



Studi Literatur: Aktivitas Senyawa [6]–Gingerol dari Rimpang Jahe (*Zingiber officinale*) sebagai Imunomodulator

Nanda Uswatun Hasanah, Dewi Rahmawati, Yurika Sastyarina*

Laboratorium Penelitian dan Pengembangan Kefarmasian “Farmaka Tropis”
Fakultas Farmasi, Universitas Mulawarman, Samarinda, Indonesia

*Email: yurika@farmasi.unmul.ac.id

Abstract

*Immunomodulator is a substance that can change or affect the body's immune system to normal. One of the plants that has immunomodulatory activity is ginger rhizome. Ginger rhizome (*Zingiber officinale*) is a tribe of Zingiberaceae which is widespread in Southeast Asia, empirically used as a cooking spice and traditional medicine to treat various medical conditions such as diabetes, arthritis, rheumatism, soreness, sore throat, constipation, indigestion, hypertension, dementia, fever, infectious diseases, and helminthiasis. The purpose of this study is to examine the literature regarding the compound [6] -Gingerol from ginger rhizome which has immunomodulatory activity. This research method is a literature study conducted by an online search process using the Google Chrome application, journals obtained on the ScienceDirect, PubMed, and Google Scholar. The journals are national and international journals without any publication time limit for cited journals. There are 7 pieces of literature showing that the compound [6] -Gingerol from ginger rhizome (*Zingiber officinale*) has activity as an immunomodulator.*

Keywords: *Zingiber officinale*, [6] –gingerol, immunomodulator

Abstrak

Imunomodulator adalah suatu zat yang dapat mengubah atau mempengaruhi sistem imun tubuh menjadi ke arah normal. Salah satu tanaman yang memiliki aktivitas imunomodulator ialah rimpang jahe. Rimpang jahe (*Zingiber officinale*) merupakan suku Zingiberaceae yang tersebar luas di Asia Tenggara, secara empiris digunakan sebagai bumbu masak dan obat tradisional untuk melawan berbagai kondisi medis seperti diabetes, arthritis, rematik, nyeri, sakit tenggorokan, sembelit, gangguan pencernaan, hipertensi, demensia, demam, penyakit menular dan helminthiasis. Penelitian ini bertujuan untuk mengkaji literatur mengenai senyawa [6]–Gingerol dari rimpang jahe yang mempunyai aktivitas sebagai imunomodulator. Metode penelitian ini adalah studi literatur yang dilakukan dengan proses pencarian secara online menggunakan aplikasi Google Chrome, jurnal yang diperoleh pada situs ScienceDirect, PubMed, dan

Google Scholar berupa jurnal nasional maupun internasional tanpa adanya batasan waktu publikasi untuk jurnal yang disitasi. Hasil yang didapat yaitu 7 literatur yang menunjukkan bahwa senyawa [6]-Gingerol dari rimpang jahe (*Zingiber officinale*) memiliki aktivitas sebagai imunomodulator.

Kata Kunci: *Zingiber officinale*, [6]-gingerol, Imunomodulator

DOI: <https://doi.org/10.25026/mpc.v12i1.423>

■ Pendahuluan

Sistem imun merupakan suatu pertahanan tubuh untuk melindungi diri dari bahaya lingkungan sekitar yang dianggap asing bagi tubuh seperti bakteri, virus, jamur, parasit dan protozoa yang dapat menyebabkan infeksi bagi tubuh [1]. Sistem imun dapat ditingkatkan dengan memperbaiki fungsi sistem imun menggunakan bahan-bahan yang dapat merangsang sistem kekebalan tersebut atau yang disebut dengan imunomodulator. Terdapat tiga cara kerja imunomodulator yaitu imunostimulan, immunosupresan, dan immunorestorasi. Imunostimulan yaitu suatu tindakan untuk memperbaiki fungsi sistem imun, immunosupresan ialah suatu tindakan untuk menekan respons imun yang berlebihan, dan immunorestorasi merupakan suatu tindakan untuk mengembalikan fungsi sistem imun yang terganggu dengan memberikan berbagai komponen sistem imun [2].

Indonesia mempunyai beragam tanaman yang dapat dimanfaatkan sebagai bahan obat, dan tidak dapat di pungkiri Indonesia menempati posisi kedua dalam keanekaragaman sumber daya hayati [3]. Masyarakat Indonesia secara turun temurun telah menggunakan tanaman yang berkhasiat untuk menyembuhkan berbagai jenis penyakit, dan hingga saat ini tanaman obat telah banyak digunakan dalam bidang kesehatan.

Rimpang jahe (*Zingiber officinale*) merupakan salah satu tanaman yang banyak di Indonesia. Secara empiris rimpang jahe digunakan sebagai bumbu masak karena memiliki rasa dan

aroma yang khas dan sudah digunakan pula sebagai obat tradisional untuk berbagai kondisi medis seperti diabetes, arthritis, rematik, keseleo, nyeri otot, nyeri, sakit tenggorokan, kram, sembelit, gangguan pencernaan, muntah, hipertensi, demensia, demam, penyakit menular dan helminthiasis [4]. Dalam jurnal-jurnal didapatkan bahwa rimpang jahe memiliki aktivitas sebagai antioksidan, antikanker, antiinflamasi, antiobesitas, antidiabetes, *neuroprotection*, *cardiovascular protection*, antimikroba, antimual, antimuntah dan imunomodulator. Rimpang jahe mempunyai banyak senyawa metabolik seperti senyawa fenolik berupa gingerol, shogaols, dan **paradol**, serta senyawa terpena yaitu β -bisabolene, α -curcumene, **zingiberene**, α -farnesene, dan β -sesquiphellandrene yang dianggap sebagai senyawa minyak esensial [5]. Senyawa zingerone dan shogaols ditemukan dalam jumlah kecil pada jahe segar dan dalam jumlah besar pada produk kering atau ekstrak, sedangkan senyawa gingerol yang merupakan polifenol utama seperti 6-gingerol ditemukan dalam jumlah besar pada jahe segar [6], dan dalam beberapa penelitian komponen bioaktif yang paling banyak dipelajari ialah shogaol (6-shogaol), dan gingerol khususnya 6-gingerol [7]. Sehingga dilakukan penelitian ini dengan tujuan untuk mengetahui aktivitas senyawa 6-gingerol dari rimpang jahe (*Zingiber officinale*) sebagai imunomodulator berdasarkan studi literatur dan mengetahui cara penggunaan ditinjau dari dosis senyawa 6-gingerol sebagai imunomodulator berdasarkan studi literatur.

Metode Penelitian

Metode yang digunakan adalah metode literature review. Dimana dilakukan pengumpulan data atau sumber yang berhubungan dengan aktivitas imunomodulator senyawa 6-gingerol dari rimpang jahe. Dalam proses pencarian jurnal menggunakan beberapa kata kunci yang sesuai secara online dengan menggunakan database terindeks. Sumber yang diperoleh merupakan jurnal-jurnal internasional dan nasional. Data yang didapatkan kemudian diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu jurnal yang diterbitkan pada 5 tahun terakhir, secara in-vivo menggunakan mencit dan tikus dengan jenis research article atau original article. Sementara, kriteria eksklusi yaitu jurnal diluar dari bahasa indonesia atau bahasa inggris.

Hasil dan Pembahasan

Rimpang jahe (*Zingiber officinale*) merupakan keluarga dari Zingiberaceae yang menyebar ke China, India, Barat Afrika, Karibia, dan Asia Tenggara salah satunya Indonesia [8]. Secara empiris rimpang jahe digunakan sebagai bumbu masak karena memiliki rasa dan aroma yang khas dan sudah digunakan pula sebagai obat tradisional untuk berbagai kondisi medis.

Rimpang jahe mengandung gingerol, shogaol, paradol, quercetin, zingerone, gingerenone-A, 6-dehydrogingerdione, β -bisabolene, α -curcumene, zingiberene, α -farnesene, dan β -sesquiphellandrene. Kandungan utama dalam rimpang jahe segar ialah senyawa gingerol seperti 6-gingerol, 8-gingerol, dan 10-gingerol [5]. Diketahui bahwa 6-gingerol paling banyak terdapat di dalam rimpang jahe sesuai dengan penelitian sebelumnya yaitu dengan analisis menggunakan HPLC dimana kapsul berisi ekstrak jahe 250 mg mengandung 5,38 mg (2,15%) 6-gingerol, 1,80 mg (0,72%) 8-gingerol, 4,19 mg (1,78%) 10-gingerol, dan 0,92 mg (0,37%) 6-shogaol [9]. Beberapa data praklinis menunjukkan efektivitas 6-gingerol dalam pencegahan dan pengobatan dari beberapa penyakit termasuk kanker, inflamasi, obesitas, dan diabetes [5]. Hasil dari penelusuran yang dilakukan didapatkan jurnal yang masuk kedalam kriteria inklusi adalah sebanyak 7 jurnal. Jurnal-jurnal tersebut dikaji dan didapatkan hasil bahwa senyawa 6-gingerol dari rimpang jahe memiliki aktivitas imunomodulator melalui uji secara in-vivo dengan persentase 57% imunosupresan dan 43% imunostimulan.

Tabel 1. Aktivitas senyawa 6-gingerol sebagai imunosupresan

No	Eksperimen	Hasil	Dosis	Sumber
1	Mencit di induksi dengan MOG35-55	↓ CD4+ , Th17, ekspresi IL-17 ↓ CD11b, CD45 ↓ sel dendrit	10 mg/kg. I.P	[10]
2	Tikus disuntikkan dengan LPS	↓ Ekspresi IL-6, TNF- α	2 mg/kg I.P	[11]
3	Tikus melakukan operasi (CLP) hingga fungsi ginjal menurun	↓ IL-1 β , TNF- α , TGF-1 β , KIM1 ↓ kreatin urin, allantoin ↓ kadar SCr, BUN ↑ kadar taurin ↑ GFR,	25 mg/kg. I.P	[12]
4	Mencit disensitisasi dengan OVA bersama dengan Alum	↓ IgE	2% Oral	[13]

Tabel 2. Aktivitas senyawa 6-gingerol sebagai imunostimulan

No	Eksperimen	Hasil	Dosis	Sumber
1	Mencit infeksi dengan Mtb H37Rv	↑ IFN- γ , IL-17 ↑ CD4+ dan CD8+ ↑ Cd11b+, CD11C+ ↑ ekspresi IL-12, IL-1 α , TNF- α , ↑ ekspresi IL-6, TGF- α 1	30 mg/kg. I.P	[4]
2	Mencit disuntikkan sel MCF-7 hingga terjadi tumor	↓ HIF1 α , MMP2 and MMP9	200 mg/kg. oral	[14]
3	Mencit selama 7 hari paparan BDS	↓ H2O2 ↓ MPO, NO, LPO ↑ SOD, CAT, GST, GSH, GPx	100 mg/kg. oral	[15]

Kemampuan imunomodulator dari 6-gingerol muncul dari interaksinya dengan berbagai biomarker imunomodulator termasuk komponen seluler seperti sel dendritik, makrofag, dan limfosit B dan T, dan komponen molekuler yang terlibat dalam proses inflamasi, seperti sitokin dan berbagai faktor transkripsi dengan jalur pensinyalan [16]. Pada tabel 1 6-gingerol mempunyai aktivitas sebagai imunomodulator dengan berbagai ekperimental yang menunjukkan adanya penurunan biomarker dimana ini merupakan mekanisme dari immunosupresan. Pemberian 10 mg/kg 6-gingerol secara intraperitoneal pada mencit yang di induksi dengan MOG35-55 menyebabkan terjadinya peningkatan aktivitas imun yang berlebih atau autoimun ditandai dengan adanya CD45 yang merupakan antibodi penanda adanya imun berlebih [17]. 6-gingerol secara selektif menghambat diferensiasi sel Th17 dengan menekan aktivitas sel dendrit pada jalur persinyalan yang mana 6-gingerol menghambat aktivasi NF- κ B dan MAPK yang dirangsang oleh LPS dengan menekan fosforilasi NF- κ B p65, ERK1 / 2, dan JNK sehingga menghambat perkembangan dari sel Th17. Lain halnya dimana 6-gingerol mendorong perkembangan dari tol sel dendrit. Tol sel dendrit mempunyai tugas dalam menghambat sitokin-sitokin untuk memulihkan kekebalan pada penyakit autoimun [10]. Terhambatnya diferensiasi sel Th17 membuatnya tidak bisa menghasilkan IL-17 yang mana akan secara signifikan mengurangi persentase dari CD4+, CD11b, dan CD45 yang menyebabkan

terjadi menurun imun. Pada kasus yang berbeda tikus disuntikkan dengan LPS menyebabkan peningkatan kadar GFAP dihipokampus dan korteks serebal yang mana mengakibatkan peradangan pada saraf, kemudian diberikan 6-gingerol sebanyak 2 mg/kg secara intraperitoneal menimbulkan efek secara signifikan mengurangi peningkatan dari TNF- α di otak dan menekan produksi dari IL-6 sebagai mediator dari LPS, serta menghambat C6 secara signifikan sebagai overaktivasi sel sehingga mengurangi kerusakan pada saraf. 6-gingerol dapat menurunkan adanya inflamasi yang terbukti pada tikus yang diberi perlakuan dengan operasi CLP (*Caecal Ligation and Puncture*) menyebabkan terjadinya penurunan fungsi ginjal pada tubulus proksimal yang ditandai dengan peningkatan ekspresi KIM-1, peningkatan dari kadar protein urin, BUN, dan kreatinin (SCr) akibat adanya sepsis, sepsis mengakibatkan terjadinya peningkatan penanda inflamasi yang mana imun tubuh akan melakukan perlawanan untuk menyerang zat asing yang menimbulkan sepsis. Sebanyak 25 mg/kg 6-gingerol diberikan secara intraperitoneal pada tikus menunjukkan perubahan dengan mengurangi peningkatan ekspresi Kim-1 dan bersamaan dengan adanya penurunan kadar SCr, dan BUN pada ginjal. 6-gingerol menurunkan TNF- α , IL-1 β , untuk mendeferensiasi sel Th1 dan TGF β untuk mendeferensiasi sel Th17 dalam menghasilkan IL-17 sehingga inflamasi dapat menurun. Hal ini menyebabkan fungsi ginjal kembali normal ditandai dengan peningkatan kadar taurin, dan GFR. Beda halnya dengan

mencit yang diberikan 2% ekstrak atau sesuai dengan dengan perkiraan dosis 6-gingerol 10–15 mg / kg [13]. 6-gingerol diberikan secara oral, dua minggu kemudian disensitisasi dengan menggunakan OVA bersama dengan alum sehingga menyebabkan timbulnya reaksi alergi. 6-gingerol yang diberikan secara oral efektif menurunkan reaksi alergi dari mencit dengan ditandai dengan menghambat ekspresi dari sitokin Th2 yang mana berperan penting dalam membangun alergi. Serta terjadi perubahan jumlah sel mast yang dilakukan pewarnaan, dimana jumlah sel mast lebih sedikit ketimbang dengan kontrol.

6-gingerol mempunyai aktivitas sebagai imunomodulator dengan berbagai ekperimental yang menunjukkan adanya peningkatan biomarker dimana ini merupakan mekanisme dari imunostimulan ditunjukkan pada tabel 2. Pada mencit yang mengidap tuberkulosis akibat diinfeksi dengan Mtb H37Rv diberikan pengobatan dengan 6-gingerol sebanyak 30 mg/kg secara intraperitoneal dimana mampu menunjukkan adanya perubahan yang secara signifikan dengan meningkatkan prevalensi IFN- γ dan IL-17 yang memproduksi sel CD4⁺ dan CD8⁺ serta meningkatkan sel Cd11b dan CD11c yang merupakan sel utama dalam kekebalan [4], 6-gingerol juga meningkatkan produksi sitokin seperti IL-1 β , IL-12, TNF- α yang mana dibutuhkan untuk diferensiasi sel Th1, serta meningkatkan IL-6 dan TGF- β untuk mendeferensiasi sel Th17 yang akan menghasilkan IL-17. Dalam peningkatan sitokin IL-12, dan TNF α dapat pula mempengaruhi sel NK untuk meningkatkan IFN- γ dalam inflamasi sehingga sistem imun dapat ditingkatkan. Mencit yang disuntikkan dengan sel MCF-7 akan membentuk adanya tumor pada mencit, tumor akan memproduksi adanya gelatinase untuk dapat berkembangbiak seperti MMP2 dan MMP9. 6-gingerol diberikan sebanyak 200 mg/kg secara oral mampu menurunkan volume tumor dengan adanya penurunan metastasis dan mengurangi area nekrotik pada pengurangan ekspresi HIF1 α , MMP2 dan MMP9 melalui kompleks protein

yaitu p-VEGFR2 yang diinduksi oleh 6-gingerol, hal ini membuat adanya perubahan dalam peningkatan suplai oksigen dan nutrisi ke sel tumor dengan menormalkan pembuluh darah tumor sehingga mengakibatkan pengurangan stres pada lingkungan perkembangan tumor. Selanjutnya pada mencit yang selama 7 hari dipaparkan dengan DSS (Dextran Sulfate Sodium) dan benzo[a]pirena (BDS) menyebabkan terjadinya stres, yang mana BDS menimbulkan efek spermatoksisitas yang melibatkan penekanan antioksidan bersamaan dengan peningkatan stres oksidatif sehingga terjadi penurunan dalam jumlah sperma testis, produksi sperma harian dan jumlah sperma epididimis serta menurunkan motilitas progresif sperma dan integritas membran sperma. Pada pemberian sebanyak 100 mg/kg 6-gingerol secara oral dimana mencit menunjukkan adanya peningkatan sperma yang signifikan pada jumlah sperma testis, produksi sperma harian dan jumlah sperma epididimis serta meningkatkan motilitas progresif sperma dan integritas membran sperma. Dengan adanya pengobatan menggunakan 6-gingerol menunjukkan efek antioksidan sebagai perlindungan yang jelas dengan meningkatkan aktivitas enzim SOD, CAT, GST, GPx dan tingkat GSH dalam pertahanan sperma. 6-gingerol menurunkan kadar H₂O₂ dan menekan biomarker inflamasi (MPO dan NO) pada mencit.

Pengobatan dengan menggunakan 6-gingerol dari literatur sesuai dengan tabel didapatkan pemakaian secara oral sebagai imunostimulan 100-200mg/kg dan immunosupresan 2%, dan secara intraperitoneal yaitu imunostimulan 30mg/kg, dan immunosupresan 2 mg/kg-25 mg/kg. Dilihat dari LD50 pada 6-gingerol sebesar 25 mg/kg secara intraperitoneal untuk mencit dan 50 mg/kg untuk tikus serta 250mg/kg secara oral (Anonim, 2018). Disesuaikan dengan pedoman BPOM toksisitas menunjukkan efek toksik yang sedang.

■ Kesimpulan

Senyawa 6-gingerol dari rimpang jahe (*Zingiber officinale*) memiliki aktivitas sebagai imunomodulator dengan berbagai mekanisme sebagai imunostimulan dan immunosupresan dan ditinjau dari aspek penggunaan yaitu dosis secara oral sebagai imunostimulan 100-200mg/kg dan immunosupresan 2%, dan secara intraperitoneal yaitu Imunostimulan 30mg/kg, dan Immunosupresan 2 mg/kg-25 mg/kg.

■ Daftar Pustaka

- [1] Haeria, Nur Syamsi Dhuha, Muhammad Ikram Hasbi. Uji Efek Imunomodulator Ekstrak Daun Kemangi (*Ocimum basilicum. L*) Dengan Parameter Aktivitas Dan Kapasitas Fagositosis Sel Makrofag Pada Mencit (*Mus Musculus*) Jantan. *Jurnal Farmasi Galenika Volume 4 No. 1 2017. p- ISSN: 2406-9299 e-ISSN: 2579-4469.*
- [2] Handayani Gemi Nastiti. *Imunomodulator*. Fakultas Ilmu Kesehatan UIN Alauddin Makassar. Volume 14 Nomor 1 Tahun 2010.
- [3] Kusmardi, Shirley Kumala, Enif Esti Triana. Efek Imunomodulator Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia Alata L.*) Terhadap Aktivitas Dan Kapasitas Fagositosis Makrofag. *Makara, Kesehatan, Vol. 11, No. 2, Desember 2007 50-53.*
- [4] Bhaskara Ashima, Anjna kumarib, Mona Singh, et.all. [6]-Gingerol exhibits potent anti-mycobacterial and immunomodulatory activity against tuberculosis. *International Immunopharmacology 87 (2020) 106809*
- [5] Mao Qian-Qian, Xiao-Yu Xu, Shi-Yu Cao. et.all. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods 2019, 8, 185 page 2-8*
- [6] Jesudoss Victor Antony Santiago, SundariVictor Antony Santiago,2et.all. *Chapter 21 - Zingerone (Ginger Extract): Antioxidant Potential for Efficacy in Gastrointestinal and Liver Disease*. *Oxidative Stress and Dietary Antioxidants 2017, Pages 289-297 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-805377-5.00021-7>*
- [7] Bode Ann M. and Zigang Dong. *The Amazing and Mighty Ginger*. n book: *Herbal Medicine: Biomolecular and Clinical Aspects* Edition: 2nd Chapter: Chapter 7 Publisher: CRC Press DOI: 10.1201/b10787-8
- [8] Pratap Singh Rudra, Gangadharappa H V, Mruthunjaya K. Ginger: A Potential Nutraceutical, An Updated Review. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research 2017; 9(9); 1227-1238*
- [9] Zick Suzanna M., Zora Djuric, Mack T. Ruffin, et.all. Pharmacokinetics of 6-, 8-, 10-Gingerols and 6-Shogaol and Conjugate Metabolites in Healthy Human Subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2008 August ; 17(8): 1930-1936. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-07-2934.*
- [10] Han Juan-Juan, xing Li, Ze-Qing Y, Ze-Qing Ye, et.all. Treatment with 6-Gingerol Regulates Dendritic Cell Activity and Ameliorates the Severity of experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *Mol. Nutr. Food Res. 2019, 63, 1801356*
- [11] Zhanga Feng, Ji-Guo Zhang, Wei Yang, et all. 6-Gingerol attenuates LPS-induced neuroinflammation and cognitive impairment partially via suppressing astrocyte overactivation. *Biomedicine & Pharmacotherapy 107 (2018) 1523-1529*
- [12] Rodrigues Francisco Adelvane de Paulo, Alan Diego da Conceição Santos, et.all. Gingerol suppresses sepsis-induced acute kidney injury by modulating methylsulfonylmethane and dimethylamine production. *Scientific Reports (2018) 8:12154 . DOI: 10.1038/s41598-018-30522-6*
- [13] Kawamotoa Yoshiyuki, Yuki Ueno, Emiko Nakahashi, et.all. Prevention of allergic rhinitis by ginger and the molecular basis of immunosuppression by 6-gingerol through T cell inactivation. *Journal of Nutritional Biochemistry 27 (2016) 112-122.*
- [14] Zhong Weilong, Wendong Yang, Yuan Qin, et.all. 6-Gingerol stabilized the p-EGFR2 /VEcadherin/ β -catenin /actin complex promotes microvessel normalization and suppresses tumor progression. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research (2019) 38:285*
- [15] Ajayi Babajide O., Isaac A. Adedara, Olumide S. Ajani, et.all. [6]-Gingerol modulates spermatotoxicity associated with ulcerative colitis and benzo[a] pyrene exposure in BALB/c mice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology 29 (3) 2018, 247-256*
- [16] Jafarzadeh Abdollah, Maryam Nematic. Therapeutic potentials of ginger for treatment of Multiple sclerosis: A review with emphasis on its

- immunomodulatory, anti-inflammatory and antioxidative properties. *Journal of Neuroimmunology* 324 (2018) 54–75.
- [17] Rheinlander Andreas , Burkhart Schravena, Ursula Bommhardt. CD45 in human physiology and clinical medicine. *Immunology Letters* 196 (2018) 22–3.
- [18] Anonim. 2018. *Safety Data Sheet 6-Gingerol*. Cayman Chemical Company. according to Regulation (EC) No. 1907/2006 as amended by (EC) No. 1272/2008