Medical Scope Journal 2026;8(2):444-450
DOI: https://doi.org/10.35790/m7cd8m37
URL Homepage: https://ejournal.unsrat.ac.id/index.php/msj

Pengaruh Pemberian Ekstrak Herba Songgolangit (*Tridax procumbens*) terhadap Kadar *Tumor Necrosis Factor-Alpha* Serum Tikus Wistar Pasca Ovariektomi

Effect of Songgolangit Extract (*Tridax Procumbens*) Administration on Serum *Tumor Necrosis Factor-Alpha* Levels in Post-Ovariectomy Wistar Rats

Farrel W. E. Purwanto,[1] Yoyon A. Martino,[2] Erna Sulistyowati[2,3]

[1]Program Studi Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Kota Malang, Indonesia
[2]Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang, Kota Malang, Indonesia
[3]Pusat Studi Integrasi Kedokteran Islam, Bioinformatika, dan Obat Tradisional Indonesia (PSIKIBiOTI), Kota Malang, Indonesia
Email: dr_erna@unisma.ac.id
Received: September 25, 2026; Accepted: November18, 2026; Published online: November 22, 2026

Abstract: Inflammatory activity escalates during menopause and drives the stimulation of pro-inflammatory cytokines, particularly Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α); therefore, the likelihood of osteoarthritis progression grows larger in postmenopausal states. Several plants carry active constituents capable of dampening inflammation, and *Tridax procumbens* being one of them. This study aimed to evaluate how *Tridax procumbens* extract affected the lowering of serum TNF-α levels in post-ovariectomy Wistar rats. A laboratory experimental study of the *in vivo* type employing a *post-test only control group design* involved 30 female Wistar rats distributed across five groups: SHAM, OVX+AQS, and OVX+TP (250, 500, and 750 mg/kgBW). Oral administration of the extract at 250, 500, and 750 mg/kgBW ran for 28 days. Serum TNF-α was determined through the ELISA method. Welch ANOVA followed by the Games–Howell test served as the analytical approach, with $p<0.05$ taken as the threshold of significance. Mean serum TNF-α in the SHAM, OVX+AQS, TP250, TP500, and TP750 groups amounted to 96.16±31.26; 409.49±109.25; 278.14±60.00; 212.72±40.51; and 128.08±22.69 ng/mL, respectively. A significant difference emerged among the groups ($p<0.001$). In conclusion, *Tridax procumbens* extract is potential to reduce serum TNF-α levels in post-ovariectomy Wistar rats.
Keywords: osteoarthritis; inflammation; TNF-α; *Tridax procumbens*; ovariectomy

Abstrak: Proses inflamasi mengalami peningkatan pada masa menopause sehingga sitokin proinflamasi, yakni *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF-α), ikut terstimulasi. Peningkatan tersebut membuat risiko progresivitas osteoartritis pascamenopause menjadi lebih besar. Sejumlah tanaman memiliki senyawa aktif yang sanggup meredam inflamasi, salah satunya *Tridax procumbens*. Penelitian ini bertujuan mengevaluasi efek pemberian ekstrak *Tridax procumbens* terhadap penurunan kadar TNF-α serum pada tikus Wistar pascaovariektomi. Rancangan *post-test only control group design* diterapkan pada studi eksperimental laboratorik *in vivo* yang melibatkan 30 ekor tikus Wistar betina dengan pembagian lima kelompok, yakni SHAM, OVX+AQS, OVX+TP250, OVX+TP500, dan OVX+TP750. Pemberian ekstrak secara oral berlangsung selama 28 hari pada dosis 250, 500, dan 750 mg/kgBB. Penetapan kadar TNF-α serum memakai metode ELISA. Analisis data menerapkan uji Welch ANOVA yang diteruskan dengan uji Games–Howell. Rerata konsentrasi TNF-α serum kelompok SHAM, OVX+AQS, TP250, TP500, dan TP750 masing-masing sebesar 96,16±31,26; 409,49±109,25; 278,14±60,00; 212,72±40,51; dan 128,08±22,69 ng/mL. Perbedaan bermakna terlihat antar kelompok perlakuan ($p<0,001$). Simpulan penelitian ini ialah ekstrak *Tridax procumbens* berpotensi menurunkan kadar TNF-α serum pada tikus Wistar pascaovariektomi.
Kata kunci: osteoartritis; inflamasi; TNF-α; *Tridax procumbens*; ovariektomi

PENDAHULUAN

Terhentinya fungsi ovarium menjadi penanda fase fisiologis yang disebut menopause sehingga kadar estrogen turun dan tubuh memasuki keadaan hipoestrogen.[1] Jalur *Nuclear Factor-kappa* B (NF-κB) teraktivasi pada keadaan tersebut sehingga proses inflamasi menguat dan produksi sitokin proinflamasi terstimulasi, salah satunya *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF-α).[2] Kerusakan kartilago, inflamasi sendi, serta progresivitas osteoartritis pada perempuan pascamenopause sebagian berakar pada naiknya kadar TNF-α tersebut.

Prevalensi osteoartritis sebagai penyakit degeneratif sendi terus bertambah, terutama di kalangan perempuan usia lanjut dan pascamenopause.[3] Penderita umumnya mengalami nyeri, rentang gerak terbatas, serta kualitas hidup menurun. Pemberian *non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) sebagai terapi lazim memang mampu meredakan inflamasi, namun gangguan gastrointestinal dan ginjal dapat muncul bila obat tersebut dipakai dalam jangka panjang.[4] Oleh karena itu, alternatif terapi berbahan herbal yang berkhasiat antiinflamasi dengan efek samping lebih ringan telah menjadi kebutuhan.

Tanaman herbal songgolangit (*Tridax procumbens*) diketahui mengandung flavonoid, alkaloid, dan senyawa fenolik yang berkhasiat antiinflamasi sekaligus antioksidan.[5] Kandungan flavonoid pada tanaman tersebut diduga menghambat aktivasi NF-κB sehingga produksi TNF-α beserta mediator inflamasi lainnya ikut berkurang.[6] Sejumlah studi telah melaporkan potensi antiinflamasi *Tridax procumbens*, tetapi data mengenai pengaruhnya terhadap kadar TNF-α dalam kondisi hipoestrogen akibat ovariektomi masih sedikit.[5,7,8] Celah tersebut melatarbelakangi penelitian ini yang menganalisis pengaruh pemberian ekstrak *Tridax procumbens* terhadap kadar TNF-α serum tikus Wistar pasca ovariektomi.

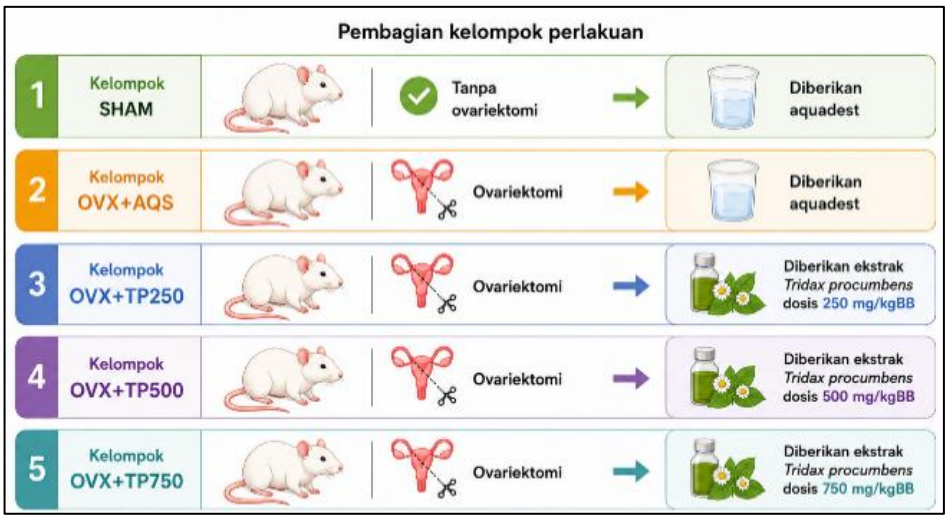
METODE PENELITIAN

Studi eksperimental laboratorik *in vivo* dengan rancangan *post-test only control group design* diterapkan pada penelitian ini. Sasaran penelitian ialah menganalisis pengaruh pemberian ekstrak songgolangit (*Tridax procumbens*) terhadap kadar TNF-α serum tikus Wistar pasca ovariektomi sebagai model hipoestrogenik. Rangkaian penelitian berlangsung di Laboratorium Satwa Sehat Malang, Jawa Timur, sejak bulan Desember 2025 sampai Februari 2026. Komisi Etik Penelitian Kesehatan (KEPK) telah menerbitkan persetujuan etik dengan nomor 77/KEPK/RSI-U/X/2025.

Penelitian memakai 30 ekor tikus putih (*Rattus norvegicus*) galur Wistar betina berumur 10-12 minggu dengan bobot tubuh 150–200 gram yang berada dalam kondisi sehat serta aktif.[9] Laboratorium Satwa Sehat menjadi sumber penyediaan hewan coba. Rumus Federer dipakai untuk menetapkan besar sampel[10] sehingga tiap kelompok perlakuan memerlukan sekurang-kurangnya lima ekor tikus. Gambar 1 menyajikan rincian pembagian kelompok perlakuan.

Pembuatan ekstrak *Tridax procumbens* dengan nmemanfaatkan seluruh bagian tanaman, meliputi bunga, daun, batang, dan akar. Bahan tersebut dibersihkan, dikeringkan, kemudian digiling memakai blender sampai berbentuk simplisia.[7] Maserasi kinetik atas simplisia dikerjakan dengan *shaker* pada kecepatan 120–150 rpm selama 24–48 jam di suhu ruang memakai pelarut metanol *pro analysis* (p.a) 96% hingga senyawa aktif larut seluruhnya.[11,12] Penyaringan hasil maserasi memakai kertas saring, lalu pelarut diuapkan dengan *rotary evaporator* sampai terbentuk ekstrak kental *Tridax procumbens*.[12] *Carboxymethyl Cellulose Sodium* (CMC-Na) 1% dipakai untuk menyuspensikan ekstrak kental agar homogen sekaligus memudahkan pemberian per oral pada hewan coba.[8]

Aklimatisasi selama tujuh hari dijalani seluruh tikus sebelum perlakuan dimulai, bertempat di kandang pemeliharaan standar dengan suhu ruangan terkontrol serta siklus terang-gelap 12 jam. Pakan standar dan air minum tersedia secara *ad libitum*. Observasi kondisi umum hewan coba berlangsung sepanjang masa aklimatisasi untuk memastikan tiap tikus sehat, aktif, bebas kecacatan fisik, serta memperlihatkan konsumsi pakan dan air minum yang baik sebelum perlakuan dijalankan.



Gambar 1. Pembagian kelompok perlakuan pada tikus Wistar betina
Keterangan: Seluruh tikus dibagi secara acak menjadi lima kelompok perlakuan, yaitu kelompok SHAM, kelompok OVX+AQS, kelompok OVX+TP250, kelompok OVX+TP500, dan kelompok OVX+TP750

Kondisi hipoestrogen sebagai model menopause dihasilkan melalui tindakan ovariektomi bilateral.[13] Anestesi memakai kombinasi ketamin dan *xylazine* diberikan terlebih dahulu, lalu rambut pada daerah abdomen dicukur dan didesinfeksi dengan *povidone iodine*. Ovarium diekspos melalui insisi pada abdomen lateral kanan serta kiri, kemudian kedua ovarium diligasi lalu dipotong. Penutupan luka operasi memakai jahitan benang bedah disertai pemberian antiseptik guna mencegah infeksi. Prosedur insisi tanpa pengangkatan ovarium dikerjakan pada kelompok SHAM yang berperan sebagai kontrol pembanding terhadap kelompok ovariektomi bilateral.[14]

Masa pemulihan selama tujuh hari dijalani seluruh tikus di kandang setelah prosedur pembedahan selesai. Kelompok perlakuan selanjutnya menerima ekstrak *Tridax procumbens* per oral melalui sonde satu kali sehari selama 28 hari sesuai dosis masing-masing, yakni 250, 500, dan 750 mg/kgBB (kelompok OVX+TP250, kelompok OVX+TP500, dan kelompok OVX+TP750).[8] Akuades diberikan kepada kelompok SHAM dan kelompok OVX+AQS sebagai kontrol perlakuan.[14,15] Aktivitas, konsumsi pakan dan air minum, serta ada tidaknya tanda komplikasi pasca operasi diobservasi sepanjang penelitian berlangsung.

Hari ke-29 setelah perlakuan menjadi waktu pengambilan sampel darah. Tikus dianestesi dengan ketamin dan *xylazine*, kemudian darah diambil melalui metode *intracardiac puncture*. Penampungan darah memakai tabung tanpa antikoagulan yang selanjutnya disentrifugasi guna memperoleh serum. Serum dipindahkan ke tabung *Eppendorf* lalu disimpan pada suhu -20°C sampai waktu pemeriksaan tiba. Penetapan kadar TNF-α serum memakai metode *Enzyme-Linked Immunosorbent Assay* (ELISA) tipe sandwich.[16] Sampel serum dimasukkan ke dalam *microplate* 96-*well* yang telah dilapisi antibodi spesifik TNF-α. Antibodi deteksi terkonjugasi enzim beserta substrat kromogenik ditambahkan seusai proses inkubasi dan pencucian memakai *washing buffer* hingga muncul perubahan warna. *Stop solution* dipakai untuk mengakhiri reaksi, lalu absorbansi dibaca memakai *microplate reader*. Kurva standar ELISA menjadi dasar penghitungan konsentrasi TNF-α serum.

Pada analisis data, rerata (*mean*) beserta standar deviasi dipakai untuk menampilkan hasil penelitian. Perangkat lunak SPSS digunakan dalam pengolahan statistik. Uji Shapiro-Wilk dipakai menguji normalitas data, sementara homogenitas varians diuji memakai uji Levene. Uji ANOVA yang diteruskan dengan uji *post hoc* selanjutnya dipakai untuk mengetahui perbedaan antar kelompok perlakuan. Batas kemaknaan statistik ditetapkan pada nilai $p<0,05$.

HASIL PENELITIAN

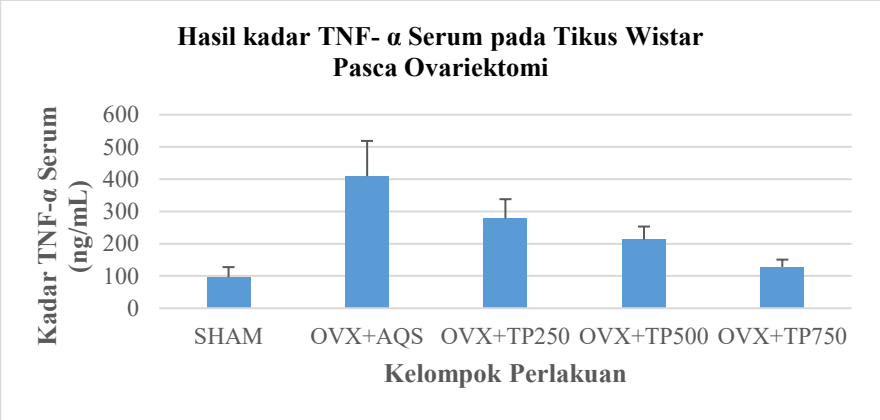
Sejumlah 30 ekor tikus Wistar betina dikelompokkan menjadi lima kelompok perlakuan,

yakni kelompok SHAM, OVX+AQS, OVX+TP250, OVX+TP500, dan OVX+TP750. Tabel 1 memperlihatkan rerata kadar TNF-α serum yang semakin rendah seiring bertambahnya dosis ekstrak *Tridax procumbens* yang diberikan. Kelompok OVX+AQS menempati rerata kadar TNF-α paling tinggi, sementara rerata paling rendah terdapat pada kelompok SHAM.

Tabel 1. Karakteristik deskriptif kadar TNF-α serum pada tiap kelompok

Kelompok	n	Mean ± SD
SHAM	6	96,16 ± 31,26
OVX+AQS	6	409,49 ± 109,25
OVX+TP250	6	278,14 ± 60,00
OVX+TP500	6	212,72 ± 40,51
OVX+TP750	6	128,08 ± 22,69

Keterangan: Data disajikan dalam bentuk rerata ± standar deviasi (Mean ± SD), median, dan nilai minimum–maksimum kadar TNF-α serum pada masing-masing kelompok perlakuan.



Gambar 2. Rerata kadar TNF-α serum pada setiap kelompok perlakuan
Keterangan**:** Data disajikan dalam bentuk rerata±standar deviasi. Pemberian ekstrak *Tridax procumbens* menunjukkan penurunan kadar TNF-α serum seiring peningkatan dosis ekstrak.

Nilai statistik Welch sebesar 21,205 disertai nilai p<0,001 diperoleh dari uji Welch ANOVA terhadap kadar TNF-α serum antar kelompok perlakuan. Uji Welch ANOVA dipilih sebab data tidak memenuhi asumsi homogenitas varians. Perbedaan bermakna pada kadar TNF-α serum antar kelompok perlakuan terlihat dari hasil analisis tersebut (p<0,05).

Tabel 2 memperlihatkan hasil uji Games-Howell yang menunjukkan perbedaan bermakna antara kelompok ovariektomi tanpa pemberian ekstrak dengan kelompok ekstrak 500 mg/kgBB, kelompok ekstrak 750 mg/kgBB, serta kelompok SHAM. Perbedaan bermakna tidak dijumpai ketika kelompok ekstrak 750 mg/kgBB dibandingkan kelompok SHAM (p=0,327).

Tabel 2. Hasil uji lanjut Games-Howell antar kelompok

Perbandingan Kelompok	Mean Difference	Nilai p	Interpretasi
OVX+AQS vs OVX+TP250	131,355	0,167	Tidak bermakna
OVX+AQS vs OVX+TP500	196,770	0,030	Bermakna
OVX+AQS vs OVX+TP750	281,408	0,007	Bermakna
OVX+AQS vs SHAM	313,332	0,003	Bermakna
OVX+TP250vs OVX+TP500	65,415	0,259	Tidak bermakna
OVX+TP250vs OVX+TP750	150,053	0,006	Bermakna
OVX+TP250vs SHAM	181,977	0,001	Bermakna
OVX+TP500vs OVX+TP750	84,638	0,014	Bermakna

Perbandingan Kelompok	Mean Difference	Nilai p	Interpretasi
OVX+TP500vs SHAM	116,562	0,002	Bermakna
OVX+TP750vs SHAM	31,923	0,327	Tidak bermakna

Keterangan**:** Uji lanjut Games-Howell. Nilai p<0,05 menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik.

BAHASAN

Rerata kadar TNF-α serum paling tinggi ditempati kelompok ovariektomi tanpa pemberian ekstrak bila dibandingkan kelompok lainnya, sedangkan kelompok SHAM menempati rerata paling rendah. Keberhasilan tindakan ovariektomi dalam memunculkan kondisi hipoestrogen pemicu inflamasi sistemik pada tikus Wistar tercermin dari temuan tersebut. Ovariektomi bilateral paling banyak dipakai sebagai model menopause eksperimental sebab keadaan hipoestrogen yang dihasilkan bersifat stabil dan menyerupai menopause pada manusia.[15] Inflamasi sistemik, stres oksidatif, serta terganggunya homeostasis jaringan tulang dan sendi diketahui meningkat pada model ovariektomi.[14,17] Hilangnya pengaturan hormonal estrogen terhadap berbagai jaringan tubuh juga membuat ovariektomi memicu perubahan metabolik.[14]

Keseimbangan imun dan penekanan proses inflamasi sangat bergantung pada peran estrogen. Estrogen pada kondisi fisiologis bekerja lewat reseptor estrogen α dan β guna menghambat aktivasi *NF-κB signaling* yang berfungsi sebagai regulator utama ekspresi mediator inflamasi.[18] Efek protektif tersebut hilang ketika kadar estrogen menurun pasca ovariektomi sehingga aktivasi NF-κB menguat dan sitokin proinflamasi, salah satunya TNF-α, ikut meningkat.[19]

Progresivitas osteoartritis berkaitan erat dengan naiknya TNF-α pada keadaan hipoestrogen. Stimulasi enzim *matrix metalloproteinase* (MMP) oleh TNF-α mempercepat degradasi matriks ekstrasel kartilago, menekan sintesis kolagen tipe II, sekaligus memperbesar apoptosis kondrosit.[2] TNF-α juga memperberat inflamasi sinovial serta mempercepat kerusakan jaringan sendi sehingga perannya dalam progresivitas osteoartritis pascamenopause menjadi penting.[2,20] Kerusakan kartilago pada pascamenopause dipercepat oleh inflamasi yang meningkat akibat defisiensi estrogen, dan hal tersebut tergolong faktor penting.[20] Uraian itu sejalan dengan hasil penelitian ini bahwa ovariektomi berperan menaikkan kadar TNF-α serum secara bermakna.

Studi terdahulu melaporkan peningkatan inflamasi dan stres oksidatif sebagai akibat defisiensi estrogen pada tikus yang diovariektomi yang selaras dengan hasil penelitian ini.[17] Kenaikan mediator inflamasi yang berhubungan dengan progresivitas osteoartritis juga dilaporkan terjadi pada model menopause eksperimenta.[13] Selain itu, aktivasi NF-κB pada model ovariektomi diketahui menguat secara bermakna seiring naiknya mediator inflamasi.[19]

Pemberian ekstrak *Tridax procumbens* terbukti menurunkan kadar TNF-α serum tikus Wistar setelah ovariektomi. Aktivitas antiinflamasi pada ekstrak tersebut tercermin dari kemampuannya menekan kenaikan TNF-α akibat kondisi hipoestrogen. Kandungan senyawa aktif berupa flavonoid, alkaloid, tanin, dan senyawa fenolik menjadi dasar efek antiinflamasi *Tridax procumbens.*[7] Beragam senyawa bioaktif dalam tanaman ini berkhasiat antiinflamasi, antioksidan, sekaligus imunomodulator. Flavonoid memegang peran utama di antara senyawa tersebut dalam menekan proses inflamasi. [7]

Flavonoid bekerja melalui penghambatan aktivasi jalur NF-κB sehingga produksi sitokin proinflamasi, yaitu TNF-α, dapat ditekan. Pembentukan *reactive oxygen species* (ROS) pada keadaan inflamasi kronis juga berkurang berkat senyawa flavonoid.[21] Stres oksidatif mereda seiring berkurangnya ROS sehingga aktivasi mediator inflamasi menjadi lebih rendah. Kemampuan *Tridax procumbens* memodulasi jalur inflamasi, angiogenik, serta oksidatif pada model hewan coba turut menjelaskan aktivitas antiinflamasinya. Mediator inflamasi menurun dan kerusakan jaringan akibat inflamasi kronis membaik sebagai efek dari modulasi tersebut.[5] Temuan itu memperkuat hasil penelitian ini bahwa ekstrak *Tridax procumbens* berpotensi menjadi agen antiinflamasi pada kondisi hipoestrogen.

Flavonoid tidak hanya berkhasiat antiinflamasi, tetapi juga memiliki aktivitas antioksidan

yang memperkuat sistem pertahanan antioksidan endogen. Jalur NRF2/ARE dapat diaktivasi oleh senyawa alami berbasis flavonoid sehingga stres oksidatif pada osteoartritis tertekan[6]. Aktivasi jalur tersebut menaikkan aktivitas enzim antioksidan, yaitu *superoxide dismutase* (SOD) dan *glutathione peroxidase*, sehingga kerusakan jaringan akibat radikal bebas dapat ditekan seminimal mungkin.[6] Kadar TNF-α yang menurun pada penelitian ini memperlihatkan potensi ekstrak *Tridax procumbens* dalam memperbaiki kondisi inflamasi akibat defisiensi estrogen. Aktivitas antiinflamasi sekaligus antioksidan tanaman tersebut diduga menghambat degradasi kartilago serta menjaga homeostasis jaringan sendi. Berdasarkan hal itu, *Tridax procumbens* berpotensi dikembangkan menjadi terapi herbal adjuvan pada kondisi menopause dan osteoartritis pascamenopause.

SIMPULAN

Kadar *Tumor Necrosis Factor-Alpha* (TNF-α) serum tikus Wistar pasca ovariektomi dipengaruhi oleh pemberian ekstrak *Tridax procumbens*. Kenaikan kadar TNF-α serum yang bermakna pada kelompok ovariektomi tanpa perlakuan dibandingkan kelompok SHAM membuktikan bahwa ovariektomi sanggup memunculkan kondisi hipoestrogen pemicu inflamasi sistemik. Pemberian ekstrak *Tridax procumbens* selama 28 hari menurunkan kadar TNF-α serum secara bertahap pada seluruh kelompok perlakuan. Kelompok dosis 750 mg/kgBB memperlihatkan penurunan paling optimal dengan kadar TNF-α yang mendekati kelompok normal (SHAM).

Ekstrak *Tridax procumbens* berpotensi dikembangkan sebagai terapi herbal adjuvan untuk meredakan inflamasi pada kondisi menopause dan osteoartritis pascamenopause.

Ucapan terima kasih

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Fakultas Kedokteran Universitas Islam Malang beserta Ikatan Orang Tua Mahasiswa (IOM) atas insentif penelitian, dan kepada tim kelompok penelitian atas bantuannya selama penelitian ini berlangsung.

Konflik Kepentingan

Penulis menyatakan tidak terdapat konflik kepentingan dalam studi ini.

Pernyataan penggunaan artificial intelligence (AI)

Penulis menyatakan tidak terdapat penggunaan *artificial intelligence* dalam studi ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Rosalia PC, Dharmapala E, Arsani NLKA. Peran hormonal terhadap terjadinya osteoarthritis lutut pada perempuan post menopause : systematic literature review. Jurnal Kedokteran Ibnu Nafis. 2025;14(2):237–49. Doi: https://doi.org/10.30743/jkin.v14i2.1026
2. Batarfi WA, Yunus MHM, Hamid AA, Maarof M, Rani RA. Breaking down osteoarthritis: exploring inflammatory and mechanical signaling pathways. Life. 2025;15(8):1238. Doi: https://doi.org/10.3390/life15081238
3. Xie X, Zhang K, Li Y, Li Yl, Li X, Lin Y, et al. 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. 2025. Doi: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0324296
4. Dilleban J, Thenraja S. Role of non-steroidal anti-inflammatory drugs in orthopedics. Systematic Review Pharmacy. 2023;14(6):375–79. Doi: https://doi.org/10.31858/0975-8453.14.6.375-379
5. Kakkar M, Behl T, Cruz CVDL, Makeen HA, Albratty M, Alhazmi HA, 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. Doi: https://doi.org/10.1155/2022/1795405
6. Wu Z, Yang Z, Liu L, Xiao Y. Natural compounds protect against the pathogenesis of Osteoarthritis by mediating the NRF2/ARE signaling. Front Pharmacol. 2023;14:1188215. Doi: https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1188215
7. Bijauliya RK, Singh PK, Khatoon Y, Chaudhari S, Singh Y, Kumar S, et al. A descriptive review on phytochemistry of Tridax procumbens. J Pharm Negat Results. 2022;13(8):2646–53. Doi: https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.S08.332

8. Debeturu SV, Tulandi SS, Tiwow GA, Paat VI. (2021). Uji aktivitas analgesik ekstrak etanol daun songgolangit (Tridax procumbens L.) terhadap tikus putih (Rattus norvegicus). The Tropical Journal of Biopharmaceutical, 2021;2(2):158–69. Doi : https://doi.org/10.55724/jbiofartrop.v5i1.371
9. Wati DP, Ilyas S, Yurnadi MY. Prinsip Dasar Tikus sebagai Model Penelitian (E-book). Medan: USU Press; 2024. Available from: https://www.researchgate.net/publication/378012784_Prinsip_Dasar_Tikus_sebagai_Model_Penelitian
10. Majdawati, A, Reviono, Hartono, Handayani N, Soetrisno. Wistar rat pneumonia model: bacterial dose, incubation time, inoculation technique and laboratory examination parameters. Indian Journal of Animal Research. 2024;58(5):812–9. Doi: https://doi.org/10.18805/IJAR.BF-1753
11. Firdaus SM, Rosyidah M, Permadi A, Sulistiawati E, Wardhana BS. Optimasi proses ekstraksi maserasi : analisis terhadap variabel yang berpengaruh. Seminar Nasional Inovasi dan Teknologi (SEMNASINTEK) Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, 27 November 2024 p. 138–43. Available from: https://www.researchgate.net/publication/388631728_Optimasi_Proses_Ekstraksi_Maserasi_Analisis_Terhadap_Variabel_yang_Berpengaruh
12. Hibrah H, Ikhsandy F, Yahya A, Rosalina R. Variation of time and ethanol solvent concentration of kinetic maceration tannin extraction from aromatic Areca Catechu. Jurnal Ilmiah Teknik Kimia. 2022;6(1):9-17. Doi: http://dx.doi.org/10.32493/jitk.v6i1.14180
13. Gilmer G, Bean AC, Iijima H, Jackson N, Thurston RC, Ambrosio F. Uncovering the "riddle of femininity" in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of menopausal animal models and mathematical modeling of estrogen treatment. Osteoarthritis Cartilage. 2023;31(4):447–57. Doi: https://doi.org/10.1016/j.joca.2022.12.009
14. Marková I, Hüttl M, Miklánková D, Šedová L, Ondřej Šeda, Malínská H. The effect of ovariectomy and estradiol substitution on metabolic parameters and transcriptomic profile of adipose tissue in a prediabetic model. Antioxidants. 2024;13(6):627. Doi: https://doi.org/10.3390/antiox13060627
15. Yousefzadeh N, Kashfi K, Jeddi S, Ghasemi A. Ovariectomized rat model of osteoporosis. EXCLI J. 2020;19:89–107. Doi : https://doi.org/10.17179/excli2019-1990
16. Sun M, Wang S, Fang Z, Zhao M, Gao Y, An T, et al. A Sandwich ELISA for Quality Control of PCV2 virus-like particles vaccine. Vaccines. 2022;10(12):1-9. Doi: https://doi.org/10.3390/vaccines10122175
17. Georgieva A, Eftimov M, Todorova M, Kuzmanova V, Kuzmanov A, Kuzmanov K, et al. Effects of ovariectomy-induced estrogen deficit on rat behaviour, lipid metabolism, inflammation, bone mineral density, and turnover. Folia Med (Plovdiv). 2021;63(3):385–91. Doi: https://doi.org/10.3897/folmed.63.e55267
18. Chen P, Li B, Ou-yang L. Role of estrogen receptors in health and disease. Front Endocrinol. 2022;13:839005. Doi: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.839005
19. Huang F, Gao J, Li A, et al. Activation of NF-κB signaling regulates ovariectomy-induced bone loss and weight gain. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2024;1870(7):167320. Doi: https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2024.167320
20. Coppola C, Greco M, Munir A, Musaro D, Quarta S, Massaro M, et al. Osteoarthritis: insights into diagnosis, pathophysiology, therapeutic avenues, and the potential of natural extracts. Curr Issues Mol Biol. 2024;46(5):4063–105. Doi: https://doi.org/10.3390/cimb46050251
21. Al-Khayri JM, Sahana GR, Nagella P, Joseph BV, Alessa FM, Al-Mssallem MQ. Flavonoids as potential anti-inflammatory molecules: a review. Molecules. 2022;27(9):2901. Doi: https://doi.org/10.3390/molecules27092901