

REVIEW ARTIKEL: POTENSI FITOTERAPI DARI TANAMAN HERBAL DALAM PENANGANAN RHEUMATOID ARTHRITIS

Ismaya Nurhayati, Sintia Putri Maulani, Meira H. Lathifah, Hesti Riasari*

Program studi Sarjana Farmasi, Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia, Bandung, Jawa Barat, Indonesia

*Penulis Korespondensi: hestiriasari@stfi.ac.id

Abstrak

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan penyakit autoimun kronis yang ditandai dengan peradangan pada sendi, menyebabkan kerusakan progresif dan menurunnya kualitas hidup pasien. Terapi konvensional seperti NSAID dan DMARDs memang efektif, namun penggunaannya dalam jangka panjang berisiko menimbulkan efek samping serius dan biaya yang tinggi. Oleh karena itu, dibutuhkan alternatif terapi yang lebih aman dan terjangkau, salah satunya melalui pemanfaatan tanaman obat. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji potensi tanaman herbal sebagai terapi tambahan atau alternatif pada rheumatoid arthritis. Metode yang digunakan adalah studi literatur dengan menelusuri dan menganalisis 31 jurnal ilmiah yang diperoleh dari basis data akademik seperti Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, dan MDPI. Artikel yang dianalisis dipilih berdasarkan kriteria tertentu dan memuat informasi tentang kandungan senyawa aktif, aktivitas farmakologis, serta mekanisme kerja tanaman terhadap proses peradangan RA. Hasil kajian menunjukkan bahwa berbagai tanaman herbal seperti *Zingiber officinale*, *Curcuma longa*, *Boswellia serrata*, dan *Nigella sativa* memiliki aktivitas antiinflamasi dan imunomodulator yang signifikan. Senyawa aktif dalam tanaman tersebut bekerja dengan menghambat jalur inflamasi dan menurunkan produksi sitokin proinflamasi. Simpulan, tanaman obat memiliki potensi besar untuk digunakan sebagai terapi tambahan dalam penanganan rheumatoid arthritis. Namun, diperlukan penelitian lanjutan, terutama uji klinis, untuk memastikan keamanan dan efektivitas jangka panjang dari penggunaannya

Kata kunci : Rheumatoid arthritis, fitoterapi, tanaman herbal, efek farmakologis, imunomodulator

Abstract

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease characterized by inflammation of the joints, resulting in progressive damage and a decreased quality of life for patients. Conventional therapies such as NSAIDs and DMARDs are indeed effective, but their long-term use carries the risk of serious side effects and high costs. Therefore, safer and more affordable alternative therapies are needed, one of which is through the use of medicinal plants. This study aims to examine the potential of herbal plants as an additional or alternative therapy for rheumatoid arthritis. The method employed is a literature study, involving the search and analysis of 31 scientific journals retrieved from academic databases, including Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, and MDPI. The articles analyzed were selected based on certain criteria and contained information about the content of active compounds, pharmacological activity, and the mechanism of action of plants on the RA inflammation process. The results of the study showed that various herbal plants such as *Zingiber officinale*, *Curcuma longa*, *Boswellia serrata*, and *Nigella sativa* have significant anti-inflammatory and immunomodulatory activities. The active compounds in these plants work by inhibiting the inflammatory pathway and reducing the production of pro-inflammatory cytokines. In conclusion, medicinal plants have great potential to be used as additional therapy in the treatment of rheumatoid arthritis. However, further research is needed, especially clinical trials, to ensure the long-term safety and effectiveness of their use.

Keywords: Rheumatoid arthritis, phytotherapy, herbal plants, pharmacological effects, immunomodulators

PENDAHULUAN

Rheumatoid arthritis (RA) merupakan salah satu penyakit autoimun kronis yang menyerang jaringan sinovial pada sendi. Kondisi ini dapat

menyebabkan kerusakan struktural sendi, disabilitas fungsional, serta penurunan kualitas hidup penderitanya secara signifikan. RA ditandai oleh peradangan sistemik yang berlangsung lama,

disertai nyeri sendi, kekakuan, serta kerusakan progresif pada kartilago dan tulang (Radu dan Bungau, 2021). Secara global, prevalensi RA diperkirakan mencapai 0,5–1% populasi, dengan insidensi lebih tinggi pada perempuan usia 40 hingga 60 tahun (Zhao et al., 2021).

Hingga saat ini, penatalaksanaan RA sebagian besar mengandalkan obat antirematik pemodifikasi penyakit atau *disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs)*, baik dari golongan sintetik konvensional maupun biologis. Meskipun terbukti mampu memperlambat progresivitas penyakit, terapi ini tidak lepas dari berbagai keterbatasan, antara lain risiko efek samping jangka panjang seperti gangguan fungsi hati dan imunitas, serta biaya pengobatan yang relatif mahal (Joshi et al., 2022; Kciuk et al., 2024). Hal ini menunjukkan pentingnya pengembangan terapi tambahan atau alternatif yang lebih aman dan ekonomis, terutama bagi populasi dengan akses terbatas terhadap pengobatan modern.

Dalam beberapa tahun terakhir, perhatian ilmuwan mulai tertuju pada pemanfaatan senyawa alami dari tumbuhan sebagai alternatif atau pelengkap terapi RA. Berbagai senyawa aktif seperti flavonoid, polifenol, alkaloid, dan terpenoid telah dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi, antioksidan, serta imunomodulator yang sesuai dengan mekanisme dasar patofisiologi RA (Liu et al., 2022; Sivasakthi et al., 2021). Misalnya, *resveratrol* diketahui mampu menurunkan produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 melalui aktivasi jalur SIRT1 dan penghambatan *nuclear factor-kappa B (NF- κ B)*, sementara kurkumin dapat menghambat ekspresi IL-1 β dan menurunkan

aktivitas osteoklas yang berperan dalam erosi tulang (Peng et al., 2025; Zhao et al., 2021).

Berdasarkan temuan-temuan tersebut, senyawa bioaktif dari tumbuhan menunjukkan potensi yang menjanjikan sebagai bagian dari strategi terapi RA. Akan tetapi, masih dibutuhkan kajian mendalam terkait mekanisme kerja spesifik, profil keamanan jangka panjang, serta efektivitas klinisnya. Oleh karena itu, ulasan ini disusun untuk meninjau berbagai senyawa tumbuhan yang memiliki potensi farmakologis terhadap RA, sekaligus menjelaskan mekanisme kerja yang mendasarinya sebagai dasar pengembangan terapi berbasis alam.

METODE PENELITIAN



Gambar 1. Proses Penelitian *Literature Review*

Penelitian ini menggunakan metode studi literatur (*literature review*) dengan menganalisis jurnal-jurnal ilmiah yang membahas potensi tanaman herbal dalam terapi rheumatoid arthritis (RA). Penelusuran jurnal dilakukan secara daring menggunakan basis data akademik terpercaya seperti Google Scholar, PubMed, MDPI, ScienceDirect, dan SpringerLink. Analisis dilakukan terhadap 31 jurnal ilmiah yang terpilih berdasarkan kriteria tertentu, kemudian dikaji isinya secara sistematis untuk melihat senyawa aktif, aktivitas farmakologis, dan mekanisme kerja

tanaman herbal yang digunakan dalam pengelolaan RA. Kajian review artikel ini bersifat deskriptif kualitatif, tanpa melibatkan data primer atau eksperimen laboratorium.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah 31 jurnal ilmiah yang membahas penggunaan tanaman herbal dalam pengelolaan rheumatoid arthritis. Seluruh jurnal diperoleh melalui pencarian daring pada berbagai basis data akademik seperti Google Scholar, PubMed, ScienceDirect, dan MDPI. Pemilihan jurnal dilakukan berdasarkan kriteria inklusi, yaitu jurnal yang diterbitkan dalam 10 tahun terakhir (2015–2025), tersedia dalam *full text*, serta memiliki topik yang sesuai dengan fokus kajian, yaitu tanaman herbal yang memiliki aktivitas antiinflamasi dan imunomodulator terhadap rheumatoid arthritis. Sementara itu, kriteria eksklusi meliputi jurnal yang tidak relevan dengan topik, tidak tersedia secara lengkap, atau tidak membahas efek tanaman herbal terhadap mekanisme kerja RA. Jurnal-jurnal terpilih inilah yang menjadi dasar analisis dan pembahasan dalam penelitian ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Patofisiologi RA

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun sistemik kronik yang menyerang terutama sendi-sendi sinovial dan ditandai oleh inflamasi persisten, hiperplasia sinovial, erosi tulang, dan kerusakan kartilago, serta disertai manifestasi ekstra artikular seperti gangguan paru, kardiovaskular, dan kulit. RA menyerang sekitar 0,5-1% populasi global dan lebih sering terjadi pada wanita dibanding pria, dengan rasio sekitar 3:1 (Guo et al., 2018). Patogenesis RA sangat kompleks dan melibatkan

predisposisi genetik, faktor lingkungan, disregulasi sistem imun adaptif dan bawaan, serta perubahan molekuler dan seluler yang memfasilitasi inflamasi kronik dan destruksi jaringan sendi (McInnes & Schett, 2011).

Faktor Genetik

Predisposisi genetik memainkan peran penting dalam RA. Alel HLA-DRB1 yang mengandung motif *shared epitope* seperti QKRAA, QRRAA, dan RRRAA meningkatkan risiko RA, khususnya RA seropositif (McInnes & Schett, 2011). Genetik lainnya yang terlibat termasuk PTPN22, TRAF1/C5, STAT4, dan CTLA4, yang berkaitan dengan regulasi imun dan aktivasi sel T (Gao et al., 2024). Enzim PADI4, yang dikodekan oleh gen PADI4, juga berperan penting karena berfungsi dalam proses sitrulinasi protein, yang merupakan target utama dari autoantibodi ACPA.

Faktor Lingkungan

Faktor lingkungan seperti merokok merupakan pemicu yang kuat, terutama pada individu dengan predisposisi genetik HLA-DRB1. Merokok merangsang produksi enzim PAD yang mengkatalisis perubahan arginin menjadi sitrulin pada protein, menghasilkan neoantigen yang dapat dikenali oleh sistem imun (Radu & Bungau, 2021). Selain itu, infeksi bakteri seperti *Porphyromonas gingivalis*, yang memiliki enzim PAD, juga terlibat dalam patogenesis RA melalui mimikri molekuler (McInnes & Schett, 2011).

Autoantibodi dan Kehilangan Toleransi Imun

RA ditandai oleh munculnya autoantibodi seperti rheumatoid factor (RF) dan *anti-citrullinated*

protein antibody (ACPA). ACPA dapat ditemukan bertahun-tahun sebelum gejala klinis muncul dan merupakan prediktor kuat terhadap progresivitas RA (Guo et al., 2018). Kehadiran ACPA menunjukkan gangguan toleransi imun terhadap antigen tubuh sendiri, terutama protein yang mengalami sitrulinasi seperti fibrinogen, vimentin, dan enolase (Trivedi, n.d.).

Peran Sel Imun

Sel T CD4+ memegang peran sentral, terutama subtype Th1 dan Th17. Th17 menghasilkan IL-17, yang memicu sel target seperti FLS dan makrofag untuk menghasilkan sitokin proinflamasi TNF- α , IL-6, dan IL-1 β (Trivedi, n.d.). Disfungsi sel T regulator (*Tregs*) yang seharusnya menjaga toleransi juga ditemukan dalam RA. Sel B juga memainkan peran penting dengan memproduksi ACPA dan RF serta mempresentasikan antigen ke sel T (Gao et al., 2024).

Fibroblast-like Synoviocytes (FLS)

FLS merupakan komponen utama dari sinovium yang mengalami aktivasi dan transformasi fenotip menjadi agresif, mirip sel tumor. Sel ini memproduksi enzim proteolitik seperti *matrix metalloproteinase* (MMPs) dan *cytokine* proinflamasi, serta RANKL yang berperan dalam aktivasi osteoklas dan resorpsi tulang (Guo et al., 2018). FLS juga terlibat dalam perpetuasi inflamasi melalui interaksi dengan sel imun dan produksi mediator inflamasi.

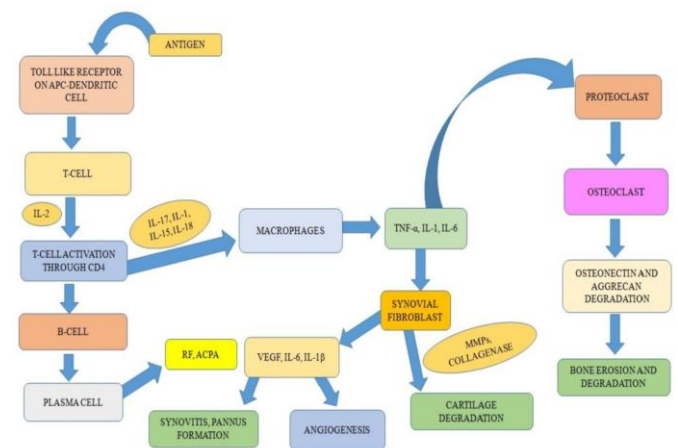
Jalur Molekuler dan Epigenetik

Berbagai jalur pensinyalan terlibat, seperti NF- κ B, JAK-STAT, dan MAPK, yang berkontribusi

dalam ekspresi gen-gen inflamasi. Modifikasi epigenetik seperti metilasi DNA, asetilasi histon, dan regulasi microRNA juga mempengaruhi ekspresi gen inflamasi. Jalur metabolik dan hipoksia melalui HIF-1 α juga memperkuat inflamasi dan angiogenesis di jaringan sinovial (Gao et al., 2024).

Manifestasi Sistemik

RA mempengaruhi organ lain selain sendi. Sitokin seperti IL-6 dan TNF- α dapat menyebabkan gangguan metabolik, anemia inflamasi, dan peningkatan risiko aterosklerosis. Hipoksia di jaringan sinovial merangsang angiogenesis dan memperparah inflamasi (Trivedi, n.d.)

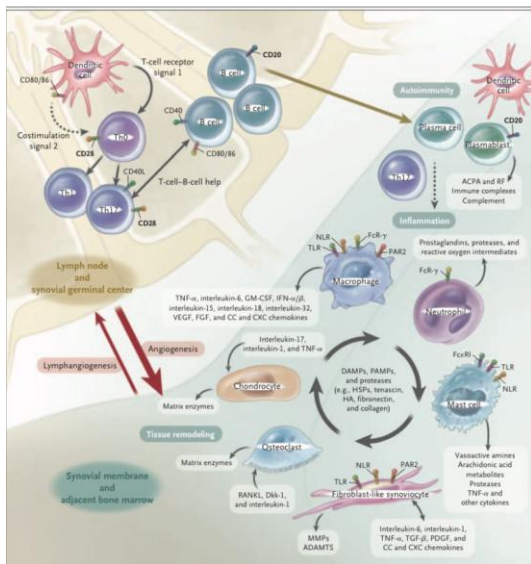


Gambar 2. Patofisiologi Rheumatoid Arthritis. (Kaur et al., 2024)

Mekanisme Rheumatoid Arthritis

Mekanisme patogenetik rheumatoid arthritis (RA) melibatkan interaksi kompleks antara sistem imun adaptif dan bawaan yang menyebabkan peradangan kronis pada sendi. Proses ini dimulai dari aktivasi sel T oleh sel dendritik di kelenjar getah bening melalui interaksi antara molekul kostimulatorik seperti CD80/86 dan CD28. Sel T yang teraktivasi akan memberikan sinyal bantu kepada sel B melalui jalur CD40–CD40L, yang kemudian mendorong diferensiasi sel B menjadi plasmablas dan plasma sel. Sel-sel ini menghasilkan

autoantibodi, terutama *anti-citrullinated protein antibody* (ACPA) dan *rheumatoid factor* (RF), yang membentuk kompleks imun dan mengaktifkan sistem komplemen (Gao et al., 2024; McInnes & Schett, 2011).



Gambar 3. Mekanisme molekuler rheumatoid (McInnes and Schett, 2011)

Kompleks imun yang terbentuk, bersama dengan pelepasan sitokin oleh sel T seperti TNF- α , IL-6, dan IL-17, menginduksi respon inflamasi yang lebih luas. Sel-sel imun lain seperti makrofag, neutrofil, dan mast cell juga ikut berperan. Makrofag yang teraktivasi melepaskan berbagai mediator inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , IL-6, GM-CSF, dan berbagai kemokin yang merekrut lebih banyak sel imun ke lokasi peradangan. Neutrofil berkontribusi melalui pelepasan protease, prostaglandin, dan spesies oksigen reaktif yang merusak jaringan sinovial. Mast cell juga berperan melalui pelepasan histamin dan mediator inflamasi lainnya (Guo et al., 2018; Kaur et al., 2024).

Selain itu, *fibroblast-like synoviocytes* (FLS) mengalami perubahan fenotip menjadi agresif dan invasif, serta memproduksi enzim perusak jaringan seperti *matrix metalloproteinases* (MMPs) dan

ADAMTS. FLS juga melepaskan sitokin seperti TNF- α , IL-1, dan TGF- β yang memperkuat peradangan lokal. Proses inflamasi kronis ini merangsang diferensiasi osteoklas melalui jalur RANK–RANKL dan Dkk-1, yang akhirnya menyebabkan erosi tulang. Kondrosit yang teraktivasi oleh IL-17 dan TNF- α juga memproduksi enzim perusak matriks tulang rawan (Gao et al., 2024; Han et al., 2024; Liu et al., 2022).

Peradangan yang berkelanjutan ini didukung oleh proses angiogenesis dan limfangiogenesis yang terjadi di jaringan sinovial. Pembentukan pembuluh darah baru ini bertujuan untuk memasok nutrisi bagi jaringan yang meradang, namun justru memperkuat dan mempertahankan inflamasi. Secara keseluruhan, proses ini membentuk lingkaran umpan balik yang mempertahankan kondisi inflamasi dan menyebabkan kerusakan sendi progresif yang khas pada RA (Gandhi et al., 2021; McInnes and Schett, 2011).

Terapi Umum Rheumatoid Arthritis

Pendekatan terapeutik untuk arthritis reumatoid saat ini telah berkembang menuju integrasi antara pengobatan konvensional dan alternatif. Dalam praktik klinis, pengelolaan RA umumnya mengandalkan kombinasi antara agen farmakologis sintetik maupun biologis serta, pada kasus tertentu, intervensi pembedahan. Beberapa golongan obat yang banyak digunakan meliputi glukokortikoid, antiinflamasi non-steroid (NSAID), dan *disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs), baik yang bersifat konvensional seperti metotreksat dan penghambat *Janus kinase* (JAK), maupun yang berasal dari agen biologis seperti

inhibitor TNF- α , IL-1, IL-6, serta agen penekan limfosit B (Kaur et al., 2024).

Tujuan utama pemberian terapi ini adalah untuk menekan respons inflamasi, meredakan nyeri sendi, dan memperlambat kerusakan struktural pada sendi. NSAID bekerja melalui mekanisme inhibisi enzim siklooksigenase (COX-1 dan COX-2), yang berperan dalam produksi prostaglandin proinflamasi seperti PGE2 senyawa yang diketahui memperparah peradangan sinovial dan degradasi tulang rawan. Sementara itu, glukokortikoid dimanfaatkan karena efek anti inflamasinya yang kuat, meskipun pemakaiannya jangka panjang memerlukan pengawasan ketat karena risiko efek samping sistemik yang signifikan (Bashir et al., 2024; Gao et al., 2024; McInnes & Schett, 2011).

Di antara DMARDs, metotreksat masih menjadi pilihan utama sebagai terapi lini pertama. Namun, pada pasien yang menunjukkan resistensi atau tidak merespons terapi awal, penggunaan agen biologis seperti adalimumab atau infliximab menjadi alternatif. Obat-obatan ini bekerja dengan cara menargetkan jalur sitokin tertentu atau komponen imun yang terlibat dalam proses autoimun RA. Kendati demikian, terapi ini bukan tanpa resiko karena dapat menimbulkan efek samping serius seperti gangguan imunitas, nefropati, hipertensi, dan kelainan saluran cerna (Gao et al., 2024; Kciuk et al., 2024; Radu & Bungau, 2021).

Menariknya, tren penggunaan pengobatan berbasis tanaman obat menunjukkan peningkatan dalam beberapa tahun terakhir. Fitokonstituen seperti sinomenin, quercetin, dan epigallocatechin yang diekstrak dari berbagai tanaman obat, dilaporkan memiliki aktivitas antiinflamasi dan imunomodulator yang potensial. Selain itu, metode

komplementer seperti fisioterapi, akupunktur, yoga, dan terapi pijat menjadi pilihan bagi sebagian pasien untuk mendukung pemulihan fungsi sendi dan kualitas hidup secara umum. Pendekatan holistik seperti ini dinilai lebih aman dalam jangka panjang dan sering kali digunakan sebagai pelengkap terapi utama (Gandhi et al., 2021; Liu et al., 2022; Wang et al., 2021).

Tanaman Herbal yang Digunakan dalam Pengobatan Rheumatoid Arthritis

Jahe (*Zingiber officinale*)

Zingiber officinale, atau yang lebih dikenal sebagai jahe, merupakan tanaman herbal dari famili *Zingiberaceae* yang secara tradisional digunakan dalam berbagai pengobatan, termasuk penyakit sendi seperti rheumatoid arthritis (RA). Komponen aktif utama dari jahe adalah senyawa fenolik seperti 6-gingerol, yang dalam kondisi pengeringan atau pemanasan dapat berubah menjadi 6-shogaol, serta senyawa lain seperti zingerone dan paradol yang juga berkontribusi terhadap aktivitas biologis tanaman ini (Al-Nahain et al., 2014; Szymczak et al., 2024). Selain itu, jahe mengandung senyawa volatil seperti α -zingiberene, β -sesquiphellandrene, dan borneol, serta vitamin (A, C, E), dan mineral yang memperkaya sifat terapeutiknya (Al-Nahain et al., 2014).

Dari sisi efek farmakologinya, jahe menunjukkan aktivitas antiinflamasi, antioksidan, analgesik, dan imunomodulator, yang sangat relevan dalam konteks RA yang ditandai oleh peradangan kronis pada sinovium dan kerusakan tulang rawan. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa senyawa aktif jahe dapat menghambat produksi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6,

serta menekan aktivitas enzim inflamasi seperti COX-2 dan 5-LOX (Murugesan et al., 2020; Szymczak et al., 2024). Selain itu, 6-shogaol dilaporkan mampu menghambat jalur pensinyalan PI3K/AKT/NF- κ B dan menurunkan ekspresi MMP-9 dan MMP-13, sehingga menghambat kerusakan jaringan sendi (Szymczak et al., 2024).

Jahe juga menunjukkan potensi sinergis dengan terapi konvensional. Sebuah studi klinis menyebutkan bahwa kombinasi jahe dengan obat standar seperti ibuprofen atau *methotrexate* dapat memberikan efek setara dengan kortikosteroid (betametason) dalam menekan ekspresi IL-6 dan TNF- α pada sel sinovial pasien RA (Szymczak et al., 2024). Selain itu, senyawa kombinasi dari *Z. officinale* dan *Alpinia galanga* dilaporkan memiliki efek yang lebih kuat dalam menurunkan produksi MCP-1 dan IP-10 dibandingkan jika digunakan secara terpisah (Szymczak et al., 2024).

Untuk pengujian farmakologisnya, dari beberapa jurnal berbagai metode telah diterapkan baik *in vitro* maupun *in silico*. Dalam studi oleh Murugesan (2020), ekstrak metanol jahe (ZOME) menunjukkan aktivitas penghambatan yang tinggi terhadap radikal bebas melalui uji DPPH, ABTS, dan *nitric oxide*, serta uji stabilisasi membran eritrosit, inhibisi denaturasi protein, dan aktivitas antiproteinase. Selain itu, uji *docking* molekuler menunjukkan bahwa senyawa 8-gingerol memiliki afinitas pengikatan yang baik terhadap target RA seperti TNF- α , COX-2, IL-1 β , dan MMP-9, mendukung klaim aktivitas anti-rematik dari senyawa ini (Murugesan et al., 2020).

Jintan Hitam (*Nigella Sativa*)

Nigella sativa atau jintan hitam merupakan tanaman obat yang sudah sejak lama digunakan dalam pengobatan tradisional berbagai penyakit, termasuk gangguan peradangan seperti rheumatoid arthritis (RA). Salah satu komponen aktif utama dari tanaman ini adalah thymoquinone (TQ), yang diketahui memiliki aktivitas biologis seperti antiinflamasi, antioksidan, dan imunomodulator. Tidak hanya TQ, biji *Nigella sativa* juga mengandung senyawa bioaktif lain seperti thymohydroquinone, dithymoquinone, carvacrol, p-cymene, serta saponin (α -hederin), yang semuanya berperan dalam mendukung manfaat terapeutik tanaman ini (Zielińska et al., 2021).

Secara umum, *Nigella sativa* memiliki efek farmakologis yang cukup luas, terutama dalam menekan peradangan dan stres oksidatif yang berperan dalam proses patologi RA. Senyawa TQ diketahui mampu menghambat aktivitas enzim seperti cyclooxygenase (COX) dan 5-lipoxygenase (5-LOX), serta menurunkan produksi radikal bebas melalui peningkatan aktivitas enzim antioksidan seperti glutathione peroxidase dan catalase. Selain itu, TQ juga menekan aktivasi jalur pensinyalan NF- κ B dan STAT3, yang menjadi pusat dalam regulasi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6, yang semuanya sering ditemukan dalam jumlah tinggi pada pasien RA (Zielińska et al., 2021).

Studi klinis yang dilakukan oleh Lateef dan Dizaye (2022) menunjukkan bahwa pemberian kapsul minyak *Nigella sativa* sebanyak 1000 mg per hari selama delapan minggu pada pasien RA memberikan hasil yang cukup menjanjikan. Para pasien yang menerima suplemen ini mengalami penurunan skor DAS28, jumlah sendi yang nyeri dan bengkak, serta skala nyeri (VAS). Selain itu,

kadar TNF- α dalam serum menurun secara signifikan, sementara peningkatan kadar IL-10 tidak signifikan, namun tetap menunjukkan adanya pergeseran ke arah efek antiinflamasi (Shamil Nasih Lateef & Kawa Fariq Dizaye, 2022).

Meskipun penelitian ini tidak secara langsung meneliti kombinasi *Nigella sativa* dengan obat anti-reumatik lain, semua pasien tetap menggunakan terapi konvensional seperti DMARDs selama masa studi. Hal ini menunjukkan bahwa suplemen minyak *Nigella sativa* dapat digunakan sebagai terapi pendamping (adjuvan) yang aman karena tidak menunjukkan interaksi negatif dengan obat utama, serta tidak menyebabkan gangguan pada fungsi hati dan ginjal berdasarkan hasil laboratorium (Shamil Nasih Lateef & Kawa Fariq Dizaye, 2022).

Dalam hal pengujian dan standarisasi, *Nigella sativa* telah dievaluasi menggunakan berbagai metode ekstraksi dan analisis kandungan. Di antaranya adalah metode Soxhlet *extraction* dan *supercritical CO₂ extraction*, yang diketahui efektif untuk memperoleh TQ dalam kadar tinggi. Untuk menjamin mutu dan konsistensi produk, teknik analisis modern seperti HPLC *fingerprinting*, UPLC-QTOF/MS, dan HPTLC telah direkomendasikan. Hal ini penting dilakukan agar setiap produk berbasis *Nigella sativa* yang digunakan dalam praktik klinis memiliki kualitas dan efektivitas yang dapat diandalkan (Zielińska et al., 2021).

Cabai (*Capsicum spp.*)

Capsicum spp., yang termasuk dalam famili *Solanaceae*, dikenal luas sebagai tanaman penghasil senyawa capsaicin, komponen aktif yang memberikan rasa pedas pada cabai. Spesies seperti

Capsicum annuum dan *Capsicum chinense* telah digunakan secara tradisional tidak hanya sebagai bahan pangan, tetapi juga dalam berbagai praktik pengobatan, termasuk untuk mengatasi nyeri dan peradangan. Capsaicin sendiri merupakan senyawa alkaloid lipofilik dengan berat molekul sekitar 305,4 g/mol, yang secara farmakologis bekerja sebagai agonis selektif pada reseptor *transient receptor potential vanilloid 1* (TRPV1) yang terdapat pada neuron nosiseptif perifer (Basith et al., 2016).

Aktivasi TRPV1 oleh capsaicin menyebabkan influx kalsium yang diikuti oleh desensitisasi neuron, sehingga menghasilkan efek analgesik yang bertahan lama. Di samping itu, capsaicin juga memiliki kemampuan menurunkan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α dan IL-6 serta menghambat jalur pensinyalan inflamasi seperti NF- κ B dan MAPK, menjadikannya kandidat yang menjanjikan dalam terapi penyakit inflamasi kronis termasuk RA (Basith et al., 2016; Prasetyawan et al., n.d.).

Dalam studi eksperimental terbaru, Tiwari (2024) mengembangkan formulasi kompleks *capsaicin-phosphatidylcholine* (PC) untuk meningkatkan bioefikasi oral capsaicin dalam model hewan rheumatoid arthritis. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi capsaicin-PC pada konsentrasi 1,5% mampu menurunkan volume bengkak pada kaki tikus, meningkatkan ambang nyeri (*hot-plate test*), serta memperbaiki struktur histologis sendi yang rusak. Kompleks ini terbukti lebih unggul dibandingkan capsaicin atau PC tunggal, mengindikasikan efek sinergis antara keduanya dalam menghambat peradangan dan nyeri pada RA (Tiwari et al., 2024).

Selain pendekatan *in vivo*, pendekatan *in silico* yang dilakukan oleh Prasetyawan (n.d.) juga memperkuat bukti bahwa capsaicin memiliki afinitas pengikatan tinggi terhadap molekul TNF- α , dengan energi pengikatan $-7,8$ kcal/mol. Hasil simulasi dinamika molekul dan prediksi aktivitas biologis ($P_a = 0.658$) menunjukkan bahwa capsaicin mampu berfungsi sebagai inhibitor ekspresi TNF- α , salah satu mediator utama dalam patogenesis RA. Penelitian ini membuka peluang besar dalam pengembangan agen terapi alami berbasis capsaicin dengan mekanisme kerja yang lebih terarah.

Menariknya, potensi capsaicin sebagai terapi RA juga telah ditunjukkan melalui mekanisme pelepasan substansi P yang berkelanjutan dari ujung saraf sensorik, yang berkontribusi terhadap pengurangan sensasi nyeri. Studi terdahulu menyebutkan bahwa penggunaan topikal capsaicin 0,025% secara konsisten mampu mengurangi skor nyeri pada pasien RA maupun osteoarthritis dalam uji klinis multicenter, *double-blind* selama 4 minggu (Basith et al., 2016).

Untuk menunjang potensi klinisnya, pengembangan teknologi formulasi capsaicin kini mulai diarahkan pada peningkatan stabilitas dan bioavailabilitas. Salah satunya melalui pembentukan kompleks lipid seperti yang dilakukan oleh Tiwari (2024), serta pengembangan sistem penghantaran topikal berkonsentrasi tinggi (misalnya *patch* capsaicin 8%) yang telah disetujui penggunaannya untuk neuropati di Amerika Serikat dan Eropa. Secara keseluruhan, *Capsicum spp.*, khususnya melalui kandungan capsaicin, menunjukkan potensi terapeutik yang besar dalam manajemen rheumatoid arthritis, baik melalui pendekatan konvensional (topikal) maupun inovatif (formulasi oral atau

sistemik yang ditargetkan). Namun, diperlukan studi lebih lanjut untuk mengoptimalkan formulasi, meminimalkan efek samping sensorik, dan memastikan efektivitasnya dalam uji klinis jangka panjang.

***Barringtonia racemosa* Roxb**

Barringtonia racemosa Roxb., tanaman dari famili *Lecythidaceae*, dikenal luas dalam pengobatan tradisional Asia untuk mengatasi nyeri, radang, dan gangguan rematik. Salah satu senyawa aktif utama yang telah diidentifikasi dari buahnya adalah *bartogenic acid* (BA), sebuah triterpenoid pentasiklik yang menunjukkan potensi aktivitas anti inflamasi dan anti artritis (Patil et al., 2011; Patil & Patil, 2017).

Dalam studi *in vivo* menggunakan model arthritis yang diinduksi *Complete Freund's Adjuvant* (CFA), BA menunjukkan perlindungan signifikan terhadap perkembangan lesi arthritis primer dan sekunder. Perlakuan dengan BA pada dosis 2, 5, dan 10 mg/kg/hari secara oral mengurangi volume bengkak, memperbaiki profil hematologi, serta menurunkan kadar protein penanda inflamasi seperti *C-reactive protein* (CRP) dan *rheumatoid factor* (RF) pada tikus arthritis. Efek ini sebanding dengan obat standar diklofenak, yang menunjukkan bahwa BA dapat menekan proses peradangan sistemik yang relevan dengan patogenesis RA (Patil et al., 2011).

Dalam penelitian lanjutan, fraksi etil asetat dari ekstrak buah *B. racemosa* yang kaya akan *bartogenic acid* (BREA) juga diuji dalam model peradangan akut dan kronis. BREA menunjukkan aktivitas antiinflamasi dosis-responsif dalam model edema kaki tikus yang diinduksi karagenan,

histamin, dan serotonin. Selain itu, BREAF juga menurunkan pembentukan granuloma pada model kapas subkutan dan menekan reaksi hipersensitivitas tipe lambat (*Delayed-Type Hypersensitivity/DTH*) pada model dermatitis kontak yang diinduksi oleh *oxazolone*, yang mencerminkan aktivitas imunomodulator potensial (Patil & Patil, 2017).

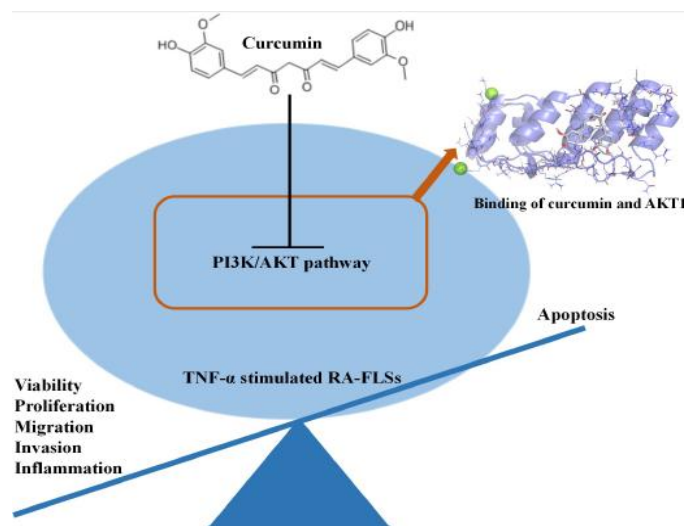
Dukungan molekuler atas mekanisme antiinflamasi tanaman ini juga terlihat dalam studi terbaru yang mengeksplorasi spesies kerabatnya, *Barringtonia angusta*. Meskipun bukan *B. racemosa*, studi tersebut menunjukkan bahwa ekstrak metanol *B. angusta* menekan ekspresi iNOS, IL-1 β , COX-2, TNF- α , dan IL-6 pada makrofag yang dirangsang LPS. Efek tersebut dimediasi melalui penghambatan jalur pensinyalan Src/NF- κ B, salah satu jalur sentral dalam patogenesis peradangan dan RA (Jo et al., 2021). Meskipun berasal dari spesies berbeda, pendekatan mekanistik ini dapat menjadi analogi awal bagi studi lanjutan pada *B. racemosa*.

Berbagai studi praklinis menunjukkan bahwa *Barringtonia racemosa*, khususnya melalui kandungan *bartogenic acid*-nya, memiliki potensi kuat sebagai agen antiinflamasi dan antiartritis alami. Aktivitas ini terjadi melalui mekanisme farmakologis yang menargetkan mediator inflamasi utama dan jalur pensinyalan seluler yang relevan dengan RA. Namun, diperlukan penelitian klinis lebih lanjut untuk mengkonfirmasi keamanan, efektivitas, dan potensi penggunaan klinis tanaman ini dalam manajemen RA jangka panjang.

Kunyit (*Curcuma Longa*)

Kunyit (*Curcuma longa*) adalah herba dari famili *Zingiberaceae* yang mengandung kurkumin sebagai senyawa aktif utama. Kurkumin memiliki

efek farmakologis seperti antioksidan, antiinflamasi, dan antitumor tanpa efek samping signifikan (Hewlings & Kalman, 2017). Senyawa ini terbukti mampu menghambat peradangan, menurunkan kadar lipid dan gula darah, serta meredakan nyeri dan pembengkakan. Penelitian menunjukkan bahwa kurkumin dapat meringankan gejala penyakit autoimun seperti artritis reumatoid, sehingga banyak diteliti untuk aplikasi klinisnya pada penyakit ini (Ju et al., 2022).



Gambar 4. Mekanisme kerja kurkumin dalam menghambat jalur PI3K/AKT pada sel sinovial rheumatoid arthritis (RA-FLS) yang dirangsang oleh TNF- α . (Xu et al., 2022)

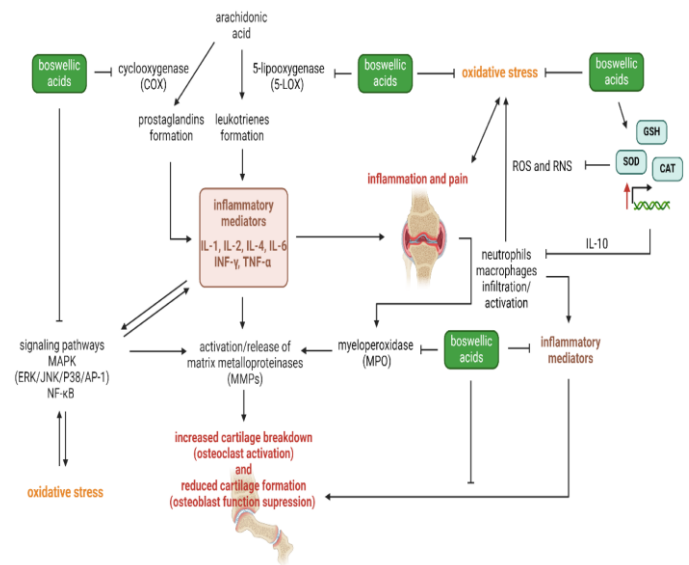
Dalam studi eksperimental oleh Xu (2022), kurkumin dievaluasi sebagai agen terapi potensial untuk rheumatoid arthritis (RA) melalui pendekatan *in vitro* dan *in vivo*. Kurkumin terbukti mampu menghambat proliferasi, migrasi, dan invasi sel fibroblas sinovial (RA-FLS) yang distimulasi TNF- α , serta meningkatkan apoptosis sel-sel tersebut. Efek ini dikaitkan dengan kemampuan kurkumin menghambat aktivasi jalur PI3K/AKT, jalur pensinyalan yang diketahui berperan penting dalam patogenesis RA. Pada model tikus *collagen-induced*

arthritis (CIA), pemberian kurkumin secara oral (50 mg/kg) selama 28 hari menurunkan skor arthritis, pembengkakan kaki, serta kadar sitokin proinflamasi TNF- α , IL-6, dan IL-17. Efek protektif ini juga terlihat pada perbaikan struktur sendi melalui analisis histologis. Studi *in silico* mendukung temuan ini dengan menunjukkan afinitas ikatan yang baik antara kurkumin dan AKT1 (-5,1 kcal/mol), memperkuat dugaan bahwa kurkumin bekerja langsung pada target tersebut. Aktivasi ulang jalur PI3K/AKT dengan *insulin-like growth factor-1* (IGF-1) atau agonis PI3K 740 Y-P berhasil membalikkan efek kurkumin, mengonfirmasi bahwa efek terapeutik kurkumin dimediasi melalui penghambatan jalur ini. Temuan ini menegaskan potensi kurkumin sebagai agen anti-RA alami dengan mekanisme kerja molekuler yang jelas dan terarah (Xu et al., 2022).

Gugul/Frankincense (*Boswellia serrata*)

Boswellia serrata, tumbuhan dari famili *Burseraceae*, tumbuhan yang lebih dikenal sebagai kemenyan India menghasilkan resin (getah) yang mengandung senyawa aktif bernama asam boswelik. Senyawa ini, termasuk β -boswellic acid, acetyl- β -boswellic acid, dan 11-keto- β -boswellic acid, telah banyak diteliti karena potensinya sebagai agen terapeutik. Salah satu mekanisme utamanya adalah menghambat pembentukan leukotrien pada neutrofil dengan cara menghambat enzim 5-lipoksigenase serta siklooksigenase (COX). Selain itu, asam boswelik juga terbukti menghambat aktivitas elastase pada sel leukosit, serta mempengaruhi jalur imun dengan menekan aktivasi NF- κ B. Efek ini berdampak pada penurunan produksi sitokin

proinflamasi seperti TNF- α , IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, dan IFN- γ (Kciuk et al., 2024).



Gambar 5. Representasi skematis aktivitas asam boswellic dalam pengobatan RA. (Kciuk et al., 2024).

Senyawa aktif *boswellic acids* yang bekerja melalui berbagai mekanisme untuk meredakan peradangan pada Rheumatoid Arthritis (RA), bekerja dengan menghambat enzim COX dan 5-LOX sehingga mengurangi pembentukan prostaglandin dan leukotrien, dua mediator penting dalam proses inflamasi dan nyeri. Selain itu, *boswellic acids* menekan jalur sinyal inflamasi seperti MAPK dan NF- κ B yang berperan dalam produksi sitokin pro-inflamasi seperti IL-1, IL-6, TNF- α , dan IFN- γ . Penurunan sitokin ini turut menghambat aktivitas enzim MMPs yang menyebabkan kerusakan tulang rawan.

Di sisi lain, *boswellic acids* juga menunjukkan efek antioksidan dengan menurunkan ROS dan mieloperoksidase (MPO), serta meningkatkan enzim pelindung seperti SOD, CAT, dan glutathione (GSH). Efek ini membantu mengurangi stres oksidatif dan menjaga sel sendi dari kerusakan. Selain itu, senyawa ini

meningkatkan kadar IL-10, sitokin antiinflamasi yang berperan dalam menghambat efek destruktif dari sitokin proinflamasi. Kombinasi efek ini menjadikan *Boswellia serrata* efektif dalam menekan inflamasi, mencegah kerusakan sendi, dan meredakan gejala RA (Kciuk et al., 2024).

Menurut penelitian lain dalam jurnal Majeed (2021) menyatakan ekstrak dari tumbuhan *Boswellia serrata* ini mengandung senyawa aktif utama berupa *boswellic acids* (BAs), yaitu kelompok triterpen pentasiklik yang terdiri dari beberapa jenis, seperti β -boswellic acid (BBA), 3-O-acetyl- β -boswellic acid (ABBA), 11-keto- β -boswellic acid (KBBA), dan yang paling poten, yaitu 3-acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBBA). Mekanisme kerja AKBBA dalam menangani RA melibatkan berbagai jalur molekuler. Secara antiinflamasi, senyawa ini mampu menurunkan ekspresi sitokin pro-inflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β , serta menghambat enzim COX-2 dan iNOS, yang turut menurunkan produksi PGE2 dan NO. Selain itu, AKBBA juga menekan aktivasi jalur transkripsi NF- κ B yang berperan penting dalam peradangan kronis. Dari sisi imunomodulasi, senyawa ini menurunkan kadar antibodi anti-kolagen yang berkaitan erat dengan progresivitas penyakit RA. AKBBA juga menghambat kerja enzim perusak jaringan seperti kolagenase, hyaluronidase, elastase, dan MMP-9, yang biasanya berkontribusi terhadap degradasi matriks sendi. Efek antioksidan juga menjadi bagian dari mekanismenya, yaitu dengan menurunkan kadar ROS dalam makrofag sehingga menekan stres oksidatif yang memperparah kerusakan jaringan (Majeed et al., 2021).

Hasil uji *in vivo* menggunakan model tikus dengan artritis yang diinduksi menunjukkan bahwa pemberian ekstrak *Boswellia serrata* mampu menurunkan indeks artritis, pembengkakan, nyeri sendi, serta kadar CRP dan ESR. Efek yang ditunjukkan bahkan sebanding dengan obat antiinflamasi nonsteroid standar seperti celecoxib. Selain itu, senyawa ini juga terbukti melindungi kolagen dan meningkatkan kadar hyaluronan dalam cairan sinovial. Berdasarkan temuan tersebut, ekstrak *Boswellia serrata* yang distandardisasi tinggi AKBBA dinyatakan aman, efektif menurunkan gejala klinis RA, dan bekerja melalui jalur antiinflamasi, antioksidan, serta proteksi jaringan sendi. Hal ini menjadikan *Boswellia serrata* berpotensi besar sebagai suplemen tambahan dalam terapi RA (Majeed et al., 2021).

PENUTUP

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun kronis yang menyebabkan peradangan sistemik dan kerusakan sendi progresif. Pengobatan yang umum digunakan seperti NSAID dan DMARDs terbukti efektif, namun seringkali disertai efek samping serius dan biaya tinggi. Hal ini mendorong eksplorasi alternatif pengobatan berbasis herbal. Berbagai tanaman obat seperti *Zingiber officinale*, *Nigella sativa*, *Capsicum spp.*, *Barringtonia racemosa*, *Curcuma longa*, dan *Boswellia serrata* mengandung senyawa aktif yang menunjukkan aktivitas antiinflamasi, analgesik, dan imunomodulator. Senyawa seperti gingerol, thymoquinone, capsaicin, *bartogenic acid*, kurkumin, dan *boswellic acids* telah terbukti menghambat jalur inflamasi seperti NF- κ B dan PI3K/AKT, serta menurunkan ekspresi sitokin

proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Dengan profil keamanan yang relatif baik dan potensi terapeutik yang menjanjikan, fitoterapi memiliki prospek besar sebagai terapi adjuvan dalam manajemen RA. Namun, untuk memastikan efektivitas klinis, keamanan jangka panjang, dan standar formulasi, dibutuhkan uji praklinis dan klinis lebih lanjut secara menyeluruh.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Nahain, A., Jahan, R., & Rahmatullah, M. (2014). *Zingiber officinale*: A Potential Plant against Rheumatoid Arthritis. *Arthritis*, 1–8. <https://doi.org/10.1155/2014/159089>
- Bashir, U., Singh, G., & Bhatia, A. (2024). Rheumatoid Arthritis—Recent Advances In Pathogenesis And The Anti-Inflammatory Effect Of Plant-Derived COX Inhibitors. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(8):5363–5385. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-02982-3>
- Basith, S., Cui, M., Hong, S., & Choi, S. (2016). Harnessing the Therapeutic Potential of Capsaicin and Its Analogues in Pain and Other Diseases. *Molecules*, 21(8):966. <https://doi.org/10.3390/molecules21080966>
- Gandhi, G. R., Jothi, G., Mohana, T., Vasconcelos, A. B. S., Montalvão, M. M., Hariharan, G., Sridharan, G., Kumar, P. M., Gurgel, R. Q., Li, H.-B., Zhang, J., & Gan, R.-Y. (2021). Anti-inflammatory Natural Products As Potential Therapeutic Agents Of Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Phytomedicine*, 93, 153766. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153766>
- Gao, Y., Zhang, Y., & Liu, X. (2024). Rheumatoid Arthritis: Pathogenesis And Therapeutic Advances. *MedComm*, 5(3):509. <https://doi.org/10.1002/mco2.509>
- Guo, Q., Wang, Y., Xu, D., Nossent, J., Pavlos, N. J., & Xu, J. (2018). Rheumatoid Arthritis: Pathological Mechanisms And Modern Pharmacologic Therapies. *Bone Research*, 6(1):15. <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
- Han, J., Wu, B., & Wang, D. (2024). The Potential Efficacy Of Sesquiterpenes And Their Derivatives In Treating Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *International Immunopharmacology*, 141, 112946. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.112946>
- Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods*, 6(10), Article 10. <https://doi.org/10.3390/foods6100092>
- Jo, M., Lee, J., Kim, H. G., Kim, J. K., Kim, H., Shin, K. K., Bach, T. T., Eum, S. M., Lee, J. S., Choung, E. S., Yang, Y., Kim, K.-H., Sung, G.-H., Yoo, B. C., & Cho, J. Y. (2021). Anti-inflammatory Effect Of *Barringtonia Angusta* Methanol Extract Is Mediated By Targeting Of Src In The NF-Kb Signalling Pathway. *Pharmaceutical Biology*, 59(1):797–808. <https://doi.org/10.1080/13880209.2021.1938613>
- Joshi, M., Pathak, K., & Dhaneshwar, S. (2022). Nanotechnology-Based Strategies For Effective Delivery Of Phytoconstituents For The Management Of Rheumatoid Arthritis. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*, 2:100061. <https://doi.org/10.1016/j.prmcm.2022.100061>
- Ju, D.-T., Tsai, B. C.-K., Sitorus, M. A., Kuo, W.-W., Kuo, C.-H., Chen, T.-S., Hsieh, D. J.-Y., Ho, T.-J., Huang, C.-Y., & Wang, C.-H. (2022). Curcumin-Pretreated Adipose-Derived Stem Cells Enhance the Neuroprotective Ability to Repair Rheumatoid Arthritis-Induced Damage in the Rat Brain. *The American Journal of Chinese Medicine*, 50(5):1299–1314. <https://doi.org/10.1142/S0192415X22500549>
- Kaur, C., Mishra, Y., Kumar, R., Singh, G., Singh, S., Mishra, V., & Tambuwala, M. M. (2024). Pathophysiology, Diagnosis, And Herbal Medicine-Based Therapeutic Implication Of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Inflammopharmacology*, 32(3):1705–1720. <https://doi.org/10.1007/s10787-024-01445-8>

- Kciuk, M., Garg, A., Rohilla, M., Chaudhary, R., Dhankhar, S., Dhiman, S., Bansal, S., Saini, M., Singh, T. G., Chauhan, S., Mujwar, S., Gielecińska, A., & Kontek, R. (2024). Therapeutic Potential of Plant-Derived Compounds and Plant Extracts in Rheumatoid Arthritis—Comprehensive Review. *Antioxidants*, *13*(7):775. <https://doi.org/10.3390/antiox13070775>
- Liu, X., Wang, Z., Qian, H., Tao, W., Zhang, Y., Hu, C., Mao, W., & Guo, Q. (2022). Natural Medicines Of Targeted Rheumatoid Arthritis And Its Action Mechanism. *Frontiers In Immunology*, *13*, 945129. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.945129>
- Majeed, M., Nagabhushanam, K., Lawrence, L., Nallathambi, R., Thiyagarajan, V., & Mundkur, L. (2021). Boswellia serrata Extract Containing 30% 3-Acetyl-11-Keto-Boswellic Acid Attenuates Inflammatory Mediators and Preserves Extracellular Matrix in Collagen-Induced Arthritis. *Frontiers in Physiology*, *12*, 735247. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.735247>
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2011). The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *New England Journal of Medicine*, *365*(23):2205–2219. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
- Murugesan, S., Venkateswaran, M. R., Jayabal, S., & Periyasamy, S. (2020). Evaluation Of The Antioxidant And Anti-Arthritic Potential Of Zingiber Officinale Rosc. By In Vitro And In Silico Analysis. *South African Journal of Botany*, *130*:45–53. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.12.019>
- Patil, K. R., & Patil, C. R. (2017). Anti-Inflammatory Activity Of Bartogenic Acid Containing Fraction Of Fruits Of Barringtonia Racemosa Roxb. In Acute And Chronic Animal Models Of Inflammation. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, *7*(1):86–93. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.02.001>
- Patil, K. R., Patil, C. R., Jadhav, R. B., Mahajan, V. K., Patil, P. R., & Gaikwad, P. S. (2011). Anti-Arthritic Activity of Bartogenic Acid Isolated from Fruits of *Barringtonia racemosa* Roxb. (Lecythidaceae). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, *2011*(1):785245. <https://doi.org/10.1093/ecam/nep148>
- Peng, Q., Wang, J., Li, K., Xia, C., Yao, C., Guo, Q., Gong, X., Tang, X., & Jiang, Q. (2025). Effects Of Plant Active Substances In Rheumatoid Arthritis—A Systematic Review And Network Meta-Analysis. *Frontiers in Pharmacology*, *16*, 1536023. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1536023>
- Prasetyawan, F., Ramadhana, H. A. P., Mayasari, S., & Hikmah, S. N. (n.d.). Prediction of Capsaicin from Carolina Reaper Chili (*Capsicum chinense* L.) as TNF Expression Inhibitor for Arthritis Reumatoid.
- Radu, A.-F., & Bungau, S. G. (2021). Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*, *10*(11), 2857. <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
- Shamil Nasih Lateef & Kawa Fariq Dizaye. (2022). Black Seed (Nigella Sativa) As An Adjuvant Therapy In The Treatment Of Patients With Rheumatoid Arthritis Clinical trial. *Journal of Pharmaceutical Negative Results*, *13*(4):1141–1146. <https://doi.org/10.47750/pnr.2022.13.04.159>
- Sivasakthi, P., Sanmuga Priya, E., & Senthamil Selvan, P. (2021). Molecular Insights Into Phytochemicals Exhibiting Anti-Arthritic Activity: Systematic Review. *Inflammation Research*, *70*(6):665–685. <https://doi.org/10.1007/s00011-021-01471-0>
- Szymczak, J., Grygiel-Górniak, B., & Cielecka-Piontek, J. (2024). Zingiber Officinale Roscoe: The Antiarthritic Potential of a Popular Spice—Preclinical and Clinical Evidence. *Nutrients*, *16*(5):741. <https://doi.org/10.3390/nu16050741>
- Tiwari, A., Patel, K., & Samal, P. K. (2024). Oral Bioefficacy Enhancement of Capsaicin for the Effective Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Advances in Pharmacology and Pharmacy*, *12*(4):298–312. <https://doi.org/10.13189/app.2024.120403>
- Trivedi, J. (n.d.). *Clinical Presentation and Diagnosis of Rheumatoid Arthritis*. *13*(18).
- Wang, Y., Chen, S., Du, K., Liang, C., Wang, S., Owusu Boadi, E., Li, J., Pang, X., He, J., & Chang, Y. (2021). Traditional herbal medicine: Therapeutic potential in

rheumatoid arthritis. *Journal of Ethnopharmacology*, 279, 114368. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114368>

Xu, Z., Shang, W., Zhao, Z., Zhang, B., Liu, C., & Cai, H. (2022). Curcumin Alleviates Rheumatoid Arthritis Progression Through The Phosphatidylinositol 3-Kinase/Protein Kinase B Pathway: An *In Vitro* And *In Vivo* Study. *Bioengineered*, 13(5):12899–12911. <https://doi.org/10.1080/21655979.2022.2078942>

Zhao, X., Kim, Y.-R., Min, Y., Zhao, Y., Do, K., & Son, Y.-O. (2021). Natural Plant Extracts and Compounds for Rheumatoid Arthritis Therapy. *Medicina*, 57(3), 266. <https://doi.org/10.3390/medicina57030266>

Zielińska, M., Dereń, K., Polak-Szczybyło, E., & Stępień, A. E. (2021). The Role of Bioactive Compounds of *Nigella sativa* in Rheumatoid Arthritis Therapy—Current Reports. *Nutrients*, 13(10):3369. <https://doi.org/10.3390/nu13103369>