



EKSPLORASI AKTIVITAS ANTIOSTEOARTRITIS EKSTRAK ETANOL 25% BIJI PINANG (*Areca catechu*) MELALUI PEMBERIAN ORAL

Submitted: 16 Maret 2026

Edited: 18 Mei 2026

Accepted: 22 Mei 2026

Humaryanto¹, Fairuz Quzwain¹, Fathnur Sani Kasmadi², Hanina¹, Tengku Arief Buana Perkasa³

¹Program Studi Kedokteran, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

²Departemen Ilmu Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

³Departemen Biokimia dan Biologi Medis, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan

Email: humaryanto_fkik@unja.ac.id

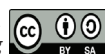
ABSTRAK

Osteoarthritis merupakan penyakit sendi degeneratif yang ditandai oleh kerusakan progresif pada kartilago artikular, disertai respons inflamasi pada membran sinovial serta perubahan struktur jaringan sendi. Kondisi ini berkontribusi terhadap timbulnya nyeri dan penurunan fungsi gerak sendi. Pemanfaatan bahan alam sebagai sumber kandidat terapi alternatif terus dikembangkan untuk mendukung penatalaksanaan osteoarthritis. Biji pinang (*Areca catechu*) diketahui mengandung berbagai metabolit sekunder yang berpotensi memberikan aktivitas farmakologis, termasuk efek antiinflamasi. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi potensi ekstrak etanol 25% biji pinang sebagai agen antiosteoarthritis melalui pemberian secara oral pada model hewan uji. Osteoarthritis diinduksi pada tikus jantan melalui injeksi monosodium iodoasetat (MIA) secara intraartikular pada sendi lutut. Hewan uji dibagi menjadi lima kelompok, yaitu kontrol negatif yang diberikan Na-CMC 0,5%, kontrol positif yang diberi meloxicam dosis 2 mg/kgBB, serta tiga kelompok perlakuan yang menerima ekstrak dengan dosis 100, 200, dan 300 mg/kgBB. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pemberian ekstrak mampu memperbaiki kondisi sendi, yang ditandai dengan penurunan diameter sendi lutut serta perbaikan respons inflamasi berdasarkan pengamatan histologis. Efek terapi paling optimal diperoleh pada dosis 300 mg/kgBB. Temuan ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 25% biji pinang berpotensi dikembangkan sebagai kandidat agen terapi antiosteoarthritis.

Kata Kunci : Antiosteoarthritis, Etanol 25%, Biji Pinang, *Areca catechu*, Oral

ABSTRACT

Osteoarthritis is a progressive degenerative joint disease characterized by the gradual deterioration of articular cartilage, accompanied by synovial inflammation and structural alterations in joint tissues. These pathological changes contribute to pain and impaired joint mobility, thereby reducing quality of life. The exploration of natural product-based therapies has gained increasing attention as an alternative approach for managing osteoarthritis. Areca catechu seeds are known to contain various secondary metabolites with potential pharmacological properties, including anti-inflammatory activity. This study aimed to evaluate the anti-osteoarthritic potential of a 25% ethanolic extract of Areca catechu seeds administered orally in an experimental animal model. Osteoarthritis was induced in male rats through intra-articular injection of monosodium iodoacetate (MIA) into the knee joint. The animals were divided into five groups consisting of a negative control group receiving 0.5% Na-CMC, a positive control group treated with meloxicam at a dose of 2 mg/kg body weight, and three treatment groups administered the extract at doses of 100, 200, and 300 mg/kg body weight. The results demonstrated that extract administration improved joint condition, as indicated by a reduction in knee joint diameter and attenuation of inflammatory responses based on histological observations. The most pronounced



therapeutic effect was observed at the dose of 300 mg/kg body weight. These findings suggest that the 25% ethanolic extract of Areca catechu seeds has promising potential for further development as an anti-osteoarthritic therapeutic candidate.

Keywords : *Anti-osteoarthritis, Ethanol 25%, Areca Nut, Areca catechu, Oral*

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara tropis yang memiliki beraneka macam jenis tumbuhan dengan variasi terbesar di dunia yang memiliki potensi besar dalam proses pengembangan obat tradisional. Berbagai jenis tumbuhan obat telah lama dimanfaatkan secara turun temurun dalam sistem pengobatan tradisional masyarakat di Indonesia yang dikenal dengan istilah jamu^(1,2,3). Keanekaragaman flora tropis di Indonesia merupakan sumber potensial berbagai metabolit sekunder yang telah dilaporkan memiliki berbagai aktivitas farmakologis^(4,5,6).

Osteoarthritis merupakan salah satu penyakit degeneratif yang umumnya menyerang geriatric yang muncul akibat adanya inflamasi pada kartilago, lapisan sendi, ligamen dan tulang sehingga menimbulkan rasa nyeri dan kekakuan sendi^(7,8,9). Prevalensi osteoarthritis di dunia diperkirakan mengalami peningkatan setiap tahun. Menurut data WHO terdapat 528 juta jiwa di dunia mengalami kondisi osteoarthritis Dimana kondisi ini terjadi peningkatan sebanyak 113% jika dibandingkan tahun 1990. Sekitar 73% penderita osteoarthritis berumur 55 tahun dengan 60% penderitanya adalah Perempuan. Faktor resiko yang menjadi pemicu munculnya osteoarthritis adalah umur, jenis kelamin, obesitas, genetik dan kondisi sendi yang sedang mengalami cedera. Insiden osteoarthritis akan selalu mengalami peningkatan seiring dengan bertambahnya umur dan obesitas^(10,11).

Biji pinang (*Areca catechu*) merupakan salah satu tanaman yang telah lama digunakan dalam praktik pengobatan tradisional sebagai upaya membantu menangani berbagai masalah kesehatan. Berbagai penelitian ilmiah menunjukkan bahwa tanaman ini mengandung senyawa bioaktif yang memberikan beragam aktivitas farmakologis. Sejumlah studi melaporkan

bahwa biji pinang memiliki potensi sebagai imunomodulator, antikanker, antioksidan, dan antibakteri^(12,13,14). Ketersediaannya di beberapa daerah Indonesia cenderung melimpah sehingga tanaman ini menjadi berpotensi untuk terus dikembangkan sebagai sumber daya alam dalam pembuatan produk herbal⁽¹⁵⁾.

Perbedaan jenis pelarut yang digunakan akan mempengaruhi hasil konsentrasi senyawa yang tertarik dari proses ekstraksi. Beberapa penelitian menunjukkan bahwa penggunaan etanol konsentrasi rendah mampu meningkatkan kelarutan senyawa bioaktif yang bersifat polar^(16,17). Penelitian sebelumnya didapatkan data bahwa ekstrak etanol 25% memiliki daya hambat terhadap penghambatan enzim *5-lipoxygenase* yang berperan dalam proses katalisis pembentukan mediator *lipid* proinflamasi⁽¹⁸⁾. Adanya enzim ini maka asam arakidonat akan berubah menjadi 5-HPETE (*5-hydroperoxyeicosatetraenoic acid*), kemudian dilanjutkan menjadi leukotrien. Selain itu potensi inflamasinya juga terlihat pada pengujian pemberian topikal pada hewan uji dalam kondisi osteoarthritis^(19,20).

Penelitian ini merupakan pengujian potensi pemberian oral ekstrak etanol 25% biji pinang sebagai agen antiosteoarthritis dalam mengurangi inflamasi. Pengujian ini akan menjadi tahap lanjutan dari pengujian topikal sebelumnya untuk mengevaluasi potensi aktivitas farmakologis senyawa secara lebih komprehensif melalui efek sistemik yang memungkinkan senyawa aktif diserap melalui gastrointestinal dan masuk ke dalam sirkulasi sehingga dapat didistribusikan ke berbagai jaringan target.

METODE PENELITIAN

Alat

Set Kandang untuk hewan uji, sonde oral khusus tikus, spuit berukuran 1 mL (Terumo[®], Jepang), spuit berukuran 3 mL (Terumo[®],

Jepang), gunting bedah, neraca analitik (Mettler Toledo®, Swiss), peralatan gelas di laboratorium (Pyre®, Jerman), Mikrotom (Leica Biosystems®, Jerman), *rotary evaporator* (IKA®, Jerman), spektrofotometri Uv-Vis (Shimadzu®, Jepang), mikropipet (Eppendorf®, Jerman), waterbath (Mettler®, Jerman), kawat, magnetic stirrer (IKA®, Jerman), wadah *embedding*, Mikroskop Olympus CX43 (Olympus®, Jepang), dan oven (Mettler®, Jerman).

Bahan

Serbuk Biji Pinang (Jambi, Indonesia), etanol absolut (Merck®, USA), Na CMC (Brataco®, Indonesia), Folin Ciocalteu (Supelco®, USA), aluminium klorida (Sigma Aldrich®, USA), Sodium Hidroksida (NaOH) (Supelco®, USA), Sodium asetat (Supelco®, USA), Asam Galat (Sigma Aldrich®, USA), Kuersetin (Sigma Aldrich®, USA), aquadest (Brataco®, Indonesia), NaCl fisiologis (Otsuka®, Jepang), larutan formalin 10% (Brataco®, Indonesia), parafin (Merck®, USA), xylol (Merck®, USA), Hematoksin Eosin (HE) (Merck®, USA), Monosodium Iodoacetate (Merck®, USA).

Ekstrak Etanol 25% Biji Pinang

Serbuk Biji Pinang didapatkan di daerah Tanjung Jabung, Provinsi Jambi, Indonesia. Determinasi tanaman dilakukan di Laboratorium Biosistemika Tumbuhan, Departemen Biologi, Fakultas MIPA, Universitas Tadulako, dengan Nomor ID: 180/UN28.UPT-SDH/LK. Tahapan ekstraksi dilakukan dengan cara merendam 200 gram serbuk dalam 2L pelarut (etanol 25%) dengan perbandingan 1:10. Lakukan perendaman selama 2x24 jam dengan melakukan 6-8 kali pengadukan. Setelah proses maserasi selesai, saring dengan kertas saring Whatman No.1. residu yang tersisa dilakukan ekstraksi kembali sebanyak dua kali pengulangan dengan prosedur yang sama. Seluruh filtrat yang diperoleh selanjutnya diuapkan menggunakan rotary evaporator pada suhu 50°C hingga menghasilkan ekstrak dengan konsistensi semi padat. Ekstrak yang diperoleh kemudian dianalisis melalui uji skrining fitokimia, serta penetapan kadar flavonoid total dan fenol total sesuai dengan

tahapan penelitian yang telah dilaporkan sebelumnya⁽²¹⁾.

Uji Kadar Flavonoid Total

Penetapan kandungan flavonoid total pada ekstrak etanol 50% biji pinang dilakukan dengan metode kompleksasi aluminium klorida. Larutan kuersetin disiapkan dengan konsentrasi awal 800 µg/mL, kemudian diencerkan hingga didapatkan variasi konsentrasi 10, 20, 40, 80, dan 160 µg/mL. sebanyak 1,5 mL dari masing-masing larutan standar dicampurkan dengan 0,1 mL aluminium klorida 10%, 0,1 mL natrium asetat 1 M, serta 2,8 mL aquadest. Campuran tersebut selanjutnya diinkubasi selama 30 menit pada suhu ruang untuk memungkinkan terbentuknya kompleks. Absorbansi larutan kemudian diukur menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 415 nm. Perlakuan yang sama diterapkan pada ekstrak. Hasil kadar flavonoid total dinyatakan dalam mg QE/g ekstrak).

Uji Kadar Fenol Total

Penentuan kadar fenol total pada ekstrak etanol 50% biji pinang dilakukan dengan teknik spektrofotometri menggunakan reagen Folin-Ciocalteu. Larutan asam galat terlebih dahulu disiapkan dengan konsentrasi 800 µg/mL, kemudian dibuat deret pengenceran sehingga diperoleh konsentrasi 10, 20, 40, 80, dan 160 µg/mL. Masing-masing larutan standar sebanyak 1 mL dicampurkan dengan 5 mL reagen Folin-Ciocalteu 7,5%, lalu didiamkan selama 10 menit agar reaksi awal berlangsung. Selanjutnya tambahkan 4 mL NaOH 1% untuk menciptakan suasana basa, kemudian campuran diinkubasi selama 1 jam pada suhu kamar. Intensitas warna yang terbentuk selanjutnya diukur menggunakan alat Spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 730 nm. Tahapan yang sama juga dihitung berdasarkan kurva standar ekstrak etanol 50% biji pinang. Nilai total fenol dinyatakan dalam mg GEA/g ekstrak.

Uji Aktivitas Antiosteoarthritis *In-vivo*

Model osteoarthritis diinduksi pada tikus *Sprague-Dawley* betina (150-250 g) melalui injeksi intra-artikular *monosodium iodoasetat* (MIA) dengan dosis 1 mg/KgBB saline

ke lutut kanan. Hewan uji yang digunakan masing-masing kelompok berjumlah 6 ekor dengan 2 ekor dilebihkan sebagai cadangan. Hewan uji pada penelitian ini dibagi kedalam 5 kelompok perlakuan yaitu kelompok negatif diberikan suspensi Na. CMC 0,5%, kelompok kontrol positif yang diberikan meloksikam dosis 2 mg/KgBB, serta tiga kelompok perlakuan yang memperoleh ekstrak etanol 25% dengan dosis masing-masing 100 mg/KgBB, 200 mg/KgBB, dan 300 mg/KgBB. Penelitian ini telah mendapatkan persetujuan komite etik Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi dengan nomor surat 391/UN21.8/PT.01.04/2025. Pemberian sediaan uji dilakukan secara oral dimulai pada hari ke 7 setelah induksi MIA dan diteruskan pemberian perlakuan hingga hari ke 28 pengamatan. Parameter evaluasi meliputi perubahan diameter sendi lutut sebagai indikator inflamasi serta gambaran histopatologi jaringan sendi lutut.

Histopatologi Sendi Lutut

Pengambilan jaringan sendi untuk keperluan biopsi dilakukan setelah seluruh pengamatan makroskopis selesai, yaitu pada hari ke 22 pascaperlakuan. Jaringan yang diperoleh selanjutnya difiksasi menggunakan larutan formalin 10%. Tahap berikutnya adalah proses dehidrasi melalui perendaman dalam seri alkohol bertingkat (konsentrasi 70%, 80%, 90%, dan 95%), masing-masing selama 24 jam. Proses dehidrasi kemudian

dilanjutkan menggunakan alkohol absolut selama satu jam dengan pengulangan tiga kali. Setelah itu lakukan infiltrasi dan penanaman organ menggunakan parafin dinginkan. Lakukan penyayatan organ menggunakan mikrotom dengan ketebalan 4-5 mikrometer. Terakhir melakukan pewarnaan hematoxylin eosin. Preparat lambung yang telah selesai dibuat amati secara mikroskopik dengan perbesaran 40 x 10 dalam 5 lapang pandang⁽²²⁾.

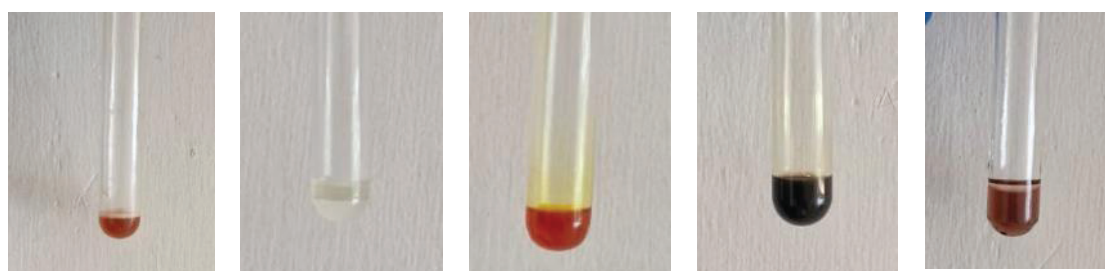
Analisis Data

Data penelitian dianalisis melalui pendekatan deskriptif (data skrining fitokimia dan deskripsi histopatologi sendi) serta uji statistik inferensial (perbaikan diameter sendi lutut). Pengujian perbedaan antar kelompok perlakuan dianalisis menggunakan uji analisis varians satu arah. Selanjutnya uji *post hoc* Tukey untuk mengetahui perbedaan signifikan antarkelompok ($p < 0,05$).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak Etanol 25% Biji Pinang (*Areca catechu*)

Ekstrak etanol 25% didapatkan melalui proses maserasi yang memiliki beberapa keuntungan yaitu sederhana dalam proses pengerjaan dan tidak merusak senyawa bioaktif karena proses ekstraksi tidak melalui tahapan pemanasan. Rendemen ekstrak etanol 25% yang didapat pada penelitian ini adalah 17,5%.



A. Flavonoid B. Alkaloid (Mayer) C. Alkaloid (Dragendorff) D. Tanin E. Terpenoid

Gambar 1. Metabolit Sekunder yang Positif pada Ekstrak Etanol 25% Biji Pinang (*Areca catechu*)

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa ekstrak etanol 25% biji pinang mengandung beberapa golongan senyawa

metabolit sekunder yaitu flavonoid, alkaloid, tanin dan terpenoid, pada gambar 1. Temuan tersebut berbeda dengan laporan

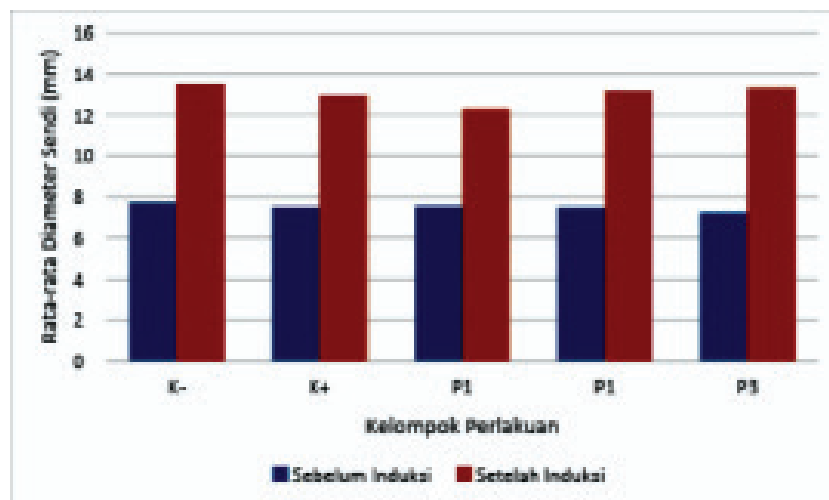
penelitian sebelumnya yang menyebutkan bahwa ekstrak etanol 25% biji pinang juga mengandung senyawa steroid selain flavonoid, alkaloid, dan tanin⁽²³⁾. Kondisi ini disebabkan karena penggunaan jenis reagen yang sama yaitu Liebermann-Burchard. Reagen ini menghasilkan perubahan warna yang berbeda tergantung struktur dan konsentrasi senyawa sehingga interpretasi hasil dapat menjadi bervariasi pada pengujian kualitatif^(24,25).

Pengujian kadar fenol total didapatkan hasil sebesar $4,27\% \pm 0,54$ GEA dan kadar flavonoid total sebesar $0,59\% \pm 0,045$ QE.

Senyawa fenol dan flavonoid memiliki peranan yang sangat penting dalam proses mengurangi inflamasi pada kondisi osteoarthritis melalui beberapa mekanisme kerja yaitu penghambat aktivitas mediator inflamasi (prostaglandin dan leukotrien), sitokin proinflamasi (COX-2, 5-lipoxygenase, TNF- α , dan Interleukin- β), aktivitas antioksidan kuat yang berperan dalam proses penetralan radikal bebas untuk mengurangi stress oksidatif pada jaringan sendi dan menghambat ekspresi enzim perusak matriks seperti matriks Metalloproteinase-13, sehingga kerusakan kartilago dapat diminimalkan^(26,27).



Gambar 2. Kondisi Peradangan atau Pembengkakan Sendi Tikus Setelah Induksi Monosodium Iodoasetat (MIA)



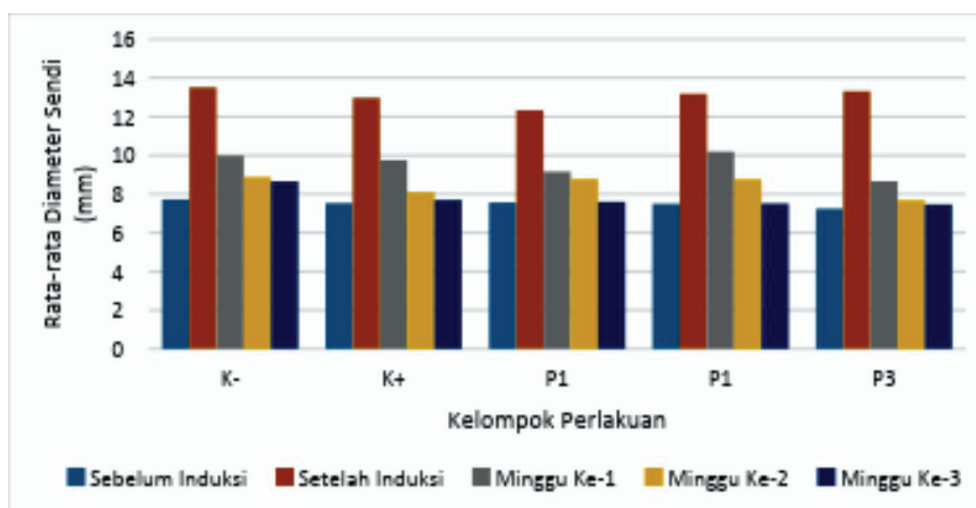
Gambar 3. Rata-rata Diameter Sendi Tikus Sebelum dan Sesudah Induksi *Monosodium Iodoacetate* (MIA) (n=6 Ekor Hewan Uji)

Penelitian uji in vivo menggunakan hewan uji tikus pada studi ini telah memperoleh persetujuan etik dari Komisi Etik Penelitian dengan nomor ethical clearance 391/UN21.8/PT.01.04/2025. Hasil pengukuran diameter sendi lutut tikus yang dilakukan sejak sebelum induksi monosodium iodoasetat (MIA) hingga hari ke 7 menunjukkan terjadinya peningkatan ukuran sendi pada hewan uji. Hasil dapat dilihat pada Gambar 2 dan Gambar 3. Temuan ini mengindikasikan bahwa proses induksi MIA yang diterapkan dalam penelitian telah berhasil memicu kondisi osteoarthritis yang disertai respon inflamasi pada sendi tikus⁽²⁸⁾. MIA merupakan inhibitor metabolik yang mengganggu metabolisme energi sel dengan menghambat jalur glikolisis aerob. Senyawa ini bekerja dengan menginaktivasi enzim *Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase* pada sel kondrosit sehingga pembentukan energi terganggu dan akhirnya memicu kematian sel. Induksi MIA melalui injeksi Intraartikular dapat menyebabkan berkurangnya jumlah kondrosit serta menimbulkan perubahan pada struktur histologis dan morfologi sendi. Kondisi ini menghasilkan kerusakan sendi menyerupai kondisi patologis pada osteoarthritis.

Selain itu, pemberian MIA juga diketahui mempengaruhi jaringan membran sinovial yang berperan dalam proses inflamasi pada sendi^(29,30,31).

Kelompok kontrol positif pada penelitian ini menggunakan meloksikam sebagai pembanding. Meloksikam merupakan obat golongan OAINS yang bekerja dengan menghambat aktivitas enzim siklooksigenase, baik isoform COX-1 dan COX-2, sehingga dapat menekan sintesis mediator awal proses inflamasi. Melalui mekanisme tersebut, pembentukan prekursor inflamasi dapat dikurangi secara efektif. Sementara itu, kontrol negatif diberikan suspensi Na.CMC 0,5% merupakan bahan tambahan yang bersifat inert untuk membantu proses pendispersian ekstrak selama pemberian secara oral^(32,33).

Hasil perlakuan ekstrak etanol 25% pinang selama 21 hari menunjukkan adanya perbaikan diameter sendi lutut. Perlakuan III, dengan dosis terbaik adalah 300 mg/KgBB. Kemudian diikuti dengan dosis 200 mg/KgBB dan 100 mg/KgBB. Evaluasi efektivitas dilakukan secara makroskopis melalui pengukuran diameter sendi dan mikroskopis melalui pengamatan histologi sendi lutut.



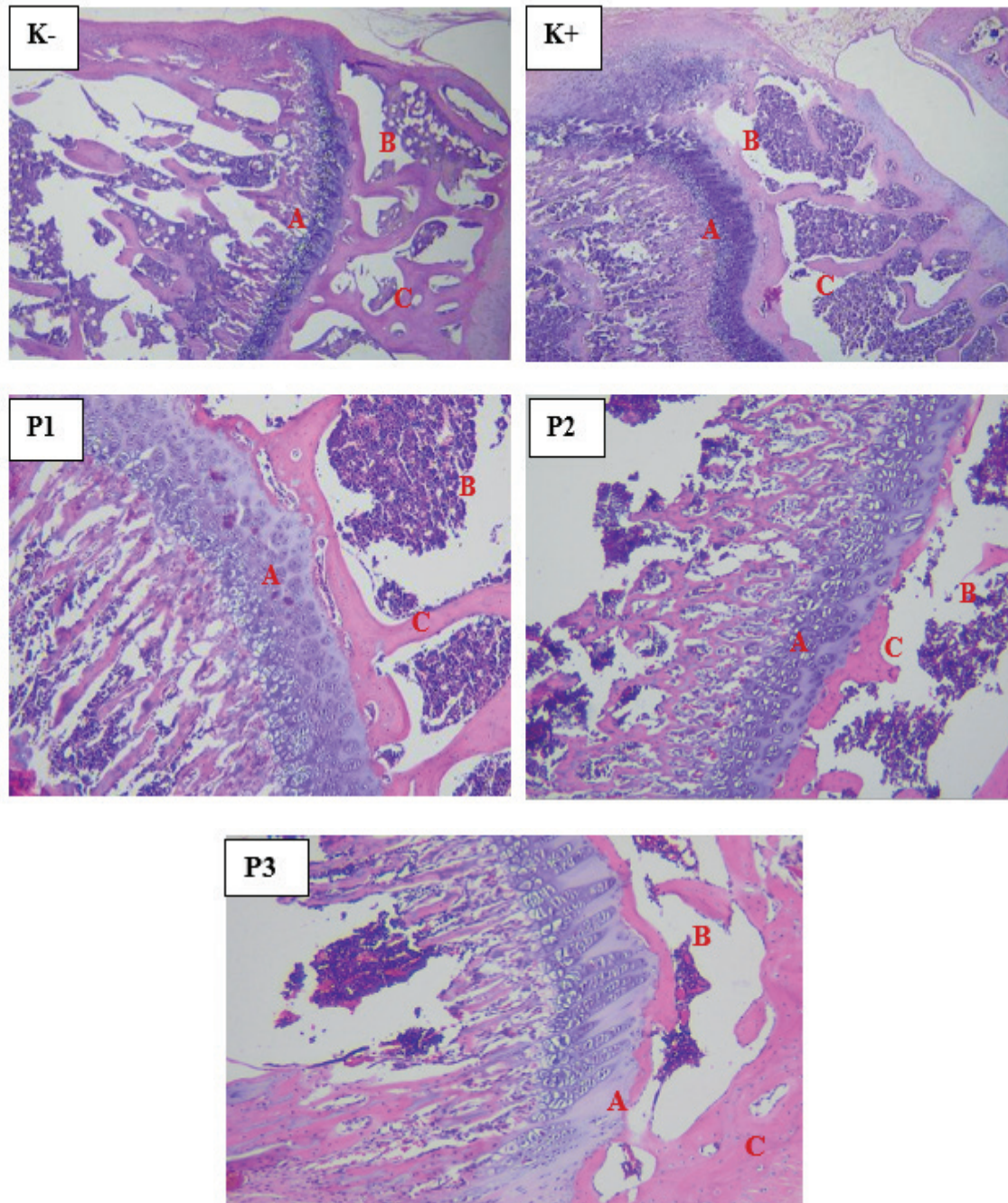
Gambar 4. Rata-rata diameter sendi lutut tikus selama perlakuan

Hasil pengukuran diameter sendi lutut menunjukkan adanya perbaikan yang signifikan pada kondisi sendi lutut hewan uji. Hal ini ditunjukkan adanya perubahan

ukuran diameter sendi sejak setelah proses induksi hingga terjadinya pemulihan setelah tiga minggu masa perlakuan sesuai gambaran grafik pada Gambar 4. Berdasarkan hasil

analisis statistik, efektivitas tertinggi diperoleh pada kelompok perlakuan dosis 300 mg/KgBB (P3), yang kemudian diikuti oleh dosis 200 mg/KgBB (P2), dan 100 mg/KgBB (P1). Ketiga kelompok perlakuan tersebut menunjukkan perbedaan yang bermakna

dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif yang hanya menggunakan suspensi Na. CMC 0,5% (K-) ($p < 0,05$). Potensi aktivitas antiosteoarthritis juga diperkuat oleh temuan hasil pengamatan mikroskopis jaringan sendi.



Gambar 5. Hasil Pengamatan Histologi Kulit dengan Pewarnaan Hematoxylin-Eosin perbesaran 400x. A : Lapisan Kartilago; B: Sel Inflamasi; C: Proteoglikan.

Hasil evaluasi histologi jaringan sendi lutut tikus menunjukkan terdapat perbedaan yang signifikan antara masing-masing

kelompok perlakuan seperti pada Gambar 5. Pada kelompok P3, tampak peningkatan ketebalan lapisan kartilago yang lebih jelas

dan terorganisasi, dengan struktur matriks yang homogen serta kontinuitas permukaan kartilago yang lebih baik. Selain itu, jumlah sel-sel peradangan tampak menurun secara signifikan, ditandai dengan berkurangnya infiltrasi sel inflamasi pada jaringan kartilago dan jaringan sekitarnya. Sebaliknya, pada kelompok P1 dan P2 yang diberi ekstrak 25%, lapisan kartilago terlihat relatif lebih tipis dan kurang teratur, dengan masih dijumpai infiltrasi sel-sel peradangan dalam jumlah lebih banyak. Evaluasi matriks ekstraseluler juga menunjukkan bahwa pembentukan proteoglikan pada kelompok P3 lebih optimal, ditandai dengan pewarnaan matriks yang lebih intens dan merata, yang mencerminkan proses regenerasi dan pematangan kartilago yang lebih baik dibandingkan kelompok P1 dan P2.

Senyawa metabolit sekunder pada ekstrak etanol 25% biji pinang seperti alkaloid, flavonoid, terpenoid dan tanin memiliki kontribusi penting dalam menekan proses inflamasi yang berhubungan dengan perkembangan osteoarthritis. Alkaloid dan flavonoid menurunkan kadar sitokin dengan menghambat biosintesis prostaglandin dan lipoksigenase, sehingga mengurangi akumulasi leukosit di area yang meradang. Selain itu, flavonoid menghambat sekresi lisosom, yang selanjutnya mengurangi proliferasi dan eksudasi. Tanin berperan sebagai astringen, mengendapkan protein pada permukaan sel dengan permeabilitas rendah, sehingga mengurangi volume eksudat pada kondisi inflamasi. Penelitian sebelumnya telah menunjukkan bahwa proantosianidin menghambat senyawa pro-inflamasi, seperti interleukin IL-1 β , IL-6, IL-8, PLA2, lipoksigenase, dan siklooksigenase (termasuk 5-lipoksigenase, 15-lipoksigenase, siklooksigenase 1, dan siklooksigenase 2), dan aktivasi NF- κ B yang diinduksi oleh sekresi IgG^(34,35,26,37). Terakhir senyawa metabolit sekunder terpenoid yang bekerja melalui penghambatan aktivasi faktor transkripsi NF- κ B yang dapat memberikan efek penurunan ekspresi sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6. Selain itu terpenoid juga berperan dalam penghambatan enzim COX-2 dan NO. Hasil ini juga didukung dengan

hasil penelitian sebelumnya tentang profil senyawa aktif yang terkandung pada ekstrak etanol 25% biji pinang. Hasil tersebut menunjukkan 12 senyawa diantaranya *6-hydroxyhexahydro-1hpyrrolizine-1-carboxylic acid*, *ethyl 1-methyl-5,6-dihydro-2H-pyridine-3-carboxylate*, Procyanidin B2, Arecatannin B1, Katekin, Narcissin, *2-isopropyl-5,7-dimethoxychromen-4-one*, *Syringetin 3-Orutinoside*, *stachypinoside*, *4-methoxy-1-methyl-3-(3-methylbuta-1,3-dien-1-yl)quinolin-2-one*, *1,3-dimethoxy-10-methylacridin-9-one*, dan *Cuscohygrine*. Dimana sebagian besar yang teridentifikasi adalah senyawa golongan alkaloid, flavonoid, dan tanin yang berperan dalam proses penyembuhan inflamasi kondisi osteoarthritis⁽³⁸⁾.

SIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian, ekstrak etanol 25% biji pinang (*Areca catechu*) menunjukkan potensi sebagai agen antiosteoarthritis melalui rute pemberian oral. Efektivitas tersebut ditunjukkan oleh adanya penurunan diameter sendi lutut serta perbaikan gambaran histologi jaringan sendi. Dosis yang memberikan efek paling optimal adalah 300 mg/KgBB, diikuti oleh dosis 200 mg/KgBB dan 100 mg/KgBB. Dimana secara statistik memiliki perbedaan yang signifikan ($p < 0,05$). Sehingga ekstrak etanol 25% dapat dijadikan sebagai agen antiosteoarthritis kedepannya.

UCAPAN TERIMAKASIH

Tim penulis mengucapkan apresiasi dan terima kasih kepada FKIK UNJA atas dukungan pada program hibah penelitian terapan, sebagaimana tercantum dalam kontrak penelitian nomor 260/UN21.11/PT01.05/SPK/2025.

DAFTAR PUSTAKA

1. Ginting OSBr. Buku Ajar Obat Tradisional. Guepedia. 2022.
2. Bustanussalam. Pemanfaatan Obat Tradisional (herbal) sebagai Obat Alternatif. BioTrends. 2016;7(1).

3. Dewoto HR. Pengembangan Obat Tradisional Indonesia Menjadi Fitofarmaka *. *Majalah Kedokt Indones*. 2007.
4. Rohida B. The Classification of Plant Bioactive Compounds, their Structure and Applications in Daily Life. In: *Plant Secondary Metabolites - Occurrence, Structure and Role*. 2025. doi:10.5772/intechopen.1010332
5. Latha D, Hrishikesh D, Shekhar CC. Phytochemical screening of selected medicinal plants from the Dakshina Kannada and Udupi Districts in the Western Ghats of Karnataka. *J Pharmacogn Phytochem*. 2025;14(2). doi:10.22271/phyto.2025.v14.i2e.15308
6. Huang W, Wang Y, Tian W, Cui X, Tu P, Li J, et al. Biosynthesis Investigations of Terpenoid, Alkaloid, and Flavonoid Antimicrobial Agents Derived from Medicinal Plants. *Antibiotics*. 2022. doi:10.3390/antibiotics11101380
7. Charlesworth J, Fitzpatrick J, Perera NKP, Orchard J. Osteoarthritis- a systematic review of long-term safety implications for osteoarthritis of the knee. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019;20(1). doi:10.1186/s12891-019-2525-0
8. Allen KD, Thoma LM, Golightly YM. Epidemiology of osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2022;30(2). doi:10.1016/j.joca.2021.04.020
9. Astephen Wilson JL, Kobsar D. Osteoarthritis year in review 2020: mechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2021. doi:10.1016/j.joca.2020.12.009
10. Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, Abbasi-Kangevari M, Abbastabar H, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *The Lancet*. 2020;396(10258). doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9
11. E.C. RM. Conservative treatment of acute knee osteoarthritis: A review of the Cochrane Library. *Journal of Acute Disease*. 2016;5(3).
12. Sari LM, Hakim RF, Mubarak Z, Andriyanto A. Analysis of phenolic compounds and immunomodulatory activity of areca nut extract from Aceh, Indonesia, against *Staphylococcus aureus* infection in Sprague-Dawley rats. *Vet World*. 2020;13(1). doi:10.14202/vetworld.2020.134-140
13. Xiao Y, Yang Y, Yong J, Lu C. Chemical Components and Biological Activities of Areca catechu L. *Biomed Res Rev*. 2019;3(3). doi:10.15761/brr.1000131
14. Chen JZ, Pan XY, Guo T, Kuang FJ, Kang ZH, Luo JG. Research progress on Areca catechu. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*. 2025;50(17). doi:10.19540/j.cnki.cjcm.20250605.202
15. Irwandi P, Anggi Purwanti A. Daya Saing dan Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Ekspor Komoditas Pinang di Pasar Internasional. *Journal of Agribusiness and Community Empowerment (JACE)*. 2024;7(2). doi:10.32530/jace.v7i2.782
16. Tourabi M, Faiz K, Ezzougari R, Louasté B, Merzouki M, Daelbait M, et al. Optimization of extraction process and solvent polarities to enhance the recovery of phytochemical compounds, nutritional content, and biofunctional properties of *Mentha longifolia* L. extracts. *Bioresour Bioprocess*. 2025;12(1). doi:10.1186/s40643-025-00859-8
17. Royani A, Mubarak NM, Hanafi M, Verma C, Lotulung PDN, Prastya ME, et al. Effect of solvent polarity on yield extract, antioxidant and antibacterial activities of phytochemicals from *Andrographis paniculata* leaves*. *Indian Chemical Engineer*. 2025;67(1). doi:10.1080/00194506.2024.2409260
18. Humaryanto, Sani F., Rahman A.O., Yuliawati, Muhaimin, Khatib A. Pengaruh Variasi Konsentrasi Pelarut Etanol Ekstrak Biji Pinang (*Areca catechu*) Terhadap Aktivitas Lipoxygenase. *Paten Sederhana*. 2024 Apr;(No. IDS000007784).
19. Kahnt AS, Angioni C, Göbel T, Hofmann B, Roos J, Steinbrink SD, et al. Inhibitors of Human 5-Lipoxygenase Potently Interfere With Prostaglandin Transport. *Front Pharmacol*. 2022;12. doi:10.3389/fphar.2021.782584

20. Silva AA, Oliveira LL, Queiroz-Junior CM, Caldeira BFCV, Soares ACBR, Mattos GC, et al. 5-lipoxygenase is critically involved in joint inflammation and damage in experimental osteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2025;33(7). doi:10.1007/s10787-025-01776-0
21. Rusdi MS, Sofiyetti S, Efendi MR, Sani KF. Kombucha analog from Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* (Scheff) Boerl) fruit: Standardization of polyphenolic compounds, study of antioxidant and antihyperglycemic activities. *Journal of Research in Pharmacy*. 2025;29(6). doi:10.12991/jrespharm.1797835
22. Humaryanto H, Sanik F, Fairuz F. Topical anti-inflammatory effect of 25% ethanol extract of areca nut (*Areca catechu* L.) on the diameter and histopathology of osteoarthritis rat knees. *Pharmaciana*. 2025 Dec 16;15(3):388–97. doi:10.12928/pharmaciana.v15i3.28135
23. Humaryanto H, Sanik F, Fairuz F. Topical anti-inflammatory effect of 25% ethanol extract of areca nut (*Areca catechu* L.) on the diameter and histopathology of osteoarthritis rat knees. *Pharmaciana*. 2025;15(3). doi:10.12928/pharmaciana.v15i3.28135
24. Permata I, Santoni A, Afrizal, Afandi T. Characterization of Secondary Metabolites Profile from Methanol Fraction of Temurui (*Murraya koenigii* (Linn.) Spreng) Leaves Using UPLC-MS. *Borneo Journal of Pharmacy*. 2023;6(3). doi:10.33084/bjop.v6i3.4662
25. Youl O, Moné-Bassavé BRH, Yougbaré S, Yaro B, Traoré TK, Boly R, et al. Phytochemical Screening, Polyphenol and Flavonoid Contents, and Antioxidant and Antimicrobial Activities of *Opilia amentacea* Roxb. (*Opiliaceae*) Extracts. *Applied Biosciences*. 2023;2(3). doi:10.3390/applbiosci2030031
26. Giménez-Bastida JA, González-Sarriás A, Laparra-Llopis JM, Schneider C, Espín JC. Targeting mammalian 5-lipoxygenase by dietary phenolics as an anti-inflammatory mechanism: A systematic review. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15). doi:10.3390/ijms22157937
27. Sirše M. Effect of Dietary Polyphenols on Osteoarthritis—Molecular Mechanisms. *Life*. 2022. doi:10.3390/life12030436
28. Yuda DA, Rahman AO, Kasmadi FS, Humaryanto H. Anti-Inflammatory Effects of Ripe Areca Nut Ethyl Acetate Fraction in Wistar Rats with Knee Joints Osteoarthritis. *Jurnal Kedokteran Brawijaya*. 2023. doi:10.21776/ub.jkb.2022.032.03.1
29. Takahashi I, Matsuzaki T, Kuroki H, Hosono M. Induction of osteoarthritis by injecting monosodium iodoacetate into the patellofemoral joint of an experimental rat model. *PLoS One*. 2018;13(4). doi:10.1371/journal.pone.0196625
30. Sari RA, Luthfiana F, Sholihah I, Matsunami K, Sukardiman, Widyowati R. Antiosteoarthritis activities of 70% ethanol extract of *Eleutherine bulbosa* (mill.) urb. bulb on rats monosodium iodoacetate-induced osteoarthritis. *J Public Health Afr*. 2023;14(S1). doi:10.4081/jphia.2023.2506
31. Moilanen LJ, Hämäläinen M, Nummenmaa E, Ilmarinen P, Vuolteenaho K, Nieminen RM, et al. Monosodium iodoacetate-induced inflammation and joint pain are reduced in TRPA1 deficient mice - potential role of TRPA1 in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11). doi:10.1016/j.joca.2015.09.008
32. Galge A, Thange T. a Review on Diclofenac Sodium. [@International Research Journal of Modernization in Engineering](http://www.irjmets.com). 2023;5029(04).
33. Altman R, Bosch B, Brune K, Patrignani P, Young C. Advances in NSAID development: Evolution of diclofenac products using pharmaceutical technology. *Drugs*. 2015. doi:10.1007/s40265-015-0392-z
34. Wan Y, Lv Y, Li L, Yin Z. 15-Lipoxygenase-1 in osteoblasts promotes TGF- β 1 expression via inhibiting autophagy in human osteoarthritis. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2020;121. doi:10.1016/j.biopha.2019.109548

35. Abelira R. Peran Kurkumin Sebagai Terapi Pada Osteoarthritis. *Journal of Health Science and Physiotherapy*. 2020;2(1). doi:10.35893/jhsp.v2i1.36
36. Widjaja CH. Manfaat Jintan Hitam (*Nigella sativa*) sebagai Antiinflamasi dan Pereda Nyeri pada Osteoarthritis (OA). *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*. 2020;12(2). doi:10.35816/jiskh.v12i2.433
37. Humaryanto H, Rahman A, Quzwain F. Potential of Areca catechu nut extract for osteoarthritis: Study on rat model. *Biomolecular and Health Science Journal*. 2023;6(1):48. doi:10.4103/bhsj.bhsj_34_22
38. Humaryanto, Quzwain F, Hanina, Sani Kasmadi F, Arief Buana Perkasa T. Metabolite profile of 25% ethanol extract of Areca nut (*Areca catechu*) which has potential as an anti-inflammatory. *Proceedings Academic Universitas Jambi*. 2025. doi:https://doi.org/10.22437/proca.v1i2.50267