini untuk mengembangkan terapi herbal antiosteoporosis. Kebaruannya terletak pada analisis spesifik pengaruh ekstrak *T. procumbens* terhadap jumlah osteoblas dan osteoklas melalui literatur review.

METODE PENELITIAN

Narrative review ini disusun berdasarkan jurnal atau artikel penelitian, artikel review, dan uji klinis yang dipublikasikan dalam bahasa Inggris maupun bahasa Indonesia. Pencarian literatur diperoleh melalui pencarian *PubMed*, *NCBI*, *Google Scholar*, dan *ResearchGate* dengan batasan tahun publikasi 2019–2026. Kata kunci yang digunakan meliputi “*Tridax procumbens*”, “Osteoporosis”, “Menopause”, “Hipoestrogen”, “Remodeling Tulang”, “Penurunan Osteoblas”, “Peningkatan Osteoklas”, “Antioksidan”, dan “Antiinflamasi”, Sebanyak 50 artikel yang memenuhi kriteria review yang digunakan dalam penelitian ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hipoestrogen

Hipoestrogen adalah kondisi medis yang ditandai dengan penurunan kadar estrogen di bawah rentang fisiologis normal, menyebabkan disfungsi pada jaringan dan organ yang bergantung pada hormon estrogen^[20]. Hipoestrogen sering dikaitkan dengan ketidakseimbangan hormonal selama fase perimenopause hingga menopause, yang ditandai dengan penurunan progresif produksi

estrogen ovarium, terutama estradiol (E2) sebagai estrogen dengan aktivitas biologis tertinggi^[21]. Secara fisiologis, estrogen memiliki peran penting dalam menjaga homeostasis jaringan tulang dan non-reproduksi, termasuk sistem genitourinari, skeletal, kardiovaskular, dan metabolik, sehingga defisiensi estrogen dapat menyebabkan perubahan struktural dan fungsional pada berbagai sistem organ^[22]. Kondisi hipoestrogen ini bisa terjadi akibat kerusakan atau penurunan fungsi ovarium primer, seperti pada *Primary Ovarian Insufficiency* (POI), yang menyebabkan penurunan drastis dalam produksi estrogen, atau akibat gangguan pada hipotalamus-pituitari yang menghambat stimulasi gonadotropin, sehingga mengganggu produksi estrogen^[23].

Defisiensi estrogen menyebabkan downregulasi ekspresi gen target estrogen dan peningkatan sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1, dan IL-6^[8]. Mekanisme ini mengaktifkan sistem RANK/RANKL/OPG yang meningkatkan aktivitas osteoklas, sekaligus menyebabkan disfungsi endotel vaskular^[24]. Hipoestrogen menyebabkan peningkatan resorpsi tulang melalui peningkatan ekspresi RANK pada osteoblast^[25]. Terjadi penurunan produksi osteoprotegerin (OPG) disertai peningkatan aktivitas osteoklas di tulang^[8].

Menopause

Menopause merupakan fase fisiologis dalam kehidupan wanita yang ditandai dengan berhentinya fungsi ovarium secara permanen dan penurunan drastis dalam memproduksi hormon estrogen^[19]. Menurut definisi WHO, menopause secara klinis dikonfirmasi apabila seorang wanita mengalami amenorrhea (tidak menstruasi) selama minimal 12 bulan berturut-turut secara alami tanpa penyebab patologis lainnya^[26]. Menopause alami terjadi pada usia rata-rata 51 tahun dengan variasi antara 45-55 tahun^[27]. Menopause dini didefinisikan sebagai menopause yang terjadi sebelum usia 45 tahun, yang dialami oleh sekitar 5-10% wanita^[27].

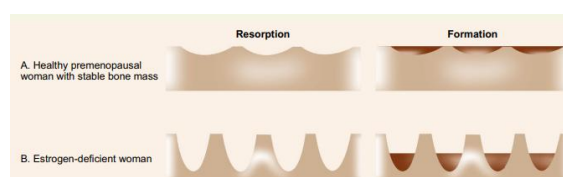
Komplikasi Jangka Panjang Menopause

Osteoporosis merupakan salah satu komplikasi paling serius dari menopause yang menyebabkan peningkatan risiko patah tulang^[28]. Penurunan *Bone Mineral Density* (BMD) terjadi dengan kecepatan 1-3% per tahun pada tahun-tahun pertama pasca-menopause^[29]. Patah

tulang vertebra, femur proksimal, dan radius distal merupakan lokasi patah tulang yang paling sering terjadi pada wanita osteoporosis^[30]. Patah tulang vertebra sering kali tidak terdiagnosis karena dapat terjadi secara spontan atau akibat trauma ringan^[30]. Patah tulang femur proksimal merupakan salah satu penyebab utama morbiditas dan mortalitas pada lansia, dengan tingkat kematian dalam tahun pertama setelah patah mencapai 20-30%^[31].

Hipoestrogen Induced Osteoporosis

Osteoporosis merupakan penyakit “*Silent Disease*” karena berkembang secara bertahap tanpa gejala yang jelas, sehingga sering kali tidak terdiagnosis sampai terjadi patah tulang^[29]. Faktor risiko mencakup usia tua, jenis kelamin perempuan, riwayat keluarga, berat badan rendah, merokok, alkohol, serta kekurangan kalsium dan vitamin D^[28]. Osteoporosis pascamenopause umumnya disebabkan oleh defisiensi estrogen yang berperan penting dalam menjaga keseimbangan remodeling tulang^[32]. Patofisiologi osteoporosis ditandai oleh ketidakseimbangan dalam proses remodeling tulang, khususnya ketika resorpsi tulang oleh osteoklas lebih tinggi daripada pembentukan tulang oleh osteoblas^[33]. Penelitian lain telah menunjukkan bahwa osteoporosis yang disebabkan oleh penurunan estrogen atau bisa disebut pascamenopause sebanyak 30-40% pada wanita^[34]. Penyebab utama peningkatan risiko wanita pascamenopause yang mengalami osteoporosis primer yaitu akibat defisiensi estrogen^[35].



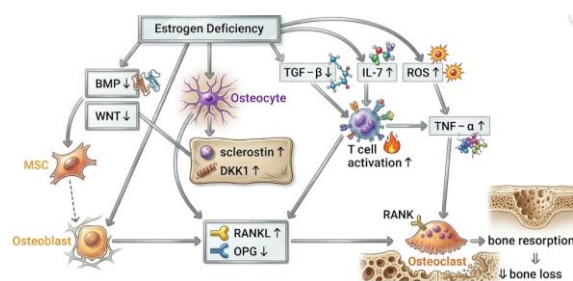
Gambar 1. Perbandingan Proses Remodeling Tulang Sehat dan Tulang Yang Kekurangan Estrogen

Keterangan: Gambar diatas menunjukkan tulang saat kondisi normal (premenopause) terjadi keseimbangan antara resorpsi dan pembentukan tulang sehingga massa tulang stabil. Sebaliknya, pada defisiensi estrogen, resorpsi tulang lebih dominan dibandingkan pembentukan, yang menyebabkan penurunan massa tulang.

Pengaruh Hipoestrogen Pada Osteoblas

Penurunan kadar estrogen

osteoklas memiliki umur yang lebih panjang dan aktivitas resorpsi tulang berlangsung lebih lama dan intensif^[36]. Di samping itu, peningkatan stres oksidatif akibat ketidakseimbangan redoks dan produksi reactive oxygen species (ROS) turut berperan dalam mengaktifkan jalur sinyal seperti NF- κ B yang mendukung osteoklastogenesis^[48]. Hipoestrogen juga memengaruhi fungsi osteosit sebagai regulator remodeling tulang, di mana peningkatan apoptosis osteosit dan gangguan mekanotransduksi menyebabkan peningkatan sinyal pro-resorptif, termasuk peningkatan produksi RANKL^[8]. Kombinasi mekanisme tersebut menyebabkan dominasi proses resorpsi dibandingkan pembentukan tulang, yang berujung pada penurunan kepadatan mineral tulang secara progresif^[8].



Gambar 3. Patofisiologi Osteoporosis akibat Defisiensi Estrogen melalui Aktivasi Osteoklas dan Inhibisi Osteoblas.

Keterangan: Defisiensi estrogen menyebabkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-17, dan peningkatan stres oksidatif (ROS), yang secara bersama-sama mengaktifkan sel T. Aktivasi ini selanjutnya merangsang peningkatan ekspresi RANKL dan penurunan osteoprotegerin (OPG), sehingga meningkatkan diferensiasi dan aktivitas osteoklas melalui interaksi RANK–RANKL yang berujung pada peningkatan resorpsi tulang. Defisiensi estrogen memengaruhi fungsi osteosit dengan meningkatkan produksi sklerostin dan DKK1, yang berperan menghambat jalur Wnt/ β -catenin sehingga mengganggu diferensiasi dan aktivitas osteoblas. Selain itu, penurunan sinyal anabolik seperti BMP dan TGF- β turut menghambat proses pembentukan tulang dari *Mesenchymal Stem Cell* (MSC) menjadi osteoblas. Mekanisme ini menyebabkan ketidakseimbangan remodeling tulang dan penurunan massa tulang sehingga meningkatkan risiko osteoporosis.

Tridax procumbens

Tanaman *T. procumbens* termasuk dalam famili Asteraceae dikenal dengan berbagai nama lokal di Indonesia seperti gletang, gleteng, dan glethok, yang umumnya tumbuh liar di pinggir jalan dan sawah^[15]. *T. procumbens*

merupakan tanaman obat yang secara tradisional digunakan dalam pengobatan herbal dan diketahui mengandung senyawa flavonoid seperti quercetin, kaempferol, luteolin, apigenin, dan triterpenoid seperti lupeol, botulin serta asam linoleat yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi^[15]. Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa kaempferol merupakan senyawa fitoestrogen yang memiliki kemiripan struktur dengan estrogen dan mampu mengaktifkan reseptor estrogen (ER), sehingga berperan dalam proses diferensiasi sel tulang melalui jalur pensinyalan estrogen^[49]. Penelitian terdahulu menunjukkan bahwa flavonoid seperti quercetin dan luteolin mampu menghambat aktivasi NF- κ B, menurunkan ekspresi RANKL, serta menghambat diferensiasi osteoklas sehingga berpotensi memberikan efek osteoprotektif^[50].

PEMBAHASAN

Kondisi defisiensi estrogen pasca menopause menyebabkan peningkatan aktivitas osteoklas dan penurunan aktivitas osteoblas akibat peningkatan ekspresi RANKL, penurunan osteoprotegerin (OPG)^[8]. Hipoestrogen juga menyebabkan peningkatan sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6, yang menyebabkan ketidakseimbangan remodeling tulang ke arah resorpsi^[32]. *T. procumbens* mengandung senyawa flavonoid seperti quercetin, kaempferol, luteolin, apigenin, dan triterpenoid seperti lupeol, botulin serta asam linoleat yang memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi^[15]. Senyawa ini bekerja dengan menekan aktivasi jalur RANKL dan menghambat ekspresi faktor transkripsi osteoklastogenesis seperti NF- κ B dan NFATc1, sehingga mengurangi pembentukan dan aktivitas osteoklas^[18]. Selain itu, flavonoid juga mampu meningkatkan ekspresi OPG, yang berfungsi sebagai reseptor umpan (decoy receptor) untuk menghambat interaksi RANK–RANKL, sehingga menekan resorpsi tulang^[17].

KESIMPULAN

Berdasarkan review tersebut, dapat disimpulkan bahwa:

1. Hipoestrogen pasca menopause mengakibatkan pengeroposan tulang akibat ketidakseimbangan remodeling tulang.

2. Herbal *T. procumbens* berpotensi meningkatkan jumlah osteoblas pada tulang kondisi pasca menopause
3. Herbal *T. procumbens* berpotensi menurunkan jumlah osteoblas pada tulang kondisi pasca menopause

SARAN

Berdasarkan penelitian tersebut dapat disarankan bahwa:

1. Dapat dilakukan penelitian efek ekstrak *T. procumbens* terhadap osteoblas dan osteoklas tulang tikus pasca ovariektomi, secara *in-vivo*.
2. Penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengetahui senyawa spesifik *T. procumbens* yang berpotensi dalam menghambat pengeroposan tulang.
3. Dapat dilakukan penelitian tentang *Molecular Docking* pada ligan senyawa *T. procumbens* terhadap Protein RANKL.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih penulis sampaikan kepada IOM dan Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang yang telah memberi insentif penelitian ini. Dan seluruh Civitas akademik UNISMA yang telah membantu penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] "World Osteoporosis Day | Simple ways to prevent osteoporosis," *WHO*, 2019, [Online]. Available: <https://www.who.int/westernpacific/articles/item/simple-ways-to-prevent-osteoporosis>
- [2] K. I.-R. Lee, J.-H. Chen, and K.-H. Chen, "Osteoporosis After Menopause and After Drug Therapy: The Molecular Mechanism of Bone Loss and Its Treatment," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 27, no. 2, p. 641, Jan. 2026, doi: 10.3390/ijms27020641.
- [3] "A fracture every 3 seconds worldwide: that's osteoporosis," *Int. Osteoporos. Found.*, 2019, [Online]. Available: <https://www.osteoporosis.foundation/news/fracture-every-3-seconds-worldwidethats-osteoporosis-20191018-0900>
- [4] O. Flückiger *et al.*, "Women's Self-Assessment of Quality of Life and Menopausal Symptoms: An Online Survey of 26,000 Women in German-Speaking Countries," *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 22, no. 10, p. 1502, Sep. 2025, doi: 10.3390/ijerph22101502.
- [5] J.-Y. Noh, Y. Yang, and H. Jung, "Molecular Mechanisms and Emerging Therapeutics for Osteoporosis," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 20, p. 7623, Oct. 2020, doi: 10.3390/ijms21207623.
- [6] B. Kim, Y. Cho, and W. Lim, "Osteoporosis therapies and their mechanisms of action (Review)," *Exp. Ther. Med.*, vol. 22, no. 6, p. 1379, Sep. 2021, doi: 10.3892/etm.2021.10815.
- [7] G. Ena and M. Soyfoo, "Postmenopausal Osteoporosis: From Molecular Pathways to Therapeutic Targets—A Mechanism-to-Practice Framework Integrating Pharmacotherapy, Fall Prevention, and Adherence into Patient-Centered Care," *J. Clin. Med.*, vol. 15, no. 1, p. 102, Dec. 2025, doi: 10.3390/jcm15010102.
- [8] C.-H. Cheng, L.-R. Chen, and K.-H. Chen, "Osteoporosis Due to Hormone Imbalance: An Overview of the Effects of Estrogen Deficiency and Glucocorticoid Overuse on Bone Turnover," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 23, no. 3, p. 1376, Jan. 2022, doi: 10.3390/ijms23031376.
- [9] N.-V. Mohamad, S. Ima-Nirwana, and K.-Y. Chin, "Are Oxidative Stress and Inflammation Mediators of Bone Loss Due to Estrogen Deficiency? A Review of Current Evidence," *Endocrine, Metab. Immune Disord. - Drug Targets*, vol. 20, no. 9, pp. 1478–1487, Nov. 2020, doi: 10.2174/1871530320666200604160614.
- [10] Y. Gao, S. Patil, and J. Jia, "The Development of Molecular Biology of Osteoporosis," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 22, no. 15, p. 8182, Jul. 2021, doi: 10.3390/ijms22158182.
- [11] T. Bellido, "Bisphosphonates for osteoporosis: from bench to clinic," *J. Clin. Invest.*, vol. 134, no. 6, Mar. 2024, doi: 10.1172/JCI179942.
- [12] S. Cremers, M. T. Drake, F. H. Ebetino,

- J. P. Bilezikian, and R. G. G. Russell, "Pharmacology of bisphosphonates," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 85, no. 6, pp. 1052–1062, Jun. 2019, doi: 10.1111/bcp.13867.
- [13] K. Ganesan, A. Goyal, and D. Roane, "Bisphosphonate," 2023, [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK470248/>
- [14] V. M. Berlin Grace *et al.*, "Significant action of Tridax procumbens L. leaf extract on reducing the TNF- α and COX-2 gene expressions in induced inflammation site in Swiss albino mice," *Inflammopharmacology*, vol. 28, no. 4, pp. 929–938, Aug. 2020, doi: 10.1007/s10787-019-00634-0.
- [15] T. Jangid, A. Jain, G. S. Bhardwaj, and R. N. Jangir, "A comprehensive review on traditional uses , phytochemical constituents , and pharmacological properties of Tridax procumbens," vol. 14, no. 4, pp. 223–246, 2025, doi: 10.31254/phyto.2025.14403.
- [16] M. A. A. Al-Bari, S. Hossain, U. Mia, and M. A. Al Mamun, "Therapeutic and Mechanistic Approaches of Tridax Procumbens Flavonoids for the Treatment of Osteoporosis," *Curr. Drug Targets*, vol. 21, no. 16, pp. 1687–1702, Dec. 2020, doi: 10.2174/1389450121666200719012116 .
- [17] A. Al Mamun, M. H. Asim, A. Z. Sahin, M. M. Alam, and A. A. Al-bari, "Tridax Procumbens Flavonoids Stimulated Synergistic Effects on BMP-2-Induced Bone Regeneration in Critical-Sized of Calvarial Defect," vol. 6, 2019.
- [18] M. A. Mamun, M. M. H. Asim, M. A. Z. Sahin, and M. A. A. Al-Bari, "Flavonoids compounds from Tridax procumbens inhibit osteoclast differentiation by down-regulating c-Fos activation," *J. Cell. Mol. Med.*, vol. 24, no. 4, pp. 2542–2551, 2020, doi: 10.1111/jcmm.14948.
- [19] R. Nandita, M. Jeevitha, K. Gurumoorthy, R. Shanmugham, S. Ravichandran, and K. Raj, "Anti-Inflammatory Activity and Free Radical Scavenging Activity of Tridax Procumbens Leaves-Based Chitosan Gel," *J. Pharm. Bioallied Sci.*, vol. 16, no. Suppl 4, pp. S4081–S4084, Dec. 2024, doi: 10.4103/jpbs.jpbs_1439_24.
- [20] V. Motlani, G. Motlani, S. Pamnani, A. Sahu, and N. Acharya, "Changed Endocrinology in Postmenopausal Women: A Comprehensive View," *Cureus*, vol. 15, no. 12, 2023, doi: 10.7759/cureus.51287.
- [21] J. L. Yang, E. Hodara, I. Sriprasert, D. Shoupe, and F. Z. Stanczyk, "Estrogen deficiency in the menopause and the role of hormone therapy: integrating the findings of basic science research with clinical trials," *Menopause*, vol. 31, no. 10, pp. 926–939, Oct. 2024, doi: 10.1097/GME.0000000000002407.
- [22] E. Di Naro, M. Loverro, I. Converti, M. T. Loverro, E. Ferrara, and B. Rapone, "The Effect of Menopause Hypoestrogenism on Osteogenic Differentiation of Periodontal Ligament Cells (PDL) and Stem Cells (PDLs): A Systematic Review," *Healthcare*, vol. 9, no. 5, p. 572, May 2021, doi: 10.3390/healthcare9050572.
- [23] S. Federici *et al.*, "Primary ovarian insufficiency: update on clinical and genetic findings," *Front. Endocrinol. (Lausanne)*, vol. 15, no. September, Sep. 2024, doi: 10.3389/fendo.2024.1464803.
- [24] N. H. Bell, "RANK ligand and the regulation of skeletal remodeling," *J. Clin. Invest.*, vol. 111, no. 8, pp. 1120–1122, Apr. 2003, doi: 10.1172/JCI18358.
- [25] I. V. Zhivodernikov, T. V. Kirichenko, Y. V. Markina, A. Y. Postnov, and A. M. Markin, "Molecular and Cellular Mechanisms of Osteoporosis," *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, no. 21, p. 15772, Oct. 2023, doi: 10.3390/ijms242115772.
- [26] A. Ambikairajah, E. Walsh, and N. Cherbuin, "A review of menopause nomenclature," *Reprod. Health*, vol. 19, no. 1, pp. 1–15, 2022, doi: 10.1186/s12978-022-01336-7.
- [27] S. R. Davis and R. J. Baber, "Treating menopause — MHT and beyond," *Nat.*

- Rev. Endocrinol.*, vol. 18, no. 8, pp. 490–502, Aug. 2022, doi: 10.1038/s41574-022-00685-4.
- [28] J. A. Kanis *et al.*, “SCOPE 2021: a new scorecard for osteoporosis in Europe,” *Arch. Osteoporos.*, vol. 16, no. 1, p. 82, Dec. 2021, doi: 10.1007/s11657-020-00871-9.
- [29] J. E. Compston, M. R. McClung, and W. D. Leslie, “Osteoporosis,” *Lancet*, vol. 393, no. 10169, pp. 364–376, Jan. 2019, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32112-3.
- [30] F. Borgström *et al.*, “Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities,” *Arch. Osteoporos.*, vol. 15, no. 1, p. 59, Dec. 2020, doi: 10.1007/s11657-020-0706-y.
- [31] M. J. Parker, “Reducing morbidity and mortality in the hip fracture patient group,” *Orthop. Trauma*, vol. 38, no. 2, pp. 89–94, Apr. 2024, doi: 10.1016/j.mporth.2024.01.004.
- [32] Z. Ma *et al.*, “Osteoporosis in postmenopausal women is associated with disturbances in gut microbiota and migration of peripheral immune cells,” *BMC Musculoskelet. Disord.*, vol. 25, no. 1, pp. 1–12, 2024, doi: 10.1186/s12891-024-07904-1.
- [33] H. Zhao, F. Yu, and W. Wu, “New Perspectives on Postmenopausal Osteoporosis: Mechanisms and Potential Therapeutic Strategies of Sirtuins and Oxidative Stress,” *Antioxidants*, vol. 14, no. 5, p. 605, May 2025, doi: 10.3390/antiox14050605.
- [34] M. Imran, A. Singh, A. Bhardwaj, and D. Agrawal, “Prevalence of osteoporosis and associated risk factors among postmenopausal women: A cross-sectional study from Northern India,” *J. Midlife. Health*, vol. 13, no. 3, pp. 206–212, 2022, doi: 10.4103/jmh.jmh_114_22.
- [35] J. Rani, S. Swati, M. Meeta, S. H. Singh, T. Tanvir, and A. Madan, “Postmenopausal Osteoporosis: Menopause Hormone Therapy and Selective Estrogen Receptor Modulators,” *Indian J. Orthop.*, vol. 57, no. s1, pp. 105–114, 2023, doi: 10.1007/s43465-023-01071-6.
- [36] S. Khosla, M. J. Oursler, and D. G. Monroe, “Estrogen and the skeleton,” *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 23, no. 11, pp. 576–581, Nov. 2012, doi: 10.1016/j.tem.2012.03.008.
- [37] R. Eastell, C. J. Rosen, D. M. Black, A. M. Cheung, M. H. Murad, and D. Shoback, “Pharmacological Management of Osteoporosis in Postmenopausal Women: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 104, no. 5, pp. 1595–1622, May 2019, doi: 10.1210/jc.2019-00221.
- [38] M. Almeida *et al.*, “Estrogens and androgens in skeletal physiology and pathophysiology,” pp. 135–187, 2025, doi: 10.1152/physrev.00033.2015.
- [39] S. Khosla and D. G. Monroe, “Regulation of Bone Metabolism by Sex Steroids,” *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 8, no. 1, p. a031211, Jan. 2018, doi: 10.1101/cshperspect.a031211.
- [40] J. Luo, L. Li, W. Shi, K. Xu, and Y. Shen, “Oxidative stress and inflammation: roles in osteoporosis,” *Front. Immunol.*, no. August, pp. 1–20, 2025, doi: 10.3389/fimmu.2025.1611932.
- [41] E. Karlafti, K. Lampropoulou-adamidou, S. Tournis, G. Trovas, and I. K. Triantafyllopoulos, “Effect of estrogen on bone cells: what is new?,” vol. 3, no. 4, 2019.
- [42] F. Kang *et al.*, “Controlled growth factor delivery system with osteogenic-angiogenic coupling effect for bone regeneration,” *J. Orthop. Transl.*, vol. 31, pp. 110–125, Nov. 2021, doi: 10.1016/j.jot.2021.11.004.
- [43] Z. S. Jung-Min Kim, Chujiào Lin, M. B. G. And, and J.-H. S. Shim, “Osteoblast-Osteoclast Communication and Bone Homeostasis,” pp. 1–14, 2020.
- [44] H. Allison, G. Holdsworth, and L. M. McNamara, “Scl-Ab reverts pro-osteoclastogenic signalling and resorption in estrogen deficient osteocytes,” *BMC Mol. Cell Biol.*, vol. 21, no. 1, pp. 1–15, 2020, doi: 10.1186/s12860-020-00322-w.

- [45] M. Tsukasaki and H. Takayanagi, "Osteoimmunology: evolving concepts in bone-immune interactions in health and disease," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 19, no. 10, pp. 626–642, Oct. 2019, doi: 10.1038/s41577-019-0178-8.
- [46] S. Russo, F. Scotto di Carlo, and F. Gianfrancesco, "The Osteoclast Traces the Route to Bone Tumors and Metastases," *Front. Cell Dev. Biol.*, vol. 10, no. May, pp. 1–15, May 2022, doi: 10.3389/fcell.2022.886305.
- [47] W. J. Boyle, W. S. Simonet, and D. L. Lacey, "Osteoclast differentiation and activation," *Nature*, vol. 423, no. 6937, pp. 337–342, May 2003, doi: 10.1038/nature01658.
- [48] B. M. El-masri *et al.*, "Mapping RANKL- and OPG-expressing cells in bone tissue: the bone surface cells as activators of osteoclastogenesis and promoters of the denosumab rebound effect," *Bone Res.*, no. July, pp. 1–21, 2024, doi: 10.1038/s41413-024-00362-4.
- [49] A. J. Guo *et al.*, "Kaempferol as a flavonoid induces osteoblastic differentiation via estrogen receptor signaling," *Chin. Med.*, vol. 7, no. 1, p. 10, Dec. 2012, doi: 10.1186/1749-8546-7-10.
- [50] C. M. Weaver *et al.*, "The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations," *Osteoporos. Int.*, vol. 27, no. 4, pp. 1281–1386, Apr. 2016, doi: 10.1007/s00198-015-3440-3.