

## POTENSI TOKOTRIENOL DARI RED PALM SUPER OLEIN (RPSO) SEBAGAI ANTIINFLAMASI DALAM PENGOBATAN REUMATIK

Dina Ngurasinta Perangin Angin

**Abstrak** - *Red palm super olein* (RPSO) merupakan fraksi cair yang dihasilkan melalui fraksinasi berulang dari *red palm oil* (RPO). RPSO mengandung senyawa fitonutrien (karoten, vitamin E, skualena) yang tinggi. Beberapa tahun terakhir, tokotrienol mendapat perhatian yang tinggi karena sifat biologisnya yang multitarget, termasuk sebagai perlindungan saraf, antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Tokotrienol menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang signifikan dalam berbagai penyakit pada manusia, di antaranya penyakit kanker, kardiovaskular, neurodegeneratif, dan reumatik. Selain itu, tokotrienol dilaporkan sebagai agen antiinflamasi yang lebih kuat dibandingkan dengan tokoferol. Hal ini disebabkan karena tokotrienol memiliki rantai samping yang tidak jenuh, serta dapat menurunkan nilai *C-reactive protein* (CRP) 20—50% lebih banyak dari tokoferol yang mempunyai rantai samping yang jenuh. Namun, terdapat beberapa tantangan dalam pemanfaatan tokotrienol sebagai antiinflamasi, yaitu bioavailabilitas oral yang rendah, seperti cepat mengalami metabolisme dan ekskresi. Tulisan ini mengkaji potensi tokotrienol pada RPSO sebagai antiinflamasi pada reumatik, aktivitas antiinflamasi tokotrienol pada penanganan reumatik, tantangan pemanfaatan tokotrienol dalam pengobatan, dan pengembangan bentuk sediaan berbasis tokotrienol yang memberikan efek terapi optimal.

**Kata kunci:** antiinflamasi, reumatik, tokotrienol, transdermal

### PENDAHULUAN

*Red palm super olein* (RPSO) adalah produk yang dihasilkan melalui proses fraksinasi berulang dari *red palm oil* (RPO). RPSO memiliki asam oleat sebesar 47,57% dan asam palmitat sebesar 36,11%. Selain itu, RPSO mengandung senyawa fitonutrien berupa karoten 710,37 mg/kg, total vitamin E 1006,10 mg/kg, dan skualena 359,81 mg/kg (Mulyono et al., 2023). Tokotrienol memiliki sifat biologis yang multitarget, termasuk sebagai penurun lipid, perlindungan saraf, antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker (Ahsan, Ahad, Iqbal & Siddiqui, 2014; Maniam et al., 2018). Tokotrienol menunjukkan aktivitas antiinflamasi yang signifikan dalam berbagai penyakit pada manusia, salah satunya pada reumatik (Radhakrishnan, Tudawe, Chakravarthi, Chiew & Haleagrahara, 2014).

Reumatik adalah penyakit inflamasi kronis progresif yang sering menyebabkan kerusakan sendi permanen (Hidayat et al., 2021). Menurut *World Health*

*Organization* (WHO), sebagian besar kasus reumatik didiagnosis pada masa produktif dewasa, yaitu usia 20—40 tahun, sehingga dapat menghambat kualitas hidup seseorang (Anita, Munira, Mural & Shaily, 2021). Saat ini diperkirakan sekitar 1,3 juta orang menderita reumatik di Indonesia dengan 2—3 kali lebih tinggi terkena reumatik pada wanita dibandingkan pria (Hidayat et al., 2021). Reumatik ditandai dengan infiltrasi sel imun, misalnya makrofag, dan peradangan kronis pada jaringan sinovium. Etiologi pasti reumatik saat ini tidak diketahui. Namun, telah dibuktikan bahwa sejumlah sel efektor (misalnya, makrofag, limfosit T, dan sel dendritik), sitokin inflamasi, seperti *tumor necrosis factor alpha* (TNF- $\alpha$ ), *interleukin-1* (IL-1), dan *interleukin-6* (IL-6), serta interaksinya berkontribusi pada proses patologi reumatik (Li, Su, Cai & Liu, 2021a).

Beberapa penelitian telah menunjukkan bahwa tokotrienol memiliki efek protektif dan kuratif dalam melawan mekanisme molekuler yang menginduksi perubahan patologi yang terlihat pada reumatik (Haleagrahara, Swaminathan, Chakravarthi & Radhakrishnan, 2014; Kim et al., 2021; Radhakrishnan et al., 2014; Tejpal Singh, Aminuddin, Pang, Ekeuku & Chin, 2023; Zainal, Rahim, Radhakrishnan, Chang & Khaza'ai, 2019). Meskipun mekanisme kerjanya jelas,

*Penulis yang tidak disertai dengan catatan kaki instansi adalah peneliti pada Pusat Penelitian Kelapa Sawit*

Dina Ngurasinta Perangin Angin (✉)  
Pusat Penelitian Kelapa Sawit  
Jl. Brigjen Katamsno No. 51 Medan 20158, Indonesia  
Email: ngurasintaperanginangin@gmail.com

penggunaan klinis dari tokotrienol memiliki kendala, yaitu pada profil farmakokinetik dan bioavailabilitas oral yang rendah. Bioavailabilitas didefinisikan sebagai tingkat penyerapan dan ketersediaan konstituen aktif atau bagiannya di situs target. Selain itu, konsentrasi tokotrienol di plasma terdeteksi jauh lebih rendah dibandingkan dengan tokoferol dengan waktu paruh yang pendek (Maniam et al., 2018; Meganathan et al., 2015). Hal ini dapat disebabkan karena rendahnya afinitas protein transpor dari senyawa tokotrienol (Fu, Che, Tan & Teng, 2014; Mathew, Bhuvanendran, Nair & K Radhakrishnan, 2023).

Salah satu strategi yang dapat dilakukan untuk mengatasi bioavailabilitas yang rendah adalah menerapkan sistem penghantaran obat secara transdermal. Penghantaran obat secara transdermal merupakan sistem penghantaran obat yang diberikan melalui kulit dan diserap ke dalam sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah di kulit dan kemudian diedarkan ke seluruh tubuh. Sistem penghantaran ini secara khusus diadaptasi untuk obat dengan bioavailabilitas oral yang rendah. Hal ini memungkinkan untuk menghindari efek samping di saluran pencernaan, metabolisme lintas pertama hati (perubahan molekul obat aktif di hati menjadi molekul tidak aktif atau menjadi molekul yang dapat menyebabkan timbulnya efek samping sebelum mencapai target kerja), menghasilkan kepatuhan pasien yang lebih baik, serta kontrol atas tingkat pelepasan obat. Namun, sifat penghalang kulit

membuat sebagian besar obat sulit menembus melalui rute ini. Oleh sebab itu, *nano-carrier* telah dikembangkan untuk meningkatkan pengiriman ke dalam dan melalui kulit. Sampai saat ini, pengembangan praklinis *nano-carrier* untuk tokotrienol yang telah dilakukan adalah niosom, nanoemulsi, *nanostructured lipid carriers* (NLC), ethosom dan polimer nanopartikel (Maniam et al., 2018; Touti, Noun, Guimberteau, Lecomte & Faure, 2020). Berdasarkan uraian di atas, tulisan ini bertujuan untuk mengkaji potensi tokotrienol pada RPSO sebagai antiinflamasi pada reumatik, aktivitas antiinflamasi tokotrienol pada penanganan reumatik, tantangan pemanfaatan tokotrienol dalam pengobatan, dan pengembangan bentuk sediaan berbasis tokotrienol yang memberikan efek terapi optimal.

#### RED PALM SUPER OLEIN

*Red palm super olein* (RPSO) adalah produk fraksinasi berulang dari RPO dengan kategori super olein, yang memiliki komposisi asam oleat yang lebih tinggi dan asam palmitat yang lebih rendah dibandingkan RPO. Fraksinasi berulang dari RPO juga meningkatkan konsentrasi senyawa fitonutrien pada fraksi olein, karena senyawa fitonutrien terkonsentrasi pada fraksi olein (Mulyono et al., 2023). Kandungan senyawa fitonutrien dan asam lemak pada RPSO dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Kandungan Senyawa Fitonutrien dan Asam Lemak pada RPSO.

Karakteristik RPSO	
Fitonutrien	Komposisi (mg/kg)
Total Karoten	710,37
Total Vitamin E	1006,10
$\alpha$ -Tokoferol	71,38
$\alpha$ -Tokotrienol	299,17
$\gamma$ -Tokotrienol	493,02
$\delta$ -Tokotrienol	142,54
Skualena	359,81

(continued)

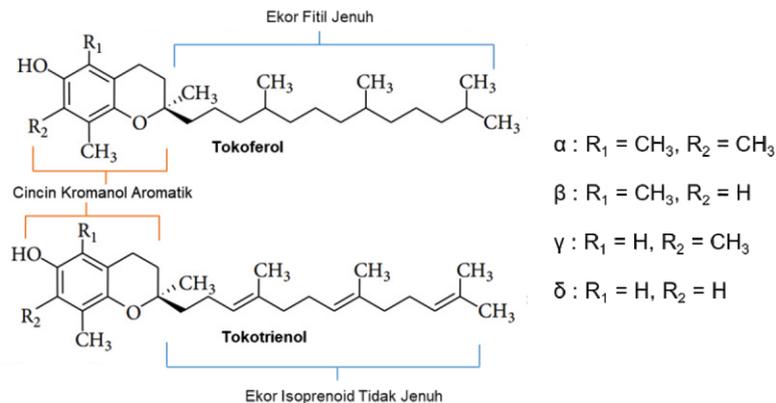
Karakteristik RPSO	
Asam Lemak	Komposisi (%)
Asam Laurat (C12:0)	0,13
Asam Miristat (C14:0)	0,69
Asam Palmitat (C16:0)	36,11
Asam Palmitoleat (C16:1)	0,13
Asam Stearat (C18:0)	3,8
Asam Oleat (C18:1)	47,57
Asam Linoleate (C18:2)	11,06
Asam Linolenat (C18:3)	0,20
Asam Arakidat (C20:0)	0,33
Asam Gondoat (C20:1)	0,19
$\Sigma$ SFA ( <i>saturated fatty acids</i> )	40,85
$\Sigma$ MUFA ( <i>monounsaturated fatty acid</i> )	47,89
$\Sigma$ PUFA ( <i>polyunsaturated fatty acid</i> )	11,25
Titik leleh ( $^{\circ}$ C)	13
Bilangan iodin	63.93

Sumber: Mulyono et al. (2023)

Fitonutrien yang terdapat dalam RPSO terdiri dari skualena, karoten dan vitamin E. RPSO mengandung lebih dari 1000 mg/kg total vitamin E dengan rasio isomer vitamin E (tokotrienol:tokoferol) sebesar 93 : 7. Tokoferol dan tokotrienol masing-masing terdiri dari empat subbentuk (alfa ( $\alpha$ ), beta ( $\beta$ ), gama ( $\gamma$ ), dan delta ( $\delta$ )), serta memiliki kemiripan struktur yang dapat dilihat pada Gambar 1. Isomer vitamin E yang terdapat dalam RPSO adalah  $\alpha$ -Tokoferol,  $\alpha$ -Tokotrienol,  $\gamma$ -Tokotrienol, dan  $\delta$ -Tokotrienol. Tokotrienol memiliki rantai samping yang tidak jenuh dan adanya tiga ikatan rangkap karbon pada ekor farnesil isoprenoidnya, sedangkan tokoferol memiliki rantai samping yang jenuh (Mulyono et al., 2023; Ranasinghe, Mathai & Zulli, 2022).

Senyawa fitonutrien yang terdapat pada RPSO memiliki aktivitas biologis yang bermanfaat bagi kesehatan manusia. Senyawa karotenoid, skualena

dan vitamin E merupakan antioksidan alami yang sangat kuat dan dapat mengurangi bahkan mencegah berbagai gangguan kesehatan yang dimediasi radikal bebas, seperti *reactive oxygen species* (ROS) (Fiedor & Burda, 2014). Tokoferol dan tokotrienol adalah isomer vitamin E yang terkenal dengan kemampuannya dalam meningkatkan stabilitas oksidatif minyak nabati, berkat sifat antioksidannya (Gonzalez-Diaz & Alberto García-Núñez, 2022). Selain itu, tokotrienol dan tokoferol memiliki potensi terapeutik yang cukup besar, salah satunya sebagai antiinflamasi. Namun, tokotrienol dilaporkan sebagai agen antiinflamasi yang lebih kuat karena rantai sampingnya yang tidak jenuh dan adanya tiga ikatan rangkap karbon pada ekor farnesil isoprenoidnya dibandingkan dengan rantai samping tokoferol yang jenuh (Azzi, 2018; Ramanathan, Tan, Loh, Soh & Yap, 2018; Zainal et al., 2019).



Gambar 1. Struktur Tokoferol dan Tokotrienol.  
Diadaptasi dari Neophytou & Constantinou (2015)

## INFLAMASI

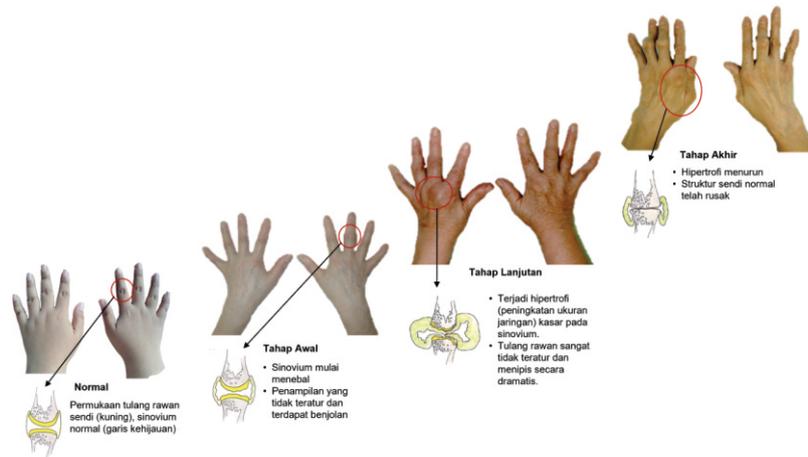
Inflamasi atau peradangan merupakan respons sistem imun terhadap rangsangan berbahaya, seperti patogen, sel-sel yang rusak, senyawa beracun, atau iradiasi. Selama respons inflamasi akut, peristiwa dan interaksi seluler, serta molekuler akan meminimalkan kemungkinan terjadinya cedera atau infeksi secara efisien (Aghasafari, George & Pidaparti, 2019). Proses ini, berkontribusi pada pemulihan sirkulasi darah dalam jaringan dan mengatasi inflamasi akut. Namun, inflamasi akut yang tidak terkontrol dapat berubah menjadi kronis dan berkontribusi terhadap berbagai penyakit. Pada tingkat jaringan, inflamasi ditandai dengan kemerahan, bengkak, panas, nyeri, hingga hilangnya fungsi jaringan. Peristiwa pada sirkulasi darah yang terjadi selama proses inflamasi di antaranya adalah perubahan permeabilitas vaskular, akumulasi leukosit, serta pelepasan mediator inflamasi (Chen et al., 2018; Germolec, Shipkowski, Frawley & Evans, 2018).

Untuk menghilangkan atau menetralkan rangsangan yang berbahaya, mediator inflamasi akan merangsang sistem imun (leukosit). Neutrofil umumnya adalah leukosit pertama yang muncul di tempat terjadinya inflamasi. Sel-sel ini adalah sel garis pertahanan pertama yang berfungsi terutama sebagai fagosit (Germolec et al., 2018). Limfosit B dan T memainkan peran besar dalam respon imun adaptif. Kedua sel ini memberikan respons humoral dan seluler yang lebih spesifik (Chen et al., 2018).

Inflamasi merupakan faktor penyumbang utama terhadap patogenesis banyak penyakit seperti aterosklerosis dan penyakit kardiovaskuler lainnya, reumatik, osteoporosis, diabetes melitus, penyakit paru obstruktif kronik, alzheimer, dan kanker (Mathew et al., 2023).

## INFLAMASI PADA REUMATIK

Reumatik adalah penyakit sendi inflamasi kronis dengan degradasi yang luas pada tulang rawan dan tulang keras. Sebagian besar kasus reumatik terjadi selama masa produktif dewasa, yaitu usia 20—40 tahun dan umumnya bermanifestasi sebagai nyeri serta kekakuan sendi (Tejpal Singh et al., 2023). Karakteristik perubahan sendi jari tangan pada reumatik ditunjukkan pada Gambar 2. Pada persendian normal, sinovium tidak dapat dilihat atau hanya dapat divisualisasikan sebagai garis tipis. Kelainan sinovium adalah tanda paling awal yang terlihat pada reumatik. Sinovium mengalami penebalan dan semakin menebal seiring perkembangan penyakit. Saat sinovium menebal, sendi akan didominasi oleh sinovium, dan sinovium dapat bermigrasi melintasi permukaan tulang rawan, yang akhirnya menghasilkan erosi. Dengan perkembangan lebih lanjut, tulang rawan dan tulang keras dapat diserang. Penghancuran struktur dan tendon kapsuler di sekitarnya juga dapat terjadi (Holmdahl, Malmström & Burkhardt, 2014; Munk et al., 2002; Takeuchi, 2018).



Gambar 2. Karakteristik perubahan sendi jari tangan pada reumatik. Diadaptasi dari Holmdahl et al. (2014); Munk et al. (2002); Takeuchi (2018)

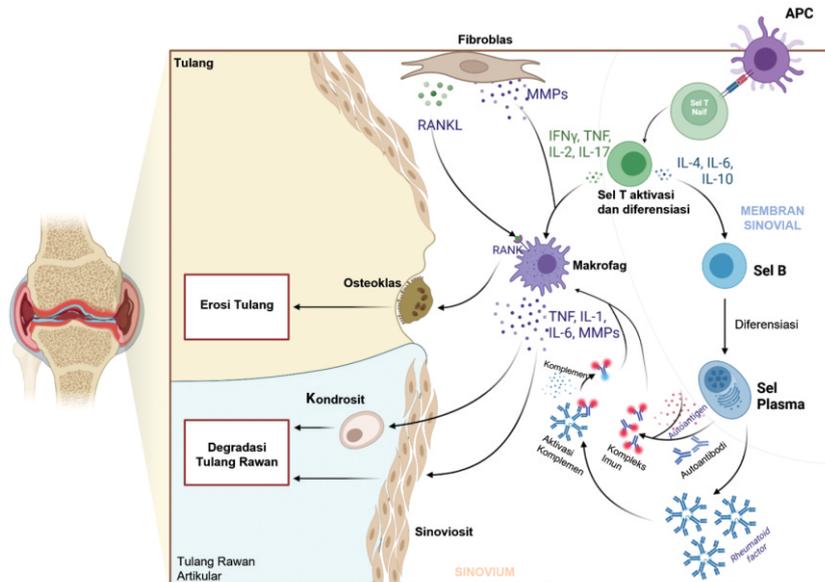
Reumatik ditandai dengan infiltrasi membran sinovial oleh sel T, sel B, dan monosit. Sel T akan berdiferensiasi menjadi *T-helper cell-1* (Th1), *T-helper cell-17* (TH17), atau *T-follicular helper* (Tfh) melepaskan limfokin yang dapat mengaktifkan makrofag, interferon gama (IFN- $\gamma$ ), interleukin-17 (IL-17). Sel B akan berdiferensiasi dan mengeluarkan autoantibodi. Autoantibodi berikatan dengan autoantigen membentuk kompleks imun di sinovium (Kondo, Kuroda & Kobayashi, 2021). Kompleks imun akan menghasilkan sel B lain untuk membentuk antibodi anti-immunoglobulin G (anti-IgG) (*rheumatoid factor*) yang memperbesar kompleks imun. Kompleks imun dapat berikatan dengan makrofag, sehingga mengeluarkan sitokin proinflamasi dan mediator inflamasi lainnya, seperti TNF- $\alpha$ , IL-6. Membran sinovial yang melebar sering disebut dengan "pannus" (Blüml, Redlich & Smolen, 2014). Molekul seperti *receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand* (RANKL) dan prostaglandin diinduksi oleh sitokin proinflamasi akan memediasi gejala penyakit, termasuk rasa sakit dan bengkak. Fibroblas yang mengekspresikan *receptor activator of nuclear factor kappa-B* (RANK) dan ligan RANKL, terutama di tempat adanya sitokin proinflamasi dapat mengaktifkan makrofag untuk berdiferensiasi melalui preosteoklas menjadi osteoklas yang menyerang tulang dari situs sinovial, proses ini dimulai di persimpangan antara tulang rawan dan tulang. Sitokin juga mengaktifkan kondrosit untuk mengeluarkan enzim yang mendegradasi tulang rawan. Peristiwa molekuler dan seluler ini menghasilkan ekspresi penyakit secara

klinis (Aletaha & Smolen, 2018). Peristiwa molekuler dan seluler ini dapat dilihat pada Gambar 3.

Sel Th17 dikenal sebagai pendorong terjadinya reumatik, terutama pada tahap awal perkembangan penyakit. Sel Th17 menghasilkan IL-17A, IL-17F dan *interleukin-22* (IL-22) yang akan merangsang makrofag dan fibroblas untuk menghasilkan lebih banyak faktor proinflamasi (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  dan prostaglandin E2 (PGE2)) yang memicu peradangan sinovial. Kerusakan tulang dan kartilago diinduksi oleh IL-17A pada reumatik. IL-17A menyebabkan penurunan pembentukan tulang dan peningkatan erosi tulang dengan memicu diferensiasi sel induk osteoklas menjadi osteoklas dewasa. IL-17A juga menyebabkan kerusakan kartilago dengan menstimulasi sinoviosit untuk memproduksi *matrix metalloproteinase* (MMP-1). TNF- $\alpha$ , produk makrofag sinovial, sel B dan sel pembunuh alami memainkan peran penting dalam memediasi peradangan sendi, resorpsi tulang, dan penghancuran tulang rawan pada reumatik. TNF- $\alpha$  merangsang produksi sitokin inflamasi seperti *interleukin-1 beta* (IL-1 $\beta$ ) dan IL-6 oleh leukosit dan meningkatkan peradangan sinovial. TNF- $\alpha$  dapat secara langsung merangsang osteoklastogenesis atau secara tidak langsung dengan merangsang sekresi RANKL oleh osteosit. RANKL memainkan peran penting dalam regenerasi dan perubahan bentuk tulang karena RANKL akan berikatan dengan RANK untuk menginduksi osteoklastogenesis. Pada reumatik, kerusakan tulang dihasilkan dari aktivasi abnormal osteoklas yang diinduksi oleh RANKL, terutama diproduksi oleh sel imun

seperti sel Th17, makrofag, sel dendritik, sel B teraktivasi. Hal ini tidak seperti kondisi fisiologis normal, RANKL diproduksi

oleh osteoblast (Ahsan et al., 2014; Kim et al., 2021; Li et al., 2021b).



Gambar 3. Patogenesis dari reumatik. Diadaptasi dari Aletaha & Smolen (2018)

### PENGOBATAN PADA REUMATIK

Studi terdahulu menunjukkan bahwa kerusakan sendi permanen pada reumatik dapat terjadi pada 2 tahun pertama sejak timbulnya penyakit. Sehingga, manajemen pengobatan reumatik yang optimal sangat penting selama 3 sampai 6 bulan pertama (Aletaha & Smolen, 2018; Mueller et al., 2021).

#### Pengobatan menggunakan obat-obatan

Pengobatan reumatik diarahkan pada pengelolaan rasa sakit dan inflamasi, meningkatkan

kekuatan dan mobilitas, serta mencegah kerusakan sendi dan kelainan bentuk. Obat-obatan yang saat ini digunakan untuk penanganan reumatik dapat dilihat pada Tabel 2. Namun, obat-obat yang saat ini digunakan memiliki efek samping. NSAID dan kortikosteroid efek samping yang parah dan memengaruhi sistem gastrointestinal, paru, serta hematologi. Obat-obat biologis dapat meningkatkan kerentanan terhadap infeksi dan penyakit saraf, seperti limfoma. Oleh karena itu, terdapat kebutuhan untuk mencari agen terapi alternatif dengan efek samping yang minimal (Anita et al., 2021; Tejpal Singh et al., 2023; Zainal et al., 2019).

Tabel 2. Obat-obatan untuk penanganan reumatik

Golongan Obat	Mekanisme
<i>Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Selektif menghambat COX-2. Contoh : Celecoxib</li> <li>● Menghambat prostaglandin . Contoh : Indometasin</li> <li>● Menghambat sintesis COX dan prostaglandin . Contoh : Natrium diklofenak</li> <li>● Menghambat COX-1 dan COX-2. Contoh : Piroksikam</li> </ul>

(continued)

Golongan Obat	Mekanisme
Kortikosteroid	<ul style="list-style-type: none"> <li>Memodulasi ekspresi gen. Contoh : Prednison</li> </ul>
<i>Disease-modifying antirheumatic drugs</i> (DMARDs)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Menghambat enzim dihidrofolat reductase. Contoh : Metotreksat, Sulfasazalin</li> <li>Imunosupresan, menghambat transkripsi sitokin di sel T yang aktif. Contoh : Siklosporin</li> </ul>
<i>Biological DMARDs</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Inhibitor TNF-<math>\alpha</math> . Contoh : Golimumab</li> </ul>

Sumber: Anita et al. (2021); Hardy, Raza & Cooper (2020)

### Pengobatan menggunakan agen terapi yang berasal dari tanaman

Saat ini, pengobatan reumatik sangat bergantung pada penggunaan NSAID dalam jangka panjang. Namun, penggunaan NSAID dalam jangka panjang

menunjukkan berbagai efek samping. Oleh karena itu, terdapat kebutuhan untuk mencari agen terapi alternatif dengan efek samping minimal (Zainal et al., 2019). Beberapa agen terapi yang berasal dari tanaman yang dimanfaatkan untuk pengobatan reumatik dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Agen terapi yang berasal dari tanaman yang dimanfaatkan untuk pengobatan reumatik

Agen Terapi	Efek	Sumber
<i>Cinnamaldehyde</i> ( <i>Cinnamon Oil</i> )	Menurunkan kadar plasma IL-1 $\beta$	(Liu et al., 2020)
Kurkumin ( <i>Curcuma longa</i> L.)	Menurunkan kadar plasma IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , MMP-1, and MMP-3.	(Dai, Zhou, Xu & Song, 2018)
Resveratrol ( <i>Polygonum cuspidatum</i> )	Menghambat jalur pensinyalan <i>mitogen-activated protein kinase</i> (MAPK) yang juga berperan dalam inflamasi	(Yang et al., 2018)
Delta-tokotrienol ( $\delta$ T3) dari <i>Rice Bran</i>	Menghambat jalur pensinyalan MAPK	(Shen et al., 2018)
<i>Tocotrienol-Rich Fraction</i> (TRF) dari minyak kelapa sawit	Menurunkan kadar plasma IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , dan CRP	(Zainal et al., 2019)

Beberapa studi di atas menggunakan senyawa metabolit sekunder dari tanaman sebagai agen terapi dalam pengobatan reumatik. Namun, beberapa di antaranya berasal dari basis minyak atsiri (*essential oil*) yang memiliki harga relatif lebih mahal (Zhao et al.,

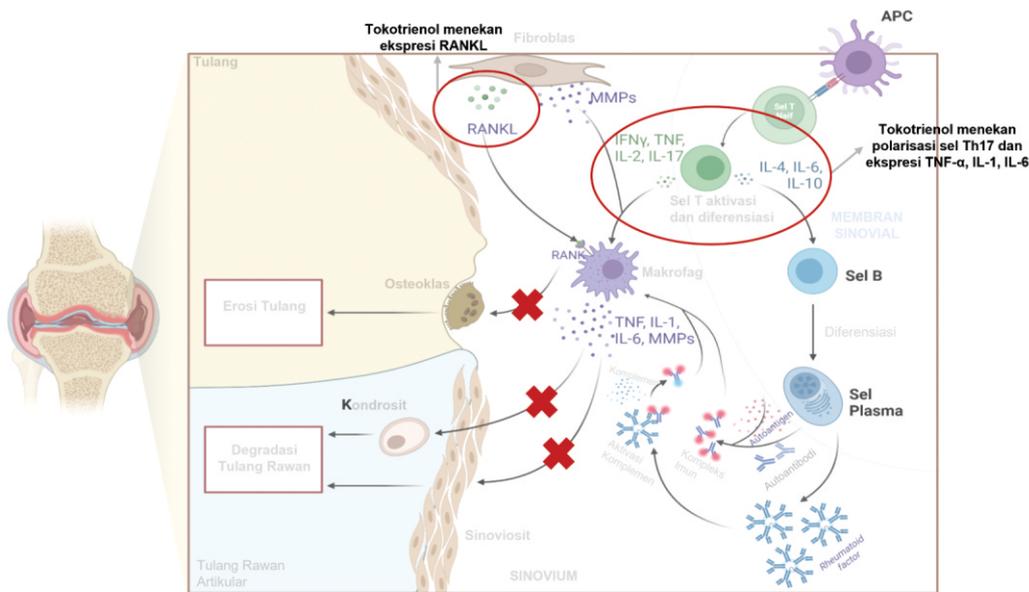
2021). Tokotrienol dan tokoferol hanya dapat diperoleh dari tumbuhan dan dikenal sebagai antioksidan utama yang larut dalam lemak yang terdapat dalam plasma darah manusia. Oleh karena itu, tokotrienol dan tokoferol sangat menjanjikan dalam menangani

penyakit dalam spektrum yang luas (Ranasinghe et al., 2022).

### PERAN TOKOTRIENOL PADA REUMATIK

Tokotrienol telah dipelajari secara ekstensif atas kemampuannya sebagai antiinflamasi dan telah terbukti secara ilmiah sangat menjanjikan (Ahsan et al., 2014). Tokotrienol menunjukkan efek protektif dalam melawan mekanisme molekuler yang menginduksi perubahan patologis yang terlihat pada reumatik. Mekanisme tokotrienol pada pengobatan reumatik ditunjukkan pada Gambar 4. Tokotrienol secara signifikan mengurangi ekspresi RANKL yang

diaktivasi IL-17, osteoklastogenesis yang diinduksi RANKL dan upregulasi TNF- $\alpha$ . Tokotrienol juga secara signifikan menekan diferensiasi osteoklas pada hewan percobaan. Proporsi sel T IL-17+ atau cluster of differentiation-4 (CD4+) dalam kondisi polarisasi Th17, kondisi sel Th17 dan sel T regulator mengalami diferensiasi juga berkurang karena tokotrienol. Tingkat plasma IL-1 $\beta$  dan IL-6 juga berkurang secara signifikan setelah pengobatan tokotrienol. Tokotrienol secara signifikan mengurangi kadar CRP yang merupakan penanda inflamasi (Tejpal Singh et al., 2023), serta telah terbukti menekan ekspresi TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, dan COX-2 yang merupakan mediator inflamasi (Ahsan et al., 2014).



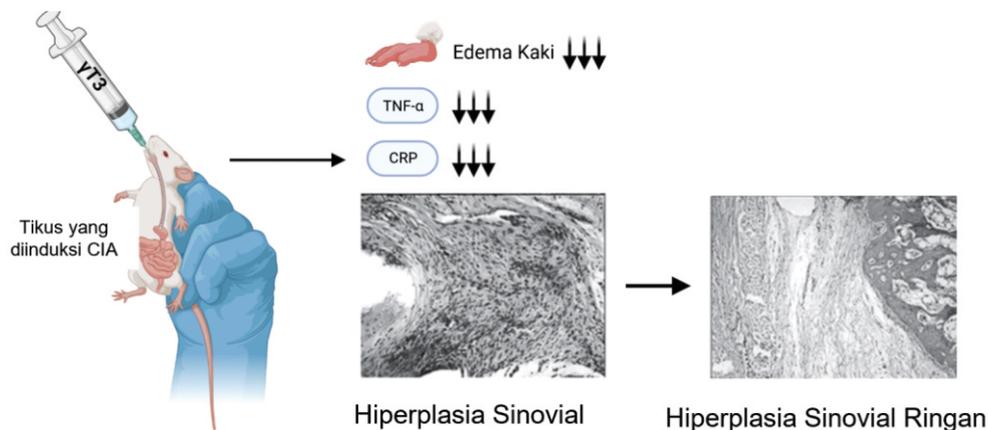
Gambar 4. Mekanisme tokotrienol pada reumatik. Diadaptasi dari Ahsan et al. (2014); Aletaha & Smolen (2018); Tejpal Singh et al. (2023)

Beberapa studi telah dilakukan untuk mengkaji sifat antiinflamasi dari tokotrienol untuk penanganan reumatik yang dapat dilihat pada Tabel 4. *Collagen-induced arthritis* (CIA) adalah tikus percobaan reumatik yang mengalami radang sendi diinduksi dengan menyuntikkan emulsi *complete Freund's adjuvant* (CFA) serta kolagen tipe II pada tikus, yang memicu CIA (Zainal et al., 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Radhakrishnan et al., (2014), mengkaji efek pemberian gama-tokotrienol ( $\gamma$ T3) pada subjek tikus yang diinduksi CIA diberi  $\gamma$ T3

secara oral selama satu bulan. Efek pemberian  $\gamma$ T3 pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 5. Penelitian ini menunjukkan terjadi penurunan kadar plasma CRP dan TNF- $\alpha$  yang merupakan agen pro-inflamasi. Sehingga, diamati bahwa pengobatan dengan  $\gamma$ T3 mengurangi peradangan dan memperbaiki morfologi sendi. Hal ini ditunjukkan pada hasil citra histopatologis dengan pemberian  $\gamma$ T3 menyebabkan hiperplasia sinovial yang terjadi menjadi hiperplasia sinovial ringan (Radhakrishnan et al., 2014).

Tabel 4. Studi-studi sebelumnya tentang pemanfaatan tokotrienol pada pengobatan reumatik

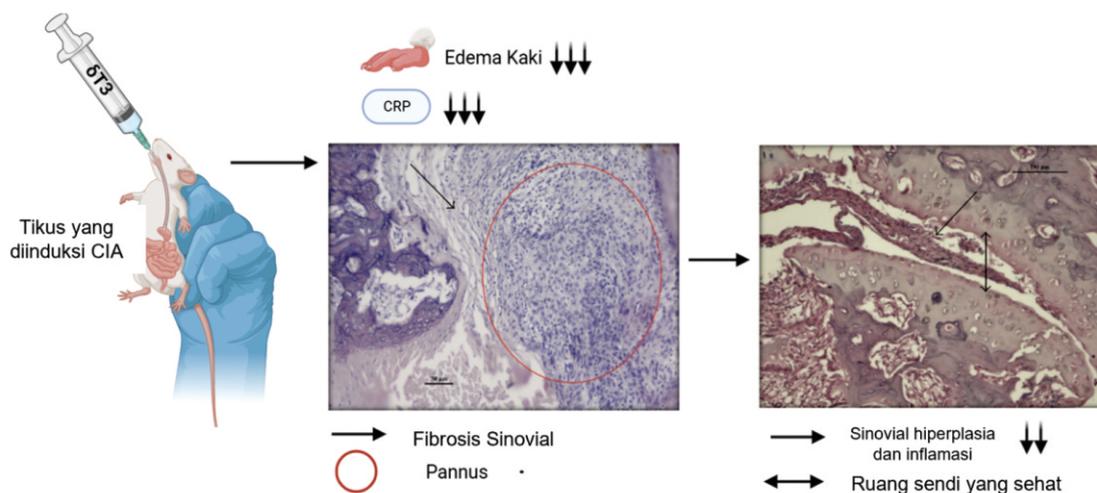
Sampel	Efek	Sumber
Tokotrienol	Tokotrienol dapat menghambat osteoklastogenesis yang diinduksi sel Th17 dengan berbagai cara :  1. Tokotrienol menghambat ekspresi RANKL yang diinduksi oleh IL-17 2. Tokotrienol mengurangi diferensiasi osteoklas yang diinduksi IL-17 3. Tokotrienol menghambat diferensiasi osteoklas yang diinduksi sel Th17	(Kim et al., 2021)
Gama-tokotrienol ( $\gamma$ T3)	1. Penurunan kadar plasma CRP dan TNF- $\alpha$ 2. Memperbaiki morfologi sendi	(Radhakrishnan et al., 2014)
Delta-tokotrienol ( $\delta$ T3)	1. Penurunan kadar plasma CRP dan TNF - $\alpha$ 2. Perbaikan histopatologi	(Haleagrahara et al., 2014)
<i>Tocotrienol-Rich Fraction</i> (TRF) dari minyak kelapa sawit	1. Penurunan kadar plasma IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ , dan CRP 2. Tanda-tanda peradangan berkurang 3. Perbaikan histopatologi 4. Meningkatkan kandungan mineral tulang dan mobilitas	(Zainal et al., 2019)



Gambar 5. Efek pemberian  $\gamma$  T3 pada tikus yang diinduksi CIA. Diadaptasi dari Radhakrishnan et al. (2014)

Hasil serupa diamati pula pada penelitian yang dilakukan oleh Haleagrahara, et al., (2014), menggunakan tikus CIA yang diberi delta-tokotrienol ( $\delta T3$ ) secara oral selama 25 hari. Efek pemberian  $\delta T3$  pada tikus yang diinduksi CIA pada penelitian ini dapat dilihat pada Gambar 6. Pengobatan  $\delta T3$  memberikan penurunan yang signifikan pada edema

(pembengkakan) kaki. Hal ini dapat disebabkan karena terjadi penurunan kadar CRP plasma dan  $TNF-\alpha$  jika dibandingkan dengan terapi Glukosamin. Selain itu, pada citra histopatologis dapat dilihat terjadi perbaikan pada fibrosis sinovial sekaligus mencegah kemunculan pannus pada persendian tikus (Haleagrahara et al., 2014).



Gambar 6. Efek pemberian  $\delta T3$  pada tikus yang diinduksi CIA. Diadaptasi dari Haleagrahara et al. (2014)

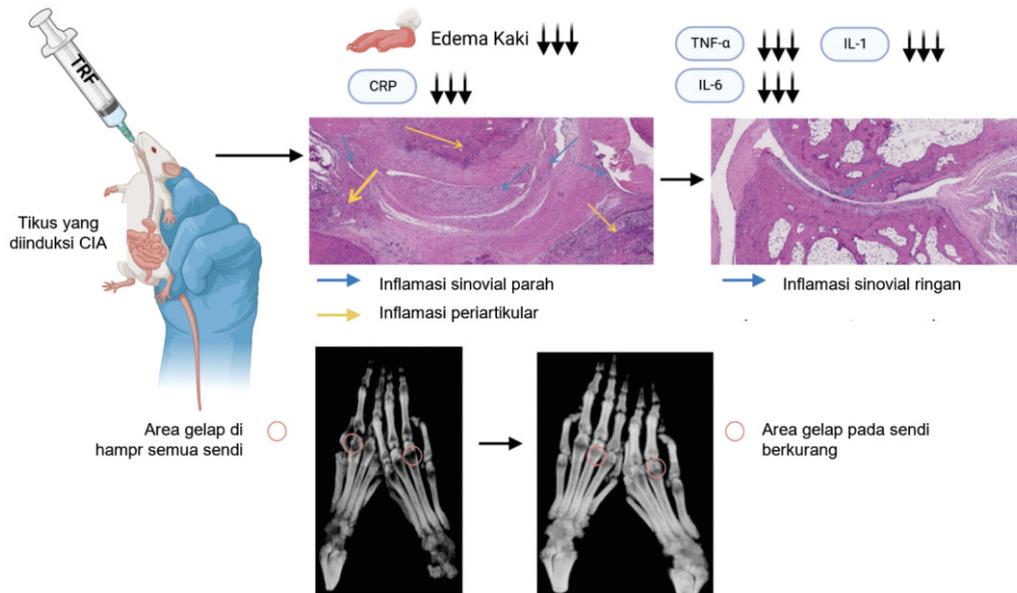
Zainal et al., (2019), melakukan suplementasi tokotrienol-rich fraction (TRF) yang berasal dari minyak kelapa sawit pada tikus CIA selama 17 hari. Hasil penelitiannya menunjukkan terjadinya penurunan peradangan, yaitu berkurangnya kemerahan dan pembengkakan sendi. Hal ini dapat dilihat pada Gambar 7 yang menunjukkan bahwa tingkat plasma IL-6, IL-1,  $TNF-\alpha$ , dan CRP juga berkurang pada tikus CIA yang diberi TRF dibanding dengan tikus yang tidak diberi TRF. Hal ini juga dibuktikan dengan terjadinya perbaikan histopatologi yang ditandai dengan penurunan tingkat keparahan inflamasi synovial. Selain itu, area gelap yang menunjukkan terjadinya kerapuhan tulang pada tikus yang diinduksi CIA dengan pemberian TRF menunjukkan peningkatan kepadatan mineral tulang, yang menyebabkan peningkatan mobilitas tikus (Zainal et al., 2019).

Berdasarkan hasil ulasan Gambar 7, dapat disimpulkan bahwa tokotrienol memberikan efek yang signifikan dalam pengobatan reumatik.

Sehingga, tokotrienol dapat dimanfaatkan sebagai bahan aktif yang potensial untuk dikembangkan menjadi sediaan farmasi yang sesuai agar mencapai efek terapi yang optimal. Oleh karena itu, tokotrienol yang terdapat di dalam RPSO dapat menjadi pilihan agen terapi. Selain itu, telah banyak studi yang menunjukkan bahwa tokotrienol dari kelapa sawit memungkinkan untuk digunakan sebagai suplemen nutrisi dan agen terapeutik alternatif yang dilaporkan tanpa efek samping. Mengingat sifat antiinflamasinya, tokotrienol dapat menjadi agen pengobatan yang potensial untuk penanganan reumatik (Tejpal Singh et al., 2023; Zainal et al., 2019).

#### TANTANGAN DALAM PEMANFAATAN TOKOTRIENOL SEBAGAI AGEN TERAPI DALAM PENGOBATAN

Tantangan dalam pemanfaatan tokotrienol sebagai agen terapi dalam pengobatan adalah tokotrienol



Gambar 7. Efek pemberian TRF pada tikus yang diinduksi CIA. Diadaptasi dari Zainal et al. (2019)

memiliki bioavailabilitas secara oral tergolong singkat dan tidak bertahan dalam plasma untuk jangka waktu yang memadai. Konsentrasi tokotrienol dalam darah mencapai puncaknya tidak lebih dari 3,5—4 jam, tetapi menghilang sepenuhnya dari darah setelah 24 jam (Ranasinghe et al., 2022). Pemberian oral tidak cukup untuk meningkatkan bioavailabilitas tokotrienol untuk menekan peradangan karena waktu paruh yang pendek, metabolisme dan ekskresi yang cepat, dan transportasi yang terhambat dalam plasma (Wong et al., 2020). Tokotrienol memiliki waktu paruh ( $t_{1/2}$ ) yang pendek, yaitu alfa-tokotrienol ( $\alpha$ T3),  $\gamma$ T3, dan  $\delta$ T3 masing-masing sekitar 4 jam, 4 jam, dan 2 jam (H Madkour, 2021; Wong et al., 2020). Penghilangan tokotrienol yang cepat dalam plasma salah satunya disebabkan karena rendahnya afinitas protein transpor alpha tocopherol transfer protein ( $\alpha$ -TTP) terhadap tokotrienol. Bersamaan dengan itu, metabolisme lintas pertama hati dari vitamin E dapat menghambat bioavailabilitasnya. Proses metabolisme dan ekskresi tokotrienol dalam tubuh berlangsung cepat. Tokotrienol dimetabolisme, didegradasi, dan diekskresikan dalam urin lebih cepat karena memiliki ekor karbon tidak jenuh (Fu et al., 2014; Mathew et al., 2023).

Absorpsi dan bioavailabilitas tokotrienol dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kelarutan dan disolusi tokotrienol, yang mengarah pada peningkatan

permeabilitasnya. Hal ini dapat dicapai baik dengan modifikasi struktural atau dengan mengeksplorasi pendekatan formulasi baru (Mathew et al., 2023). Salah satu strategi penting untuk mengatasi bioavailabilitas senyawa yang rendah adalah dengan menggunakan *nano-carrier*, sebab *nano-carrier* memiliki ukuran kecil dan luas permukaan yang lebih besar untuk penghantaran obat yang efektif. *Nano-carrier* dapat melindungi obat yang bersifat hidrofilik/lipofilik dari degradasi, meningkatkan penyerapan di saluran pencernaan, memperluas sirkulasi sistemik, serta pelepasan obat yang teratur. *Nano-carrier* juga dapat meningkatkan waktu paruh, kelarutan, dan permeabilitas membran (Nair et al., 2022).

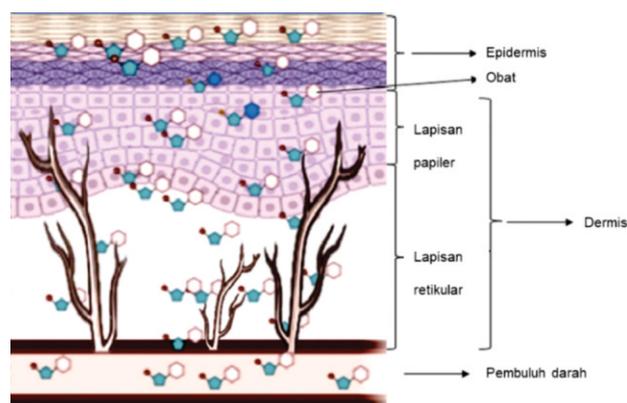
#### PERKEMBANGAN BENTUK SEDIAAN UNTUK PENGobatan REUMATIK

Bentuk sediaan obat pada pengobatan reumatik, seperti tablet, kapsul, dan suntikan, memiliki efek terapi. Namun, bentuk sediaan ini memiliki faktor pembatas. Sebagai contoh, sediaan oral memiliki kelemahan bioavailabilitas rendah, metabolisme lintas pertama hati. Hal tersebut juga yang menjadi tantangan dalam penghantaran tokotrienol secara oral, sedangkan suntikan dapat menyebabkan iritasi

kulit dan infeksi (Wong et al., 2020; Zhou et al., 2018). Oleh karena itu, sediaan dalam bentuk *transdermal drug delivery system* (TDDS) dapat menjadi solusi yang paling efektif dalam pengobatan reumatik. Hal ini disebabkan transdermal dapat menghindari metabolisme lintas pertama hati dan mengurangi efek samping dari lingkungan gastrointestinal, seperti pH, aktivitas enzimatis, gangguan interaksi obat dan makanan, sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan kepatuhan pengobatan pada pasien. Selain itu, transdermal dapat mengurangi fluktuasi konsentrasi obat dalam darah, memberikan kadar plasma yang stabil dan lebih sedikit kemungkinan overdosis. Kondisi ini memperpanjang efek terapeutik obat yang memiliki waktu paruh lebih pendek dan meningkatkan stabilitas obat jangka panjang. TDDS mengacu pada rute penghantaran obat melalui kulit untuk mencapai tindakan terapeutik lokal maupun sistemik. TDDS juga dapat

menghantarkan senyawa yang memiliki berat molekul berbeda, dari kurang dari 100 Da hingga lebih besar dari 500.000 Da (Sabbagh & Kim, 2022; Zhang, Gao, Chao, Lu & Zhang, 2022; Zhou et al., 2018).

TDDS menggunakan kulit sebagai tempat pemberian obat. Jalur penetrasi obat secara transdermal ditunjukkan pada Gambar 8. Obat yang diberikan diserap ke dalam sirkulasi sistemik melalui pembuluh darah di kulit dan kemudian diedarkan ke seluruh tubuh. Teknologi ini telah digunakan untuk pengiriman berbagai jenis obat, baik senyawa hidrofilik maupun hidrofobik (Ramadon, McCrudden, Courtenay & Donnelly, 2022). Setelah molekul obat melintasi stratum korneum, obat akan menyebar ke epidermis dan melewati lapisan epidermis yang berbeda. Kemudian terdistribusi ke dalam dermis, melintasi lapisan kulit, mencapai kapiler darah dan memasuki sirkulasi darah (Qindeel, Ullah, Fakhar-ud-Din, Ahmed & Rehman, 2020).



Gambar 8. Penetrasi Obat secara Transdermal. Diadaptasi dari Sabbagh & Kim (2022).

Namun, penghantaran secara transdermal memiliki hambatan infiltrasi obat oleh bagian stratum korneum kulit. Secara khusus, tokotrienol memiliki berat molekul yang tinggi (bentuk- $\gamma$ ) (410,6 g/mol) dan sifatnya yang hidrofobik menyebabkan tokotrienol tidak mudah menembus lapisan kulit terluar. Untuk mengatasi kesulitan tersebut, *nano-carrier* dapat menjadi pilihan yang efektif untuk membawa zat aktif (Zhang et al., 2022; Zhou et al., 2018). *Nano-carrier* yang tepat untuk aplikasi transdermal adalah berbentuk nano, terbuat dari lipid atau surfaktan. Beberapa jenis formulasi *nano-carrier* untuk tokotrienol adalah niosom, nanoemulsi, NLC, ethosom

dan polimer nanopartikel (Maniam et al., 2018; Nair, Billa, Leong & Morris, 2021).

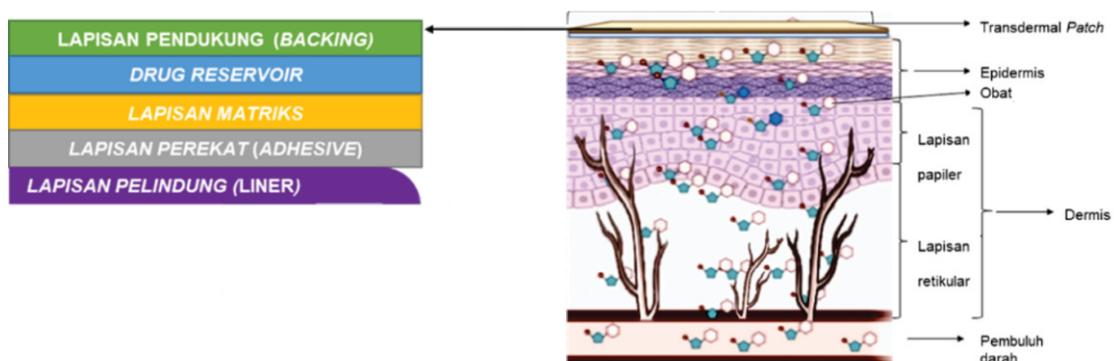
Dalam beberapa studi, nanopartikel menunjukkan keberhasilan dalam *nano-carrier* transdermal. Meskipun demikian, keunikan lapisan stratum korneum masih menjadi tantangan dalam efektivitas *nano-carrier* pada sediaan transdermal (Nair, Morris, Billa & Leong, 2019). Penggunaan liposom sebagai *nano-carrier* menunjukkan efektivitas pada sediaan topikal dan transdermal (Jose, Labala, Ninave, Gade & Venuganti, 2018). Namun, liposom memiliki penyerapan terbatas di kulit dan jarang menembus jauh lebih dalam dari stratum korneum (Nainwal,

Jawla, Singh & Saharan, 2019). Sementara itu, ethosom dapat mencapai lapisan kulit yang lebih dalam karena adanya peningkatan permeabilitas (Yu, Du, Li, Fu & Jin, 2015). Ethosom adalah fosfolipid berbasis nano-carrier yang tinggi akan etanol atau isopropil alkohol (20–45%). Etanol bertindak sebagai penambah permeabilitas yang efisien, serta memberikan elastisitas pada nano-carrier. Karena sifat elastisnya, ethosom dapat melakukan infiltrasi dengan mudah melalui pori-pori yang lebih kecil daripada diameternya (Ramadon et al., 2022).

Studi *in vitro* yang dilakukan oleh Nair et al (2021), menggunakan membran Strat-M sintetik dan kulit manusia menunjukkan bahwa ethosom yang terdiri dari TRF sebagai bahan aktif, fosfolipid, kolesterol, polisorbitat 80 dan etanol memiliki permease yang optimal untuk pengiriman transdermal dan memiliki stabilitas koloid yang optimal. Secara spesifik, formulasi ethosomal TRF menunjukkan konsentrasi  $\gamma$ T3 yang lebih tinggi pada kulit daripada larutan TRF yang diaplikasikan langsung. Studi sitotoksitas pada sel HaCat yang sehat mendukung gagasan bahwa formulasi ethosomal TRF aman dan memiliki potensi besar untuk sediaan transdermal. Oleh karena itu, pengembangan ethosom sebagai nano-carrier bagi TRF dalam sediaan obat transdermal dianggap efektif dan efisien sebagai pengobatan reumatik (Nair et al., 2021).

Penggabungan nano-carrier ethosom dalam bentuk sediaan yang sesuai seperti gel, *patch*, dan krim menawarkan penghantaran obat yang efektif ke seluruh kulit. Ilustrasi komponen *patch* transdermal dapat dilihat pada Gambar 9. *Patch* ethosom

memberikan penyerapan obat yang efektif, bahkan dalam kondisi kulit kering. *Patch* ethosom disiapkan dengan mengenkapsulasi obat ke dalam ethosom, kemudian memuat ethosom yang mengandung obat pada *patch* (Nainwal et al., 2019; Zhang et al., 2022). *Patch* transdermal biasanya terdiri dari lima lapisan, lapisan pendukung yang kedap air, lapisan nano-carrier yang mengandung bahan aktif, lapisan matriks, lapisan perekat, dan lapisan pelindung anti adhesi yang dapat dikupas (Pastore, Kalia, Horstmann & Roberts, 2015). Lapisan pendukung (*backing*) berfungsi melindungi *patch* dari lingkungan luar, tidak dapat ditembus oleh komponen yang terdapat di dalam *patch* dan memberikan fleksibilitas pada *patch*. Lapisan ini terbuat dari elastomer (minyak poliolefin, poliester, polietilen, polivinilidena klorida dan poliuretan) dan sebaiknya bersifat *non-breathable* dengan menambahkan aluminium foil. Lapisan nano-carrier berfungsi untuk membawa obat. Lapisan matriks berfungsi untuk mengontrol pelepasan obat, yang terbuat dari polimer alami atau elastomer sintesis, dan memiliki ketebalan sekitar 2 mm hingga 7 mm. Lapisan perekat (*adhesive*) berfungsi untuk mengikat antar komponen *patch* dan antara *patch* dengan kulit. Lapisan ini terbuat dari silikon, karet, polivinil asetat atau poliisobutilena, tergantung pada sifat adhesi yang diinginkan. Lapisan ini dapat mengandung peningkat penyerapan (pelarut, surfaktan atau bahan kimia lainnya) untuk meningkatkan permeabilitas kulit. Sebagai tambahan, *patch* dilapisi oleh lapisan pelindung (*liner*) yang berfungsi untuk melindungi *patch* selama penyimpanan dan dapat dikupas sebelum digunakan (Bird & Ravindra, 2020).



Gambar 9. Komponen Patch Transdermal.

Sumber: Dut Jasuja & Vyas (2014); Sabbagh & Kim (2022)

## KESIMPULAN

*Red palm super olein* (RPSO) memiliki kandungan tokotrienol yang tinggi. Tokotrienol memiliki sifat biologis yang multitarget, salah satunya sebagai antiinflamasi pada pengobatan reumatik. Aktivitas antiinflamasi dari tokotrienol telah dibuktikan memiliki efek kuratif pada reumatik dan membantu mencegah terjadinya osteoklas pada tulang. Namun, pengembangan formulasi tokotrienol dalam pengobatan reumatik masih terbatas. Hal ini dikarenakan tokotrienol memiliki bioavailabilitas oral yang rendah. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait penelitian penggunaan tokotrienol dari RPSO sebagai agen antiinflamasi pada reumatik. Selain itu, perlu dilakukan penelitian terkait pengembangan sediaan transdermal dengan menggunakan nano-carrier, sehingga dihasilkan sediaan dengan bioavailabilitas yang baik dan efek terapi yang optimal.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis berterima kasih kepada Dr. Frisda Rimbun Panjaitan dan Bagus Giri Yudanto, S. T, M. T yang telah memberikan bimbingan dan masukan dalam penulisan warta. Penulis juga berterima kasih kepada peneliti yang berada di lingkup Laboratorium Oleopangan Kelompok Peneliti Hilirisasi yang telah memberikan saran dalam penulisan warta.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aghasafari, P., George, U., & Pidaparti, R. (2019). A review of inflammatory mechanism in airway diseases. In *Inflammation Research* (Vol. 68, Issue 1, pp. 59–74). Birkhauser Verlag AG. <https://doi.org/10.1007/s00011-018-1191-2>
- Ahsan, H., Ahad, A., Iqbal, J., & Siddiqui, W. A. (2014). Pharmacological potential of tocotrienols: a review. *Nutrition & Metabolism*, 11(1), 52. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-52>
- Aletaha, D., & Smolen, J. S. (2018). Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 320, Issue 13, pp. 1360–1372). American Medical Association. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.13103>
- Anita, C., Munira, M., Mural, Q., & Shaily, L. (2021). Topical nanocarriers for management of Rheumatoid Arthritis: A review. In *Biomedicine and Pharmacotherapy* (Vol. 141). Elsevier Masson s.r.l. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111880>
- Azzi, A. (2018). Many tocopherols, one vitamin E. In *Molecular Aspects of Medicine* (Vol. 61, pp. 92–103). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2017.06.004>
- Bird, D., & Ravindra, N. M. (2020). Transdermal drug delivery and patches—An overview. *MEDICAL DEVICES & SENSORS*, 3(6). <https://doi.org/10.1002/mds3.10069>
- Blüml, S., Redlich, K., & Smolen, J. S. (2014). Mechanisms of tissue damage in arthritis. In *Seminars in Immunopathology* (Vol. 36, Issue 5, pp. 531–540). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s00281-014-0442-8>
- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Oncotarget 7204 www.impactjournals.com/oncotarget Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. In *Oncotarget* (Vol. 9, Issue 6). [www.impactjournals.com/oncotarget/](http://www.impactjournals.com/oncotarget/)
- Dai, Q., Zhou, D., Xu, L., & Song, X. (2018). Curcumin alleviates rheumatoid arthritis-induced inflammation and synovial hyperplasia by targeting mTOR pathway in rats. *Drug Design, Development and Therapy*, 12, 4095–4105. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S175763>
- Dut Jasuja, N., & Vyas, P. (2014). A REVIEW ON THE RECENT INNOVATIONS IN TRANSDERMAL DRUG DELIVERY FOR HERBAL THERAPY. [www.jbpr.in](http://www.jbpr.in)
- Fiedor, J., & Burda, K. (2014). Potential role of carotenoids as antioxidants in human health and disease. *Nutrients*, 6(2), 466–488. <https://doi.org/10.3390/nu6020466>
- Fu, J.-Y., Che, H.-L., Tan, D. M.-Y., & Teng, K.-T. (2014). Bioavailability of tocotrienols: evidence in human studies. *Nutrition & Metabolism*, 11(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1743-7075-11-5>

- Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018). Markers of inflammation. In *Methods in Molecular Biology* (Vol. 1803, pp. 57–79). Humana Press Inc. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5)
- H Madkour, L. (2021). Biotechnology of Nanostructures Micronutrients Vitamins for Human Health. *Journal of Biomedical Research & Environmental Sciences*, 2(5), 358–371. <https://doi.org/10.37871/jbres1243>
- Haleagrahara, N., Swaminathan, M., Chakravarthi, S., & Radhakrishnan, A. (2014). Therapeutic efficacy of vitamin e  $\delta$ -tocotrienol in collagen-induced rat model of arthritis. *BioMed Research International*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/539540>
- Hardy, R. S., Raza, K., & Cooper, M. S. (2020). Therapeutic glucocorticoids: mechanisms of actions in rheumatic diseases. In *Nature Reviews Rheumatology* (Vol. 16, Issue 3, pp. 133–144). Nature Research. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0371-y>
- Hidayat, R., Bagus Putu Putra Suryana, Linda Kurniaty Wijaya, Anna Ariane, Rakhma Yanti Hellmi, Endy Adnan, & Sumariyono. (2021). Indonesian Rheumatology Association (IRA) Recommendations for Diagnosis and Management of Rheumatoid Arthritis. *Indonesian Journal of Rheumatology*, 13(1), 322–443. <https://doi.org/10.37275/ijr.v13i1.173>
- Holmdahl, R., Malmström, V., & Burkhardt, H. (2014). Autoimmune priming, tissue attack and chronic inflammation - The three stages of rheumatoid arthritis. *European Journal of Immunology*, 44(6), 1593–1599. <https://doi.org/10.1002/eji.201444486>
- Jose, A., Labala, S., Ninave, K. M., Gade, S. K., & Venuganti, V. V. K. (2018). Effective Skin Cancer Treatment by Topical Co-delivery of Curcumin and STAT3 siRNA Using Cationic Liposomes. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 166–175. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0833-y>
- Kim, K. W., Kim, B. M., Won, J. Y., Min, H. K., Lee, S. J., Lee, S. H., & Kim, H. R. (2021). Tocotrienol regulates osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. *Korean Journal of Internal Medicine*, 36, S273–S282. <https://doi.org/10.3904/KJIM.2019.372>
- Kondo, N., Kuroda, T., & Kobayashi, D. (2021). Cytokine networks in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 22, Issue 20). MDPI. <https://doi.org/10.3390/ijms222010922>
- Li, S., Su, J., Cai, W., & Liu, J. X. (2021a). Nanomaterials Manipulate Macrophages for Rheumatoid Arthritis Treatment. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.699245>
- Li, S., Su, J., Cai, W., & Liu, J. X. (2021b). Nanomaterials Manipulate Macrophages for Rheumatoid Arthritis Treatment. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 12). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.699245>
- Liu, P., Wang, J., Wen, W., Pan, T., Chen, H., Fu, Y., Wang, F., Huang, J. H., & Xu, S. (2020). Cinnamaldehyde suppresses NLRP3 derived IL-1 $\beta$  via activating succinate/HIF-1 in rheumatoid arthritis rats. *International Immunopharmacology*, 84. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106570>
- Maniam, G., Mai, C. W., Zulkefeli, M., Dufès, C., Tan, D. M. Y., & Fu, J. Y. (2018). Challenges and opportunities of nanotechnology as delivery platform for tocotrienols in cancer therapy. In *Frontiers in Pharmacology* (Vol. 9, Issue NOV). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01358>
- Mathew, A. M., Bhuvanendran, S., Nair, R. S., & K Radhakrishnan, A. (2023). Exploring the anti-inflammatory activities, mechanism of action and prospective drug delivery systems of tocotrienol to target neurodegenerative diseases. *F1000Research*, 12, 338. <https://doi.org/10.12688/f1000research.13186.3.1>
- Meganathan, P., Jabir, R. S., Fuang, H. G., Bhoopathy, N., Choudhury, R. B., Taib, N. A., Nesarthnam, K., & Chik, Z. (2015). A new formulation of Gamma Delta Tocotrienol has superior bioavailability compared to existing Tocotrienol-Rich Fraction in healthy human

- subjects. *Scientific Reports*, 5. <https://doi.org/10.1038/srep13550>
- Mueller, A. L., Payandeh, Z., Mohammadkhani, N., Mubarak, S. M. H., Zakeri, A., Bahrami, A. A., Brockmueller, A., & Shakibaei, M. (2021). Recent advances in understanding the pathogenesis of rheumatoid arthritis: New treatment strategies. In *Cells* (Vol. 10, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/cells10113017>
- Mulyono, M. E., Lubis, M. E. S., Yudanto, B. G., Panjaitan, F. R., Rizki, I. F., & Bajra, B. D. (2023). Application of dry fractional crystallisation on High-Oleic Low-Palmitic red palm super olein production. *International Journal of Food Science and Technology*. <https://doi.org/10.1111/ijfs.16353>
- Munk, P. L., Lee Fraser Health, M. J., Munk, P., Marchinkow, L., Torreggiani, W., & Lee, M. (2002). Rheumatoid Arthritis: Survey of Magnetic Resonance Imaging Features in the Musculoskeletal System Primary malignant transformation of giant cell tumour of bone View project Calcific Myonecrosis: Keys to Recognition and Management View project Rheumatoid Arthritis: Survey of Magnetic Resonance Imaging Features in the Musculoskeletal System. In *MJ Lee J HK Coll Radiol* (Vol. 5). <https://www.researchgate.net/publication/228554612>
- Nainwal, N., Jawla, S., Singh, R., & Saharan, V. A. (2019). Transdermal applications of ethosomes—a detailed review. In *Journal of Liposome Research* (Vol. 29, Issue 2, pp. 103–113). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/08982104.2018.1517160>
- Nair, A. B., Gorain, B., Pandey, M., Jacob, S., Shinu, P., Aldhubiab, B., Almuqbil, R. M., Elsewedy, H. S., & Morsy, M. A. (2022). Tocotrienol in the Treatment of Topical Wounds: Recent Updates. In *Pharmaceutics* (Vol. 14, Issue 11). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14112479>
- Nair, R. S., Billa, N., Leong, C. O., & Morris, A. P. (2021). An evaluation of tocotrienol ethosomes for transdermal delivery using Strat-M® membrane and excised human skin. *Pharmaceutical Development and Technology*, 26(2), 243–251. <https://doi.org/10.1080/10837450.2020.1860087>
- Nair, R. S., Morris, A., Billa, N., & Leong, C. O. (2019). An Evaluation of Curcumin-Encapsulated Chitosan Nanoparticles for Transdermal Delivery. *AAPS PharmSciTech*, 20(2). <https://doi.org/10.1208/s12249-018-1279-6>
- Neophytou, C. M., & Constantinou, A. I. (2015). Drug delivery innovations for enhancing the anticancer potential of vitamin e isoforms and their derivatives. In *BioMed Research International* (Vol. 2015). Hindawi Limited. <https://doi.org/10.1155/2015/584862>
- Pastore, M. N., Kalia, Y. N., Horstmann, M., & Roberts, M. S. (2015). Transdermal patches: History, development and pharmacology. In *British Journal of Pharmacology* (Vol. 172, Issue 9, pp. 2179–2209). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1111/bph.13059>
- Qindeel, M., Ullah, M. H., Fakhar-ud-Din, Ahmed, N., & Rehman, A. ur. (2020). Recent trends, challenges and future outlook of transdermal drug delivery systems for rheumatoid arthritis therapy. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 327, pp. 595–615). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2020.09.016>
- Radhakrishnan, A., Tudawe, D., Chakravarthi, S., Chiew, G. S., & Haleagrahara, N. (2014). Effect of  $\gamma$ -tocotrienol in counteracting oxidative stress and joint damage in collagen-induced arthritis in rats. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 7(5), 1408–1414. <https://doi.org/10.3892/etm.2014.1592>
- Ramadan, D., McCrudden, M. T. C., Courtenay, A. J., & Donnelly, R. F. (2022). Enhancement strategies for transdermal drug delivery systems: current trends and applications. *Drug Delivery and Translational Research*, 12(4), 758–791. <https://doi.org/10.1007/s13346-021-00909-6>
- Ramanathan, N., Tan, E., Loh, L. J., Soh, B. S., & Yap, W. N. (2018). Tocotrienol is a cardioprotective agent against ageing-associated cardiovascular disease and its associated morbidities. In *Nutrition and Metabolism* (Vol.

- 15, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12986-018-0244-4>
- Ranasinghe, R., Mathai, M., & Zulli, A. (2022). Revisiting the therapeutic potential of tocotrienol. In *BioFactors* (Vol. 48, Issue 4, pp. 813–856). John Wiley and Sons Inc. <https://doi.org/10.1002/biof.1873>
- Sabbagh, F., & Kim, B. S. (2022). Recent advances in polymeric transdermal drug delivery systems. In *Journal of Controlled Release* (Vol. 341, pp. 132–146). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jconrel.2021.11.025>
- Shen, J., Yang, T., Xu, Y., Luo, Y., Zhong, X., Shi, L., Hu, T., Guo, T., Nie, Y., Luo, F., & Lin, Q. (2018).  $\delta$ -Tocotrienol, Isolated from Rice Bran, Exerts an Anti-Inflammatory Effect via MAPKs and PPARs Signaling Pathways in Lipopolysaccharide-Stimulated Macrophages. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(10). <https://doi.org/10.3390/ijms19103022>
- Takeuchi, T. (2018). Addendum: Treatment of rheumatoid arthritis with biological agents -as a typical and common immune-mediated inflammatory disease [Proc. Jpn. Acad., Ser. B, 93, 8, (600-608)]doi: 10.2183/pjab.93.038. In *Proceedings of the Japan Academy Series B: Physical and Biological Sciences* (Vol. 94, Issue 1, pp. 56–57). Japan Academy. <https://doi.org/10.2183/pjab.94.005>
- Tejpal Singh, H. S., Aminuddin, A. A., Pang, K.-L., Ekeuku, S. O., & Chin, K.-Y. (2023). The Role of Tocotrienol in Arthritis Management—A Scoping Review of Literature. *Pharmaceuticals*, 16(3), 385. <https://doi.org/10.3390/ph16030385>
- Touti, R., Noun, M., Guimberteau, F., Lecomte, S., & Faure, C. (2020). What is the fate of multi-lamellar liposomes of controlled size, charge and elasticity in artificial and animal skin? *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 151, 18–31. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2020.03.017>
- Wong, S. K., Kamisah, Y., Mohamed, N., Muhammad, N., Masbah, N., Fahami, N. A. M., Mohamed, I. N., Shuid, A. N., Saad, Q. M., Abdullah, A., Mohamad, N. V., Ibrahim, N. I., Pang, K. L., Chow, Y. Y., Thong, B. K. S., Subramaniam, S., Chan, C. Y., Ima-Nirwana, S., & Chin, K. Y. (2020). Potential role of tocotrienols on non-communicable diseases: A review of current evidence. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 1). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu12010259>
- Yang, G., Chang, C. C., Yang, Y., Yuan, L., Xu, L., Ho, C. T., & Li, S. (2018). Resveratrol Alleviates Rheumatoid Arthritis via Reducing ROS and Inflammation, Inhibiting MAPK Signaling Pathways, and Suppressing Angiogenesis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(49), 12953–12960. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b05047>
- Yu, X., Du, L., Li, Y., Fu, G., & Jin, Y. (2015). Improved anti-melanoma effect of a transdermal mitoxantrone ethosome gel. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 73, 6–11. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2015.05.002>
- Zainal, Z., Rahim, A. A., Radhakrishnan, A. K., Chang, S. K., & Khaza'ai, H. (2019). Investigation of the curative effects of palm vitamin E tocotrienols on autoimmune arthritis disease in vivo. *Scientific Reports*, 9(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53424-7>
- Zhang, Y., Gao, Z., Chao, S., Lu, W., & Zhang, P. (2022). Transdermal delivery of inflammatory factors regulated drugs for rheumatoid arthritis. In *Drug Delivery* (Vol. 29, Issue 1, pp. 1934–1950). Taylor and Francis Ltd. <https://doi.org/10.1080/10717544.2022.2089295>
- Zhao, X., Kim, Y. R., Min, Y., Zhao, Y., Do, K., & Son, Y. O. (2021). Natural plant extracts and compounds for rheumatoid arthritis therapy. In *Medicina (Lithuania)* (Vol. 57, Issue 3). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/medicina57030266>
- Zhou, X., Hao, Y., Yuan, L., Pradhan, S., Shrestha, K., Pradhan, O., Liu, H., & Li, W. (2018). Nano-formulations for transdermal drug delivery: A review. *Chinese Chemical Letters*, 29(12), 1713–1724. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2018.10.037>

