

Tinjauan Pustaka

Aktivitas Antiosteoarthritis Obat Bahan Alam Melalui Aktivitas Antiinflamasi

Desak Nyoman Desy Irayanti^{1*}, Pande Made Nova Armita Sari²

¹Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Indonesia
desyirayanti090@student.unud.ac.id

²Program Studi Farmasi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Udayana Indonesia
*Penulis Korespondensi

Abstrak— Osteoarthritis adalah bentuk arthritis yang paling umum, ditandai dengan kerusakan dan degradasi tulang rawan di dalam sendi. Kondisi ini menyebabkan nyeri, kekakuan, dan penurunan fungsi sendi. Osteoarthritis sering terjadi pada sendi yang menahan beban, seperti lutut, pinggul, dan tulang belakang, serta sendi tangan. Penyakit ini biasanya berkembang perlahan seiring bertambahnya usia dan dapat diperburuk oleh faktor-faktor seperti obesitas, cedera sendi, dan genetika. Obat herbal diartikan sebagai bahan atau sediaan yang berasal dari tumbuh-tumbuhan atau ekstrak tumbuhan untuk tujuan pengobatan atau kesehatan. Obat herbal melibatkan pemanfaatan berbagai bagian tanaman, seperti akar, daun, bunga, atau biji, yang memiliki sifat-sifat terapeutik. Untuk itu review ini bertujuan untuk mencari *herbal medicine* mana yang paling potensial untuk antiinflamasi dalam menangani osteoarthritis. Metode dalam penelitian ini melalui pencarian data bersumber dari Science Direct dan dengan kata kunci *Herbal Remedies AND (Osteoarthritis OR Antiosteoarthritis) AND Anti Inflammation* dari tahun 2020-2024 dan didapat 104 *Research Article* dan diperoleh jurnal yang memenuhi syarat yaitu 10 jurnal. Analisis data dilakukan secara deskriptif. Hasil literature review ini yaitu diperoleh tanaman yang berpotensi mengobati nyeri ringan hingga sedang dan membantu meringankan gejala arthritis termasuk osteoarthritis yaitu *Quercus floribunda Lindl. Ex A. Camus*, Rebusan *ErXian*, Daun dari *Ocimum*, *Berberidaceae*. Kandungan dari semua tanaman tersebut diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan. Kesimpulan dari penelusuran yang dilakukan dalam intervensi produk herbal ditemukan sebagai alternatif yang efektif untuk mengobati nyeri dan membantu meringankan gejala arthritis. Implikasi dari literature review ini adalah dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya mengenai tanaman herbal yang berpotensi untuk dikembangkan sebagai aktivitas antiinflamasi.

Kata Kunci— Antiosteoarthritis, Antiinflamasi, Bahan Alam

1. PENDAHULUAN

Aktivitas antiosteoarthritis dari obat berbahan alam melalui mekanisme antiinflamasi telah menjadi fokus penelitian yang signifikan dalam beberapa tahun terakhir. Osteoarthritis, penyakit degeneratif sendi yang sering dikaitkan dengan penuaan, menyebabkan peradangan kronis yang merusak tulang rawan dan jaringan sendi. Osteoarthritis (OA) adalah penyakit degeneratif artikular paling umum yang ditandai dengan degradasi tulang rawan, sinovitis, hilangnya kolagen, kerusakan tulang subkondral dan kadang-kadang pembentukan osteofit, yang mengakibatkan kekakuan sendi, pembengkakan dan nyeri sendi (Zahran, 2024). Tujuan pengobatan osteoarthritis adalah untuk meringankan nyeri inflamasi dan meningkatkan fungsi fisik melalui intervensi non-farmakologis dan farmakologis. Peradangan (inflamasi) berperan penting dalam perkembangan dan progresi osteoarthritis, menjadikannya target utama dalam upaya pengobatan. Pengobatan osteoarthritis umumnya melibatkan penggunaan obat antiinflamasi non steroid (OAINS), yang secara luas diakui efektif dalam mengurangi gejala nyeri dan peradangan yang sering kali menyertai penyakit ini. Namun, meskipun OAINS telah

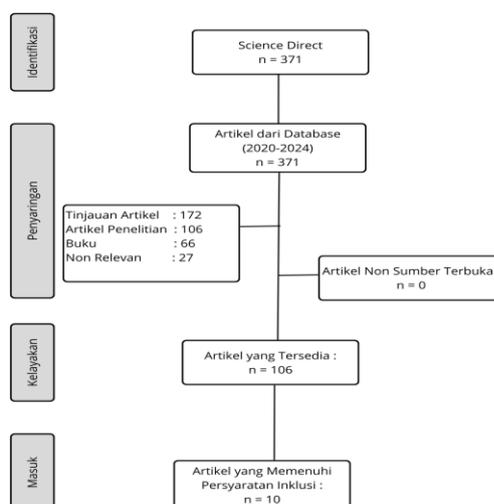
terbukti membantu banyak pasien dalam mengelola gejala osteoarthritis, penggunaan jangka panjang dari obat-obatan ini tidaklah tanpa risiko. Efek samping yang merugikan, seperti gangguan pada sistem gastrointestinal, termasuk ulserasi dan perdarahan, serta komplikasi kardiovaskular seperti peningkatan risiko serangan jantung dan *stroke*, sering kali menjadi kekhawatiran serius. Karena risiko ini, semakin mendesaklah kebutuhan untuk menemukan alternatif pengobatan yang tidak hanya efektif dalam mengatasi gejala osteoarthritis, tetapi juga memiliki profil keamanan yang lebih baik, terutama untuk penggunaan jangka panjang. Dalam konteks ini, bahan-bahan alami yang telah digunakan secara tradisional dalam berbagai budaya untuk pengobatan penyakit inflamasi kini menarik perhatian sebagai sumber potensial pengobatan alternatif yang lebih aman dan efektif. Obat-obatan herbal telah menunjukkan potensi untuk penanganan artritis yang aman dan efektif (Kloppenburg dkk., 2019).

Bahan alam telah lama digunakan dalam pengobatan tradisional untuk mengatasi berbagai kondisi peradangan. Beberapa senyawa alami diketahui memiliki aktivitas antiinflamasi yang kuat, yang berpotensi sebagai agen antiosteoarthritis. Senyawa-senyawa ini bekerja melalui berbagai mekanisme, termasuk penghambatan enzim proinflamasi, pengurangan produksi sitokin inflamasi, dan peningkatan aktivitas antioksidan. Studi ilmiah yang lebih mendalam mengenai potensi bahan alam ini diperlukan untuk mengembangkan terapi antiosteoarthritis yang berbasis pada mekanisme antiinflamasi. Obat berbahan alam ini tidak hanya bertindak sebagai agen antiinflamasi, tetapi juga memiliki kemampuan antioksidan yang melindungi jaringan dari stres oksidatif, yang merupakan faktor tambahan dalam progresi osteoarthritis. Penggunaan obat berbasis alam juga dianggap lebih aman untuk penggunaan jangka panjang, karena rendahnya toksisitas dan risiko efek samping dibandingkan dengan NSAID konvensional. Dengan demikian, aktivitas antiinflamasi dari obat berbahan alam memiliki potensi besar sebagai alternatif terapi yang lebih aman dan efektif untuk mengelola osteoarthritis. Tujuan utama dari tinjauan ini adalah untuk pengembangan terapi osteoarthritis yang lebih ramah lingkungan dan kompatibel dengan fisiologi tubuh, sekaligus memperpanjang kualitas hidup pasien yang menderita penyakit kronis ini (Yu & Messier, 2020).

2. METODE

Metode dalam pembuatan artikel ini adalah metode berupa *literature review* dengan mengkompilasi serta merangkum data-data primer dari hasil pencarian berbagai artikel yang relevan dengan judul. Pencarian artikel dilakukan secara *online* melalui platform Science Direct dengan kata kunci *Herbal Remedies AND (Osteoarthritis OR Antiosteoarthritis) AND Anti Inflammation* dari tahun 2020-2024. Setelah pencarian, artikel yang ditemukan dikumpulkan dan dievaluasi berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditetapkan. Pencarian data diperoleh dari literatur internasional dan nasional yang *open access database* berbasis ilmiah. Kriteria inklusi melibatkan artikel yang menunjukkan hasil penelitian yang telah dilakukan untuk menguji kemampuan Aktivitas Antiosteoarthritis Obat Bahan Alam Melalui Aktivitas Antiinflamasi yang diterbitkan dalam waktu 5 tahun terakhir dan hanya artikel penelitian asli yang disertakan dalam analisis. Artikel berupa ulasan, laporan singkat, serta studi yang tidak berkaitan dengan topik utama dikecualikan dari analisis. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian ditinjau lebih lanjut dengan membaca abstrak dan metode penelitian secara

detail. Perangkat lunak Mendeley digunakan untuk manajemen pustaka yang dipilih Jurnal pendukung digunakan sebagai pendukung informasi tambahan yang relevan dengan topik utama yang ditemukan dalam jurnal referensi dalam *review* artikel ini.



Gambar 1. Data yang relevan di ekstraksi dari tiap artikel

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Tabel 1. Hasil Review Artikel Aktivitas Antiosteoarthritis Obat Bahan Alam Melalui Aktivitas Antiinflamasi

No	Sampel	Desain Penelitian	Temuan Utama	Sitasi
1	<i>Piper nigrum</i> (Buah) <i>Plumbago indica</i> (Akar) <i>Acorus calamus</i> (Rizoma) <i>Terminalia chebula</i> (Buah) <i>Myristica fragrans</i> (Biji)	<i>In Vivo</i>	Ekstrak alkohol dari campuran herbal kaya piperin (PHM-E) menunjukkan aktivitas anti-inflamasi yang signifikan dengan menghambat produksi <i>nitric oxide</i> (NO) dan prostaglandin E2 (PGE2) pada sel RAW 264.7.	Asasutjarit <i>et al.</i> , 2020

No	Sampel	Desain Penelitian	Temuan Utama	Sitasi
2.	<i>Cnidium monnieri</i> (fructus), <i>Magnolia officinalis</i> (cortex)	<i>In vitro</i>	Mengidentifikasi sejumlah ramuan herbal yang memiliki efek modulasi pada saluran TRPV1 dan KCNK.	Herbrechter <i>et al.</i> , 2020
3.	Ekstrak daun <i>Hedera helix</i> L.	<i>In vivo</i>	Gel <i>Hedera helix</i> sedikit lebih baik dalam beberapa variabel dibandingkan diklofenak, walaupun tidak signifikan secara statistik	Dehghan <i>et al.</i> , 2020
4.	<i>Momordica charantia</i> , <i>Persea americana</i>	<i>In vivo</i>	Ekstrak ini memiliki potensi besar untuk pengobatan kondisi inflamasi, termasuk osteoarthritis dan penyakit kardiovaskular.	Aggarwal <i>et al.</i> , 2021
5.	Guggulutiktaka ghrita (GTG)	<i>In Vivo</i>	Guggulutiktaka ghrita (GTG) menunjukkan efek yang signifikan dalam mengurangi kadar glukosa darah, lipid serum, dan peradangan pada tikus yang diinduksi obesitas.	Sheik <i>et al.</i> , 2022
6.	<i>Berberine</i> dari tanaman <i>barberry</i> Eropa, <i>goldenseal</i> , <i>goldthread</i> , dan <i>turmeric poho</i>	<i>In vitro dan In vivo</i>	Pengobatan dengan <i>berberine</i> secara signifikan mengurangi keparahan osteoarthritis dan nyeri yang terkait pada tikus tipe liar (<i>wild type</i>),	Wang <i>et al.</i> , 2022

No	Sampel	Desain Penelitian	Temuan Utama	Sitasi
			tetapi tidak pada tikus <i>knockout</i> AMPK α 1, menunjukkan bahwa efek chondroprotektif <i>berberine</i> bergantung pada aktivasi AMPK	
7.	Ekstrak dari <i>Quercus floribunda</i> .	<i>In Vitro dan In Vivo</i>	Ekstrak dari <i>Quercus floribunda</i> menunjukkan aktivitas anti-inflamasi yang kuat, dengan pengurangan edema yang signifikan dalam model edema yang diinduksi oleh <i>croton oil</i> (68.83%) dan <i>carrageenan</i> (72.32%) pada dosis yang sama	Ahmad <i>et al.</i> , 2023
8.	Ekstrak dari <i>Uncaria tomentosa</i>	<i>In vitro</i>	FDOFs (<i>Fast Dissolving Oral Films</i>) berbasis <i>Uncaria tomentosa</i> memiliki potensi besar sebagai alternatif obat yang lebih cepat dan efektif dalam pengobatan osteoarthritis	Sowjanya & Rao, 2023
9.	Emodin dari <i>Rhubarb</i> (<i>Rheum palmatum</i>)	<i>In Vivo</i>	Emodin menunjukkan sifat anti-inflamasi yang dapat mengurangi kerusakan pada jaringan kartilago, sehingga memberikan harapan untuk pengembangan strategi pengobatan yang lebih efektif untuk OP-OA	Wei <i>et al.</i> , 2024

No	Sampel	Desain Penelitian	Temuan Utama	Sitasi
10.	Daun dari <i>Ocimum Forskolei</i>	<i>In vivo</i>	Efek protektif asam ursolat dari daun <i>Ocimum forskolei</i> ini potensial digunakan dalam pengobatan penyakit degeneratif sendi seperti osteoarthritis, karena mampu mengurangi peradangan dan memperlambat kerusakan jaringan melalui mekanisme <i>molecular</i> tersebut.	Zahran <i>et al.</i> , 2024

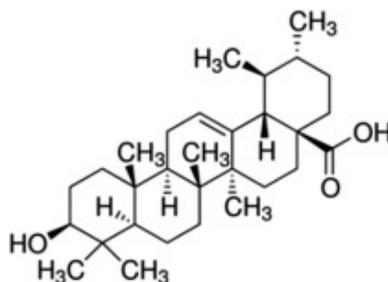
Aktivitas antiosteoarthritis pada obat bahan alam dapat dijelaskan melalui mekanisme antiinflamasi yang efektif dalam meredakan peradangan sendi yang terjadi pada osteoarthritis (OA). Salah satu bahan alam yang banyak digunakan dalam terapi OA adalah emodin dari *Rhubarb*, yang memiliki kemampuan untuk menghambat sitokin proinflamasi seperti Interleukin-1 β (IL-1 β) dan *Tumor Necrosis Factor- α* (TNF- α). Senyawa ini bekerja dengan menghambat degradasi matriks ekstraseluler yang disebabkan oleh matrix metalloproteinases (MMPs), enzim yang berperan dalam perusakan kolagen pada tulang rawan sendi. Kemampuan untuk meningkatkan mikroarsitektur tulang subkondral dan mendorong perbaikan tulang rawan pada tikus OP-OA. Menurut penelitian Wei *et al.*, 2024 dalam memverifikasi efek intervensi Emo pada tikus dalam model OP-OA membutuhkan beberapa langkah yang harus dikerjakan yaitu percobaan untuk memverifikasi efek intervensi Emo pada tikus dalam model OP-OA. Pertama, melakukan pemindaian mikro-CT pada sendi lutut tikus OP-OA, menguji efek intervensi Emo pada kerusakan tulang rawan pada tikus OP-OA mengevaluasi tingkat mediator pro-inflamasi IL-1 β dan TNF- α . Mengamati perubahan ekspresi gen-gen ini dalam BMSC model OP-OA setelah intervensi Emo untuk mengevaluasi diferensiasi BMSC terhadap kondrosit dan osteoblas. Hasil menunjukkan bahwa, penurunan kemampuan diferensiasi osteoblas dan kondrosit model BMSC yang diinduksi oleh paparan PNU-74654 dan LPS menunjukkan pembalikan parsial setelah intervensi Emo. Selain itu, bahan alam seperti ekstrak *Quercus floribunda* menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang signifikan. Ekstrak ini telah terbukti mampu mengurangi edema atau pembengkakan yang disebabkan oleh agen proinflamasi, seperti minyak croton dan *carrageenan*. Agen-agen proinflamasi ini sering digunakan dalam penelitian untuk menilai potensi antiinflamasi suatu senyawa karena mereka dapat menyebabkan peradangan yang mirip dengan kondisi peradangan pada manusia. Dengan mengurangi pembengkakan ini, ekstrak *Quercus floribunda* tidak hanya memperlambat proses kerusakan sendi, tetapi juga dapat berperan dalam pengelolaan penyakit peradangan kronis

seperti arthritis. Menurut penelitian Ahmad *et al.*, 2023 menunjukkan bahwa ekstrak ini memiliki potensi terapeutik yang dapat dimanfaatkan dalam pengobatan inflamasi.

Ekstrak campuran herbal kaya piperin (PHM-E) menunjukkan aktivitas anti-inflamasi sesuai dengan penelitian Asasutjarit *et al* (2020) dengan menghambat produksi NO dan PGE2 pada sel RAW 264.7, serta membantu mengubah sel dari fenotip M1 menjadi M2. Ketika PHM-E dimasukkan ke dalam *film-forming solution* (FFS), film tersebut menunjukkan perbedaan dalam sifat fisikokimia dibandingkan dengan film dasar, seperti kekuatan tarik yang lebih rendah, persentase perpanjangan putus yang lebih besar, dan kelengkungan yang lebih tinggi. Pelepasan PHM-E dari FFS mengikuti model kinetik orde nol. Uji toksisitas kulit menunjukkan bahwa baik FFS dasar maupun FFS PHM-E aman untuk penggunaan topikal. Uji iritasi mata menunjukkan bahwa PHM-E FFS hanya menyebabkan iritasi mata minimal jika tumpah atau terciprat. FFS PHM-E dapat mengurangi pembengkakan telinga tikus dengan efektivitas yang lebih tinggi dibandingkan dengan FFS dasar dan *fenilbutazon* dalam uji aktivitas anti-inflamasi. Oleh karena itu, FFS PHM-E dianggap sebagai produk anti-inflamasi dengan efektivitas sedang hingga tinggi dan memiliki potensi untuk digunakan dalam studi klinis lebih lanjut untuk mengevaluasi kemanjurannya dan keamanannya pada pasien. Pemberian berberin secara oral pada tikus yang mengalami osteoarthritis pasca-trauma melalui model *destabilization of the medial meniscus* (DMM) berhasil mengurangi keparahan osteoarthritis dan nyeri yang terkait, namun efek ini hanya terlihat pada tikus *wild type* (WT) dan tidak pada tikus knockout AMPK α 1 (KO) menurut penelitian Wang *et al.*, (2022). Aktivasi AMPK tampaknya merupakan mekanisme utama di balik efek terapeutik berberin, yang memediasi perbaikan pada homeostasis energi seluler dan fungsi mitokondria dalam kartilago. Selain itu, peningkatan ekspresi SIRT1 dan SIRT3 menunjukkan bahwa berberin dapat melindungi kartilago dari degradasi dengan memperbaiki kapasitas biogenesis mitokondria dan mengurangi stres oksidatif.

Menurut penelitian Dehghan *et al.*, (2020) asam ursolat (UA), sebuah triterpenoid yang terdapat dalam banyak tumbuhan termasuk *Ocimum forskolei*, telah dikenal karena sifat anti-inflamasinya. Dalam konteks osteoarthritis, peradangan kronis memainkan peran kunci dalam mempercepat degradasi kartilago dan kerusakan jaringan sendi. Peradangan ini dimediasi oleh berbagai sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 yang mengaktifkan jalur sinyal NF- κ B. Aktivasi NF- κ B kemudian meningkatkan ekspresi enzim pengurai matriks seperti MMP-9, yang berkontribusi terhadap degradasi matriks ekstraseluler dan memperburuk kondisi osteoarthritis. Gel *Hedera helix L.* dapat menjadi alternatif alami dengan efikasi yang hampir sama dengan diklofenak sesuai dengan penelitian Dehghan *et al.*, (2020). Gel ini mampu menurunkan nyeri, kekakuan pagi, dan kekakuan siang hari, serta meningkatkan fungsi fisik pasien osteoarthritis. Walaupun penurunan nyeri lebih tinggi pada kelompok yang menggunakan gel *Hedera helix*, perbedaannya dengan diklofenak tidak signifikan secara statistik. Hasil ini mendukung penggunaan obat-obatan herbal dalam pengelolaan kondisi kronis seperti osteoarthritis, terutama bagi pasien yang tidak dapat menggunakan NSAID karena kontraindikasi atau efek samping. Asam ursolat menunjukkan potensi besar sebagai agen protektif dan anti-inflamasi yang dapat memperlambat progresi osteoarthritis sesuai dengan penelitian Zahran *et al.* (2024). Pendekatan farmakologi jaringan yang digunakan dalam penelitian ini memberikan wawasan mendalam tentang interaksi senyawa alami dengan jalur

molekuler dalam tubuh, membuka jalan bagi pengembangan terapi baru yang lebih efektif dan dengan efek samping yang minimal.



Gambar 2. Struktur kimia asam ursolat (Ikeda, 2018).

Obat berbahan alam ini tidak hanya bertindak sebagai agen antiinflamasi, tetapi juga memiliki kemampuan antioksidan yang melindungi jaringan dari stres oksidatif, yang merupakan faktor tambahan dalam progresi osteoarthritis. Penggunaan obat berbasis alam juga dianggap lebih aman untuk penggunaan jangka panjang, karena rendahnya toksisitas dan risiko efek samping dibandingkan dengan NSAID konvensional. Aktivitas antiinflamasi dari obat berbahan alam menawarkan potensi besar sebagai alternatif terapi yang lebih aman dan efektif untuk mengelola osteoarthritis. Pendekatan berbasis alam ini membuka peluang untuk pengembangan terapi osteoarthritis yang lebih ramah lingkungan dan kompatibel dengan fisiologi tubuh, sekaligus memperpanjang kualitas hidup pasien yang menderita penyakit kronis ini. Keunggulan lain dari obat berbahan alam adalah profil keamanannya yang lebih baik dibandingkan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) yang sering digunakan dalam pengobatan osteoarthritis. NSAID, meskipun efektif dalam mengurangi nyeri, sering kali dikaitkan dengan efek samping jangka panjang, seperti masalah lambung, kerusakan ginjal, dan peningkatan risiko kardiovaskular. Obat berbahan alam, di sisi lain, umumnya memiliki toksisitas yang rendah dan tidak menimbulkan efek samping yang serius, membuatnya lebih aman untuk penggunaan jangka panjang, terutama bagi pasien yang membutuhkan pengobatan kronis. Pendekatan ini tidak hanya menawarkan manfaat kesehatan, tetapi juga memberikan solusi yang ramah lingkungan karena sumber-sumber bahan alam dapat diperoleh dari tumbuhan yang terbarukan. Pengembangan terapi berbasis bahan alam juga sejalan dengan tren medis modern yang menekankan pendekatan yang holistik dan selaras dengan fisiologi tubuh. Obat-obatan alami sering kali lebih kompatibel dengan sistem biologis manusia, yang berarti risiko reaksi alergi dan interaksi obat dapat diminimalisir (Altman& Barthel, 2020)

4. KESIMPULAN

Penggunaan obat berbahan alam sebagai terapi antiosteoarthritis melalui mekanisme antiinflamasi terbukti efektif dalam meredakan gejala osteoarthritis, seperti nyeri, peradangan, dan kerusakan tulang rawan. Efektivitas bahan-bahan alam ini, ditambah dengan profil keamanan yang lebih baik dibandingkan obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID), menjadikannya alternatif yang lebih aman untuk penggunaan jangka panjang dalam manajemen osteoarthritis. Berdasarkan hasil *review* yang dilakukan, beberapa tanaman herbal yang menunjukkan potensi sebagai terapi antiosteoarthritis melalui aktivitas antiinflamasi meliputi *Quercus floribunda* Lindl. Ex A. Camus, *Rebusan ErXian*, daun *Ocimum*, dan anggota dari *family Berberidaceae*. Tanaman-tanaman ini diketahui mengandung senyawa aktif yang

memiliki sifat antiinflamasi. Senyawa yang lebih berkhasiat dan diidentifikasi memiliki potensi dalam mengatasi osteoarthritis melalui mekanisme antiinflamasi yaitu *Piperin* yang ditemukan dalam *Piper nigrum*, *Emodin* yang diperoleh dari *Rhubarb*, *Asam Ursolat* yang dikenal dari daun *Ocimum forskolei*. Senyawa-senyawa ini menunjukkan aktivitas yang signifikan dalam meredakan gejala osteoarthritis dan dapat menjadi kandidat utama dalam pengembangan terapi herbal untuk penyakit ini. Implikasi dari penelitian ini adalah bahwa obat berbahan alam dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai terapi yang ramah lingkungan, aman, dan kompatibel dengan fisiologi tubuh, serta dapat meningkatkan kualitas hidup pasien osteoarthritis.

SARAN

Berdasarkan tinjauan literatur, uji klinis berskala besar yang lebih mendalam untuk menilai efektivitas jangka panjang, serta penyelidikan lebih lanjut mengenai interaksi bahan alami dengan obat konvensional untuk memastikan keamanan terapi kombinasi. Langkah ini penting untuk memperkuat bukti ilmiah dan membuka jalan bagi integrasi obat berbahan alam dalam praktik medis modern. Penting juga memastikan keamanan dan kelayakan sistem ini pada manusia sehingga bisa diterapkan lebih luas di industri farmasi sebagai *drug delivery system*.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan moral dan intelektual selama proses penulisan artikel. Kami juga menghargai bantuan, motivasi, dan masukan berharga dari rekan-rekan dan keluarga dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Aggarwal, A., Verma, S., Ghai, R., & Nagarajan, K. (2021). Potential of fruits and vegetables to treat inflammatory conditions. *Materials Today: Proceedings*, 47, 127-134.
- Ahmad, F. M., Zafar, A., Ahmed, M., Akhtar, N., Hasan, M. M. U., Abdel-Maksoude, M. A., & Auffy, M. (2023). *Quercus floribunda* Lindl. Ex A. Camus; a tremendous remedy against inflammation and associated symptoms. *Fitoterapia*, 170, 105628.
- Altman, R. D., & Barthel, H. R. (2020). Management of osteoarthritis: update of new pharmacological options for clinicians. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 12, 1-10.
- Asasutjarit, R., Sookdee, P., Veeranondha, S., Fuongfuchat, A., & Itharat, A. (2020). Application of film-forming solution as a transdermal delivery system of piperine-rich herbal mixture extract for anti-inflammation. *Heliyon*, 6(6).
- Dehghan, M., Saffari, M., Rafieian-kopaei, M., Ahmadi, A., & Lorigooini, Z. (2020). Comparison of the effect of topical *Hedera helix* L. extract gel to diclofenac gel in the treatment of knee osteoarthritis. *Journal of Herbal Medicine*, 22, 100350.
- Herbrechter, R., Beltrán, L. R., Ziemba, P. M., Titt, S., Lashuk, K., Gottemeyer, A., ... & Gisselmann, G. (2020). Effect of 158 herbal remedies on human TRPV1 and the two-pore domain potassium channels KCNK2, 3 and 9. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 10(5), 446-453.

- Ikeda, Y., Murakami, A., & Ohigashi, H. (2018). Ursolic acid: An anti-tumorigenic triterpenoid, inhibits reactive oxygen species generation in polymorphonuclear leukocytes. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 72(3): 578-585.
- Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, dkk. 2019. Pembaruan rekomendasi EULAR tahun 2018 untuk penanganan osteoarthritis tangan. *Ann Rheum Dis*. 78 :16–24.
- Li, J., Wang, Y., Chen, D., & Liu-Bryan, R. (2022). Oral administration of berberine limits post-traumatic osteoarthritis development and associated pain via AMP-activated protein kinase (AMPK) in mice. *Osteoarthritis and cartilage*, 30(1), 160-171.
- Sheik, S. M., Bakthavatchalam, P., Shenoy, R. P., Hadapad, B. S., Nayak, D., Biswas, M., & Suryakanth, V. B. (2022). Anti-hyperglycemic, anti-hyperlipidemic, and anti-inflammatory effect of the drug Guggulutiktaka ghrita on high-fat diet-induced obese rats. *Journal of Ayurveda and Integrative Medicine*, 13(3), 100583.
- Sowjanya, J. N., & Rao, P. R. (2023). Development, optimization, and invitro evaluation of novel fast dissolving oral films (FDOF's) of Uncaria tomentosa extract to treat osteoarthritis. *Heliyon*, 9(3).
- Wei, Y., Kang, J., Ma, Z., Liao, T., Wu, P., Wang, P., & Huang, Z. (2024). Protective effects of emodin on subchondral bone and articular cartilage in osteoporotic osteoarthritis rats: A preclinical study. *Experimental Gerontology*, 190, 112413.
- Yu, S. P., Hunter, D. J., & Messier, S. P. (2020). Pharmacological therapies for osteoarthritis: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 396(10264), 680-692.
- Zahran, E. M., Mohamad, S. A., Elsayed, M. M., Hisham, M., Maher, S. A., Abdelmohsen, U. R., & Kamel, M. S. (2024). Ursolic acid inhibits NF-κB signaling and attenuates MMP-9/TIMP-1 in progressive osteoarthritis: a network pharmacology-based analysis. *RSC advances*, 14(26), 18296-18310.