

# STUDI LITERATUR POTENSI EKSTRAK HERBA *Tridax procumbens* TERHADAP Tumor Necrosis Factor-Alpha PADA KONDISI MENOPAUSE

Farrel Widyadhana Eza Purwanto, Yoyon Arif Martino, Erna Sulistyowati\*  
Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang

## ABSTRAK

**Pendahuluan:** Defisiensi estrogen pada kondisi menopause dapat meningkatkan respons inflamasi osteoarthritis yang merupakan salah satu penyakit degeneratif, yaitu TNF- $\alpha$ . *Tridax procumbens* merupakan tanaman herba yang mengandung berbagai senyawa bioaktif, salah satunya flavonoid, yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan. Kajian ini bertujuan menganalisis potensi *T. procumbens* terhadap TNF- $\alpha$  pada osteoarthritis terkait defisiensi estrogen

**Metode:** Studi literatur dengan menelaah publikasi menopause, defisiensi estrogen, TNF- $\alpha$ , osteoarthritis, jalur NF- $\kappa$ B dan MAPK, serta kandungan dan aktivitas farmakologis *T. procumbens*.

**Hasil:** Literatur menunjukkan defisiensi estrogen pada kondisi menopause dapat meningkatkan mediator inflamasi, yaitu TNF- $\alpha$ , dan mengaktivasi NF- $\kappa$ B dan MAPK. Salah satu senyawa aktif *T. procumbens*, yaitu flavonoid, memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan yang berpotensi memodulasi NF- $\kappa$ B dan MAPK sehingga dapat menurunkan TNF- $\alpha$ .

**Simpulan:** *Tridax procumbens* berpotensi untuk menurunkan TNF- $\alpha$  pada kondisi menopause melalui aktivitas antiinflamasi dan antioksidan, terutama melalui modulasi jalur NF- $\kappa$ B dan MAPK. Penelitian eksperimental lebih lanjut diperlukan untuk mengonfirmasi efektivitas, dosis toksisitas, keamanan, dan mekanisme kerjanya.

**Kata Kunci:** Menopause, Inflamasi, Osteoarthritis, TNF- $\alpha$ , *Tridax procumbens*.

\*Penulis Korespondensi: Erna Sulistyowati ([dr\\_erna@unisma.ac.id](mailto:dr_erna@unisma.ac.id))

Jl. M.T. Haryono 193, Kota Malang, 65144

# A LITERATURE REVIEW OF THE POTENTIAL OF *Tridax procumbens* HERBAL EXTRACT ON TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN MENOPAUSAL CONDITIONS

Farrel Widyadhana Eza Purwanto, Yoyon Arif Martino, Erna Sulistyowati\*  
Medical Program, Faculty of Medicine Universitas Islam Malang

## ABSTRACT

**Background:** Estrogen deficiency during menopause can increase the inflammatory response associated with osteoarthritis, a degenerative disease, including an increase in TNF- $\alpha$  levels. *Tridax procumbens* is a herbaceous plant containing various bioactive compounds, one of which is flavonoids, which possess anti-inflammatory and antioxidant activities. This review aimed to analyze the potential of *T. procumbens* against TNF- $\alpha$  in osteoarthritis associated with estrogen deficiency.

**Methods:** A literature review was conducted by examining publications on menopause, estrogen deficiency, TNF- $\alpha$ , osteoarthritis, the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways, as well as the phytochemical constituents and pharmacological activities of *T. procumbens*.

**Results :** The literature indicates that estrogen deficiency during menopause can increase inflammatory mediators, particularly TNF- $\alpha$ , and activate the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. One of the active compounds in *T. procumbens*, flavonoids, exhibits anti-inflammatory and antioxidant activities that may modulate NF- $\kappa$ B and MAPK pathways, thereby potentially reducing TNF- $\alpha$  levels.

**Conclusion:** *Tridax procumbens* has potential to reduce TNF- $\alpha$  levels in menopausal conditions through its anti-inflammatory and antioxidant activities, particularly by modulating the NF- $\kappa$ B and MAPK pathways. Further experimental studies are needed to confirm its efficacy, toxic dose, safety, and underlying mechanisms of action.

**Keywords:** Menopause, Inflammation, Osteoarthritis, TNF- $\alpha$ , *Tridax procumbens*.

\*Correspondence author: Erna Sulistyowati ([dr\\_erna@unisma.ac.id](mailto:dr_erna@unisma.ac.id))

Jl. M.T. Haryono 193, Kota Malang, 65144

## PENDAHULUAN

Menopause merupakan proses penuaan reproduksi wanita yang ditandai dengan berhentinya menstruasi secara permanen akibat hilangnya aktivitas folikel ovarium dan secara klinis ditetapkan setelah terjadi amenore selama 12 bulan berturut-turut tanpa penyebab lain yang mendasari<sup>1</sup>. Menopause umumnya terjadi pada usia 45–55 tahun, dengan variasi usia berdasarkan wilayah geografis dan populasi<sup>2</sup>. Perubahan utama pada menopause adalah penurunan fungsi ovarium yang menyebabkan penurunan produksi estrogen, terutama 17 $\beta$ -estradiol (E2)<sup>3</sup>. Hilangnya sinyal dari reseptor estrogen (ER) dapat menyebabkan pelepasan penghambatan pada jalur pro-inflamasi dan pro-katabolik di dalam jaringan sendi<sup>18</sup>. Estrogen tidak hanya berperan dalam sistem reproduksi, tetapi juga mempertahankan homeostasis jaringan muskuloskeletal, metabolisme, serta regulasi respons inflamasi dan stres oksidatif<sup>4</sup>. Osteoarthritis (OA) merupakan gangguan muskuloskeletal dengan ditandai perubahan patologis seperti degenerasi kartilago, remodeling tulang, dan pembentukan osteofit<sup>19</sup>. Pada jaringan sinovium, defisiensi estrogen dapat meningkatkan proses inflamasi yang ditandai dengan peningkatan sitokin proinflamasi seperti *interleukin-1 $\beta$*  (IL-1 $\beta$ ), *interleukin-6* (IL-6), dan TNF- $\alpha$ <sup>4</sup>. Penurunan kadar estrogen juga berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif dan aktivasi jalur NF- $\kappa$ B yang dapat memperkuat proses inflamasi pada jaringan sendi<sup>4</sup>.

TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang diproduksi oleh monosit dan makrofag, serta dapat disintesis oleh sel endotel sebagai respons stimulus proinflamasi<sup>5</sup>. TNF- $\alpha$  bekerja melalui reseptor TNFR-1 dan TNFR-2 yang kemudian mengaktifasi berbagai jalur pensinyalan intraseluler, termasuk JNK dan MAPK, dalam mengatur respons inflamasi dan metabolisme sel<sup>5</sup>. Pada osteoarthritis, TNF- $\alpha$  berperan dalam proses inflamasi dan degradasi matriks ekstraseluler dengan meningkatkan respons katabolik pada kondrosit<sup>6</sup>. TNF- $\alpha$  dapat meningkatkan ekspresi mediator inflamasi serta enzim degradatif yang berkontribusi terhadap kerusakan kolagen tipe II dan proteoglikan pada kartilago<sup>7</sup>. Aktivasi NF- $\kappa$ B juga dapat meningkatkan ekspresi TNF- $\alpha$  sehingga terbentuk mekanisme umpan balik positif yang mempertahankan inflamasi kronik<sup>6</sup>. Pengobatan osteoarthritis salah satunya menggunakan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) karena memiliki efek analgesik dan antiinflamasi<sup>8</sup>. Namun, penggunaan NSAID dapat berhubungan dengan efek samping pada saluran gastrointestinal, sistem

kardiovaskular, dan ginjal sehingga mendorong terapi herbal yang memiliki aktivitas antiinflamasi<sup>8</sup>.

Salah satu tanaman yang berpotensi adalah *Tridax procumbens*, di Indonesia dikenal sebagai songgolangit atau gletang<sup>9</sup>. *T. procumbens* merupakan tanaman dari famili Asteraceae yang mengandung berbagai metabolit sekunder, termasuk flavonoid, alkaloid, tanin, karotenoid, fitosterol, dan senyawa fenolik<sup>9</sup>. Tanaman tersebut memiliki berbagai aktivitas farmakologis, terutama aktivitas antiinflamasi dan antioksidan<sup>10</sup>. Flavonoid merupakan salah satu kelompok senyawa yang dapat memengaruhi jalur inflamasi dan oksidatif<sup>11</sup>. Beberapa flavonoid yang terdapat pada *T. procumbens*, seperti luteolin, kaempferol, dan kuersetin, memiliki aktivitas biologis yang berkaitan dengan modulasi jalur inflamasi<sup>9</sup>. Flavonoid juga dapat berperan sebagai fitoestrogen karena beberapa senyawa dalam kelompok tersebut memiliki kemampuan berinteraksi dengan reseptor estrogen dan memengaruhi jalur pensinyalan estrogen<sup>12</sup>.

Aktivitas antiinflamasi *T. procumbens* telah dibuktikan melalui penelitian eksperimental, yaitu dalam menurunkan mediator inflamasi pada model hewan<sup>13</sup>. Penelitian in vivo yang menggunakan dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB menunjukkan adanya aktivitas terhadap mediator inflamasi, dengan efek analgesik yang dilaporkan optimal pada dosis 500 mg/kgBB<sup>15</sup>. Selain itu, sebagian penelitian *T. procumbens* masih dilakukan pada model inflamasi umum atau penyakit metabolik sehingga bukti spesifik pada kondisi hipoestrogen akibat menopause masih terbatas<sup>13</sup>. Literature review ini bertujuan menganalisis potensi *Tridax procumbens* terhadap TNF- $\alpha$  pada kondisi menopause berdasarkan mekanisme defisiensi estrogen, aktivasi jalur inflamasi, stres oksidatif, serta aktivitas senyawa bioaktif *T. procumbens*.

## METODE

Kajian ini menggunakan metode literature review dengan pendekatan naratif untuk mengidentifikasi dan mengintegrasikan bukti ilmiah mengenai hubungan menopause dan defisiensi estrogen dengan TNF- $\alpha$  serta potensi *Tridax procumbens* dalam memodulasi respons inflamasi. Penelusuran literatur difokuskan pada kata kunci yang disesuaikan, yaitu menopause, defisiensi estrogen, TNF- $\alpha$ , osteoarthritis, NF- $\kappa$ B, MAPK, *Tridax procumbens*, dan flavonoid.

## HASIL DAN ANALISIS DATA

### Hubungan Menopause dan Defisiensi Estrogen terhadap Inflamasi

Menopause menyebabkan penurunan fungsi ovarium dan penurunan kadar estrogen, terutama estradiol, sehingga terjadi keadaan hipoestrogen yang menetap pada fase postmenopause<sup>3</sup>. Estrogen memiliki peran penting dalam mempertahankan homeostasis jaringan muskuloskeletal dan mengatur respons inflamasi sehingga penurunannya dapat menyebabkan perubahan pada jaringan sendi<sup>4</sup>. Defisiensi estrogen berhubungan dengan peningkatan sitokin proinflamasi, termasuk IL-1 $\beta$ , IL-6, dan TNF- $\alpha$ <sup>4</sup>. Penurunan estrogen juga berhubungan dengan peningkatan stres oksidatif pada jaringan karena estrogen memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi<sup>4</sup>. Peningkatan *reactive oxygen species* (ROS) dapat mengaktifkan jalur NF- $\kappa$ B sehingga memperkuat produksi mediator proinflamasi<sup>11</sup>. Kondisi tersebut dapat membentuk hubungan timbal balik antara stres oksidatif dan inflamasi yang mempertahankan respons inflamasi<sup>11</sup>.

### Peran TNF- $\alpha$ pada Respons Inflamasi

TNF- $\alpha$  merupakan sitokin proinflamasi yang memiliki peran penting dalam regulasi respons imun dan inflamasi<sup>5</sup>. Pada jaringan sendi, TNF- $\alpha$  dapat diproduksi oleh makrofag sinovial, *fibroblast-like synoviocytes*, kondrosit, adiposit, dan sel stromal mesenkimial sebagai respons terhadap stimulus inflamasi maupun mekanik<sup>6</sup>. TNF- $\alpha$  dapat berikatan dengan TNFR dan mengaktifkan jalur pensinyalan intraseluler yang melibatkan NF- $\kappa$ B dan MAPK<sup>14</sup>. Aktivasi NF- $\kappa$ B terjadi melalui aktivasi kompleks IKK yang menyebabkan fosforilasi dan degradasi I $\kappa$ B sehingga NF- $\kappa$ B dapat mengalami translokasi menuju nukleus<sup>11</sup>. NF- $\kappa$ B selanjutnya meningkatkan transkripsi berbagai gen proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, COX-2, dan iNOS<sup>20</sup>. TNF- $\alpha$  juga dapat mengaktifkan jalur MAPK yang meliputi ERK, JNK, dan p38 sehingga meningkatkan mediator inflamasi serta respons katabolik pada jaringan<sup>7</sup>. Aktivasi berulang dari jalur NF- $\kappa$ B dan MAPK dapat mempertahankan keadaan inflamasi dan memperburuk kerusakan jaringan<sup>6</sup>.

### Potensi *Tridax procumbens* sebagai Antiinflamasi

*Tridax procumbens* merupakan tanaman famili Asteraceae yang memiliki berbagai kandungan metabolit sekunder dengan aktivitas farmakologis<sup>9</sup>. Kandungan bioaktif *T. procumbens* meliputi flavonoid, alkaloid, tanin, karotenoid, fitosterol, serta berbagai senyawa fenolik<sup>9</sup>. Flavonoid yang ditemukan pada tanaman tersebut antara lain katekin, luteolin, kaempferol, dan kuersetin<sup>9</sup>. Flavonoid dapat menghambat aktivasi NF- $\kappa$ B melalui penghambatan fosforilasi dan degradasi I $\kappa$ B sehingga translokasi

NF- $\kappa$ B ke nukleus dapat berkurang<sup>11</sup>. Penghambatan NF- $\kappa$ B selanjutnya dapat menurunkan transkripsi gen yang berperan dalam pembentukan mediator proinflamasi<sup>11</sup>. *T. procumbens* juga memiliki aktivitas antiinflamasi yang berkaitan dengan penurunan produksi sitokin proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ <sup>13</sup>. Penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *T. procumbens* pada dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB dapat menurunkan mediator inflamasi pada model hewan<sup>15</sup>.

### Aktivitas Antioksidan *Tridax procumbens*

Stres oksidatif terjadi ketika pembentukan ROS melebihi kemampuan sistem antioksidan dalam menetralkannya<sup>11</sup>. ROS yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan lipid, protein, dan DNA serta berperan sebagai molekul pensinyalan yang mengaktifkan jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B<sup>11</sup>. Stres oksidatif dapat memperkuat respons inflamasi, sedangkan inflamasi juga dapat meningkatkan pembentukan ROS<sup>11</sup>. *Tridax procumbens* menunjukkan potensi aktivitas antioksidan<sup>10</sup>. Flavonoid memiliki kemampuan menangkap radikal bebas melalui pemberian elektron atau atom hidrogen sehingga radikal bebas menjadi lebih stabil<sup>11</sup>. Aktivitas tersebut berpotensi mengurangi stres oksidatif yang dapat mengaktifkan jalur inflamasi<sup>13</sup>.

### Peran Terpenoid dan Saponin

Selain flavonoid, terpenoid merupakan kelompok metabolit sekunder yang memiliki aktivitas antiinflamasi terhadap berbagai jalur pensinyalan inflamasi<sup>16</sup>. Beberapa terpenoid dapat memengaruhi jalur NF- $\kappa$ B dan MAPK serta menurunkan mediator inflamasi seperti TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, COX-2, dan iNOS<sup>16</sup>. Terpenoid juga dapat berhubungan dengan peningkatan aktivitas sistem antioksidan sehingga berpotensi mengurangi stres oksidatif<sup>16</sup>. Saponin merupakan metabolit sekunder lain yang memiliki aktivitas imunomodulator dan antiinflamasi<sup>17</sup>. Aktivitas saponin dapat melibatkan modulasi *Toll-like receptors* yang berperan dalam aktivasi NF- $\kappa$ B dan MAPK<sup>17</sup>. Modulasi jalur tersebut dapat menurunkan produksi sitokin proinflamasi dan berpotensi terhadap aktivitas antiinflamasi<sup>17</sup>.

### Potensi Flavonoid sebagai Fitoestrogen

Flavonoid memiliki potensi aktivitas estrogenik sehingga dapat berperan sebagai fitoestrogen melalui interaksinya dengan reseptor estrogen<sup>12</sup>. Fitoestrogen dapat berinteraksi dengan estrogen receptor alpha (ER $\alpha$ ) dan estrogen receptor beta (ER $\beta$ )<sup>12</sup>. Kandungan senyawa flavonoid pada *T. procumbens* berpotensi memengaruhi jalur yang

berkaitan dengan defisiensi estrogen<sup>9</sup>. Pada kondisi menopause, penurunan estrogen menyebabkan berkurangnya aktivasi reseptor estrogen dan berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi pada jaringan sendi<sup>4</sup>. Aktivitas fitoestrogenik flavonoid secara teoritis dapat menjadi salah satu mekanisme yang berpotensi berhubungan dengan regulasi respons inflamasi pada keadaan hipoestrogen<sup>12</sup>.

## PEMBAHASAN

Berdasarkan kajian literatur, menopause merupakan kondisi yang berkaitan erat dengan perubahan hormonal, terutama penurunan kadar estrogen yang dapat memengaruhi berbagai jaringan dan sistem tubuh<sup>3</sup>. Defisiensi estrogen pada jaringan muskuloskeletal berhubungan dengan peningkatan mediator proinflamasi, termasuk TNF- $\alpha$ , serta aktivasi jalur inflamasi seperti NF- $\kappa$ B<sup>4</sup>. Kondisi tersebut memberikan dasar biologis bahwa perubahan hormonal pada menopause dapat berkontribusi terhadap peningkatan respons inflamasi. TNF- $\alpha$  memiliki peran penting dalam mekanisme tersebut karena merupakan salah satu mediator utama respons inflamasi<sup>5</sup>. Aktivasi TNF- $\alpha$  dapat menginduksi jalur NF- $\kappa$ B dan MAPK yang kemudian meningkatkan ekspresi berbagai mediator proinflamasi<sup>14</sup>. Aktivasi NF- $\kappa$ B yang berulang juga dapat meningkatkan ekspresi TNF- $\alpha$  sehingga terbentuk lingkaran umpan balik positif yang mempertahankan keadaan inflamasi<sup>6</sup>. Hubungan antara defisiensi estrogen dan TNF- $\alpha$  juga dapat dikaitkan dengan stres oksidatif<sup>4</sup>. Penurunan estrogen dapat menyebabkan berkurangnya perlindungan antioksidan sehingga ROS meningkat dan mengaktifkan jalur inflamasi, termasuk NF- $\kappa$ B<sup>11</sup>. Inflamasi dan stres oksidatif dapat saling memperkuat pada kondisi defisiensi estrogen<sup>11</sup>.

*T. procumbens* memiliki potensi sebagai bahan alam karena mengandung berbagai senyawa bioaktif yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan<sup>9</sup>. Flavonoid menjadi salah satu kelompok senyawa yang penting karena dapat memengaruhi jalur NF- $\kappa$ B dan berperan sebagai antioksidan<sup>11</sup>. Penghambatan jalur NF- $\kappa$ B oleh flavonoid dapat mengurangi transkripsi gen proinflamasi sehingga dapat menurunkan produksi mediator seperti TNF- $\alpha$ <sup>11</sup>. Temuan mengenai aktivitas *T. procumbens* juga mendukung potensi tersebut karena ekstrak tanaman ini telah dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dan dapat menurunkan mediator inflamasi pada model hewan<sup>15</sup>. Aktivitas tersebut kemungkinan merupakan efek kombinasi berbagai metabolit sekunder yang terdapat dalam tanaman<sup>9</sup>. Flavonoid

dapat menjadi komponen utama yang berperan dalam aktivitas antiinflamasi dan antioksidan, sedangkan terpenoid dan saponin juga berpotensi berkontribusi melalui modulasi jalur inflamasi<sup>16</sup>. Flavonoid juga memiliki relevansi terhadap kondisi menopause karena mempunyai aktivitas estrogenik dan dapat berinteraksi dengan reseptor estrogen<sup>12</sup>. Aktivitas fitoestrogenik tersebut dapat membantu memodulasi perubahan biologis yang berkaitan dengan penurunan estrogen<sup>12</sup>. Oleh karena itu, potensi *T. procumbens* terhadap TNF- $\alpha$  pada kondisi menopause dapat dilihat melalui beberapa mekanisme yang saling berhubungan, yaitu aktivitas antiinflamasi, antioksidan, dan kemungkinan aktivitas fitoestrogenik.

## SIMPULAN

Defisiensi estrogen pada kondisi menopause berhubungan dengan peningkatan respons inflamasi dan peningkatan mediator proinflamasi seperti TNF- $\alpha$ . TNF- $\alpha$  dapat mempertahankan respons inflamasi melalui aktivasi jalur NF- $\kappa$ B dan MAPK yang selanjutnya meningkatkan ekspresi berbagai mediator proinflamasi. *Tridax procumbens* mengandung flavonoid serta berbagai metabolit sekunder lain yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan antioksidan. Flavonoid, terpenoid, dan saponin berpotensi memengaruhi jalur inflamasi dan stres oksidatif sehingga dapat berkontribusi terhadap penurunan TNF- $\alpha$ . Flavonoid *T. procumbens* juga memiliki potensi fitoestrogenik yang dapat berhubungan dengan kondisi defisiensi estrogen<sup>12</sup>. Namun, bukti penelitian yang mendukung pengaruh *T. procumbens* terhadap TNF- $\alpha$  pada osteoarthritis terhadap defisiensi estrogen masih terbatas sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut.

## SARAN

Penelitian selanjutnya perlu dilakukan untuk mengidentifikasi kandungan senyawa aktif utama dalam ekstrak *Tridax procumbens* yang berperan terhadap efek antiinflamasi serta mengkaji mekanisme molekuler yang terlibat. Selain itu, perlu dilakukan pemeriksaan biomarker inflamasi lainnya, seperti IL-1 $\beta$ , IL-6, dan CRP, serta pemeriksaan histopatologi jaringan sendi untuk memperoleh gambaran proses inflamasi yang lebih komprehensif. Penelitian uji toksisitas juga diperlukan untuk mengevaluasi efektivitas, dosis toksisitas, keamanan, dan potensi penggunaan ekstrak *T. procumbens* dalam jangka panjang.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih penulis sampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang dan Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang untuk insentif penelitian

serta tim kelompok penelitian yang telah membantu penelitian ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ambikairajah, A., Walsh, E., & Cherbuin, N. (2022). A review of menopause nomenclature. *Reproductive Health*, 1–15. <https://doi.org/10.1186/s12978-022-01336-7>
- Kebidanan, J., & Kendari, P. K. (2020). Analisis Faktor-Faktor yang Berhubungan dengan Usia Menopause. *Health Information Jurnal Penelitian*, 12.
- Yang, J. L., Hodara, E., Sriprasert, I., Shoupe, D., & Stanczyk, F. Z. (2025). Estrogen deficiency in the menopause and the role of hormone therapy: integrating the findings of basic science research with clinical trials. 31(10), 926–939. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000002407>
- Rosalia, P. C., Dharmapala, E., & Arsani, N. L. K. A. (2025). Peran Hormonal Terhadap Terjadinya Osteoarthritis Lutut Pada Perempuan Post Menopause: Systematic Literature Review. *Jurnal Kedokteran Ibnu Nafis*, 14(2), 237–249. <https://doi.org/10.30743/jkin.v14i2.1026>
- Luk, C., Haywood, N. J., Bridge, K. I., & Kearney, M. T. (2022). Paracrine Role of the Endothelium in Metabolic Homeostasis in Health and Nutrient Excess. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.882923>
- Mao, H., Zhao, X., & Sun, S. C. (2025). NF-κB in inflammation and cancer. *Cellular and Molecular Immunology*, 22(8), 811–839.
- Batarfi WA, Yunus MHM, Hamid AA, et al. Breaking down Osteoarthritis: exploring inflammatory and mechanical signaling pathways. *Life*. 2025 Aug;15(8):1238. <https://doi.org/10.3390/life15081238>
- Dilleban, J., & Thenraja, S. (2023). Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Orthopedics. *Systematic Review Pharmacy*, 14(6), 375–379. <https://doi.org/10.31858/0975-8453.14.6.375-379>
- Bijauliya RK, Singh PK, Khatoon Y, et al. A descriptive review on phytochemistry of *Tridax procumbens*. *J Pharm Negat Results*. 2022;13(8):2646–53
- Ingle, V. V., Mhaske, P. C., & Katade, S. R. (2022). Phytochemistry and pharmacological aspects of *Tridax procumbens* (L.): A systematic and comprehensive review. *Phytomedicine Plus*, 2(1), 100199. <https://doi.org/10.1016/j.phyplu.2021.100199>
- Abou Baker, D. H. A. (2022). An ethnopharmacological review on the therapeutical properties of flavonoids and their mechanisms of actions: A comprehensive review based on up to date knowledge. *Toxicology Reports*, 9, 445–469. <https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2022.03.011>
- Kiyama, R. (2023). Estrogenic flavonoids and their molecular mechanisms of action. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 114, 109250. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2022.109250>
- Kakkar M, Behl T, Cruz CVDL, et al. *Tridax procumbens* ameliorates streptozotocin-induced diabetic neuropathy in rats via modulating angiogenic, inflammatory, and oxidative pathways. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:1795405. <https://doi.org/10.1155/2022/1795405>
- Wang, Y., Liu, J., & Wang, Y. (2023). Role of TNF-α-induced m6A RNA methylation in diseases: a comprehensive review. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 11. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1166308>
- Debeturu, S. V., Tulandi, S. S., Tiwow, G. A. ., & Paat, V. I. (2021). Uji aktivitas analgesik ekstrak etanol daun songgolangit (*Tridax procumbens* L.) terhadap tikus putih (*Rattus norvegicus*). *The Tropical Journal of Biopharmaceutical*, 2(2), 158–169.
- Rodríguez, R. R., & Johnson, J. J. (2024). *inflammatory bowel disease*. 1–48. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108456>
- Guo, Q., Jin, Y., Chen, X., Ye, X., Shen, X., Lin, M., Zeng, C., Zhou, T., & Zhang, J. (2024). NF-κB in biology and targeted therapy: new insights and translational implications. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01757-9>
- Hughbanks, M. L., Rodriguez-Fontan, F., Kleck, C. J., & Burger–Van der Walt, E. (2021). Estrogen receptor Alpha in human knee articular cartilage of healthy and osteoarthritic females. *Journal of Orthopaedics*, 27(August), 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.jor.2021.08.005>
- Xie, X., Zhang, K., Li, Y., Li, Y., Li, X., Lin, Y., Huang, L., & Tian, G. (2025). Global, regional, and national burden of osteoarthritis from 1990 to 2021 and projections to 2035: A cross-sectional study for the Global Burden of Disease Study 2021. *Plos One*, 20(5 May). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324296>
- Coppola, C., Greco, M., Munir, A., & Maffia, M. (2024). Osteoarthritis: Insights into Diagnosis, Pathophysiology, Therapeutic Avenues, and the Potential of Natural Extracts. *Current Issues in Molecular Biology*, 46(5), 4063–4105. <https://doi.org/10.3390/cimb46050251>

