

Gingerol: Anti-inflammatory Compound in Ginger (*Zingiber officinale*) as Potential Drug Ingredient for Rheumatoid Arthritis

Naurah Arika Azmi^{1*}, Lazuardi Arsy¹, Fauzan Faqih¹, Dian Azizah Lukman¹, Alifia Intan Fariztia¹, Andi Muhammad Al Fatih Haq¹, Sabila Izzatina Azmy Mujahid¹

¹Medical Education, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Mataram, West Nusa Tenggara, Indonesia;

Article History

Received : October 20th, 2024

Revised : November 10th, 2024

Accepted : November 28th, 2024

*Corresponding Author: **Naurah Arika Azmi**, Medical Education, Faculty of Medicine and Health Sciences, University of Mataram, Mataram, West Nusa Tenggara, Indonesia;
Email:
arikanaurah26@gmail.com

Abstract: Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic autoimmune disease that affects the joints, with a global prevalence of approximately 0.5-1% of the adult population. Conventional RA treatments often have side effects, prompting the exploration of alternative options. This study aims to explore and review the potential of gingerol, an anti-inflammatory compound found in ginger (*Zingiber officinale*), as a treatment for RA. The method used was a literature review of 39 relevant articles. The results indicate that gingerol exhibits anti-inflammatory activity by inhibiting pro-inflammatory cytokines and modulating inflammatory pathways. In conclusion, gingerol from ginger shows significant potential as an alternative treatment for RA, although further research is needed to overcome challenges in the extraction process and product development.

Keywords: Anti-inflammatory, inflammation, ginger, gingerol, rheumatoid arthritis, *Zingiber officinale*.

Pendahuluan

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun kronis yang menyerang persendian dan dapat menyebabkan kerusakan serta disabilitas jangka panjang. Pada RA, modulasi sistem imun terganggu, menyebabkan respon inflamasi yang terlalu aktif. RA menyebabkan inflamasi jaringan sinovial pada sendi tangan dan kaki (Szymczak *et al.*, 2024). Prevalensi RA di dunia diperkirakan sekitar 0,5-1% dari populasi orang dewasa (Smolen *et al.*, 2016). Prevalensi tertinggi ditemukan di negara maju, seperti Amerika Utara dan Eropa Utara. Berdasarkan hasil Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) tahun 2018 prevalensi RA di Indonesia berdasarkan diagnosis tenaga kesehatan adalah 11,9% dan berdasarkan gejala adalah 24,7% (Septiani *et al.*, 2024).

Insiden RA meningkat seiring dengan bertambahnya usia, dengan puncak insiden pada usia 30-60 tahun. Wanita memiliki risiko lebih tinggi terkena RA dibandingkan pria dengan rasio 2-3:1 (Smolen *et al.*, 2016). RA dapat

menyebabkan nyeri kronis, kekakuan sendi, pembengkakan, dan disabilitas fungsional yang signifikan. Hal ini dapat memengaruhi kualitas hidup pasien dan aktivitas sehari-hari (Safiri *et al.*, 2019). Pasien RA memiliki risiko kematian yang lebih tinggi dibandingkan populasi umum, terutama akibat komplikasi kardiovaskular dan infeksi (Listing *et al.*, 2015).

Pengobatan RA saat ini bertujuan untuk mengendalikan gejala, mencegah kerusakan sendi, dan mempertahankan kualitas hidup pasien (Singh *et al.*, 2016). Obat-obatan yang digunakan antara lain obat antiinflamasi non-steroid (OAINS), kortikosteroid, *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) seperti metotreksat, dan obat-obatan biologi seperti agen anti-TNF, inhibitor JAK, dan lain-lain (Smolen *et al.*, 2020). DMARDs sering digunakan dalam pengobatan kondisi autoimun seperti RA. Obat pada kategori DMARDs memiliki efek samping yang sama (Jeimy *et al.*, 2018).

Salah satu obat dalam kategori DMARDs yang sering digunakan yaitu metotreksat yang

memiliki efek samping gangguan gastrointestinal. Metotreksat juga dapat menyebabkan alopecia, sirosis hati dan penyakit paru interstitial. Pengobatan konvensional untuk RA tersebut memiliki efek samping pada pasien RA sehingga perlu mencari pengobatan potensial lainnya. Penggunaan bahan alam sebagai sumber senyawa aktif untuk obat-obatan memiliki potensi besar, terutama dalam mengatasi penyakit kronis seperti RA (Hughes *et al.*, 2018).

Jahe (*Zingiber officinale*) adalah salah satu bahan alam yang telah terbukti memiliki kandungan antiinflamasi. Jahe berpotensi sebagai sumber obat untuk *rheumatoid arthritis*. Jahe memiliki beberapa kandungan senyawa aktif yang berperan sebagai antiinflamator seperti gingerol, shogaol, paradol serta zingeron. Gingerol terutama dapat menghambat sitokin serta NF- κ B yang dapat meningkatkan proses inflamasi (Ballester *et al.*, 2022; Sari & Nasuha, 2021). Gingerol merupakan senyawa keton fenolik pada jahe. Gingerol memiliki rumus molekul C₁₇H₂₆O₄, dengan senyawa 6-gingerol merupakan gingerol yang paling banyak pada jahe segar. Gingerol dapat mengendalikan rasa sakit melalui reseptor VR1 terkait dengan ukuran rantai sampingnya atau side chain.

Beberapa penelitian menunjukkan bahwa 6-gingerol yang terdapat dalam jahe menunjukkan sifat antioksidan, antikanker, analgesik, dan antiinflamasi (Gonzalez-Gonzalez *et al.*, 2023; Kawamoto *et al.*, 2016; Semwal *et al.*, 2015). Berdasarkan penjelasan tersebut, senyawa gingerol pada jahe (*Zingiber officinale*) memiliki manfaat antiinflamasi sehingga berpotensi sebagai bahan obat untuk penyakit *rheumatoid arthritis*. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk menyusun *literature review* tentang “Gingerol: Senyawa Antiinflamasi pada Jahe (*Zingiber officinale*) sebagai Bahan Obat Potensial untuk Rheumatoid Arthritis”.

Bahan dan Metode

Desain penelitian yang dipilih adalah jenis tinjauan pustaka (*literature review*) yang berfokus pada topik penggunaan jahe (*Zingiber officinale*) sebagai bahan obat potensial untuk *rheumatoid arthritis* dengan kandungan senyawa aktif yang berperan dalam antiinflamasi yaitu gingerol. Referensi yang digunakan dalam tinjauan pustaka ini, diperoleh melalui

penelusuran elektronik pada situs seperti PubMed, *Google Scholar*, MDPI, dan *Science Direct*. Penulis memilih publikasi dalam bahasa Indonesia dan bahasa Inggris sebanyak 39 artikel yang diterbitkan antara tahun 2013 hingga 2024.

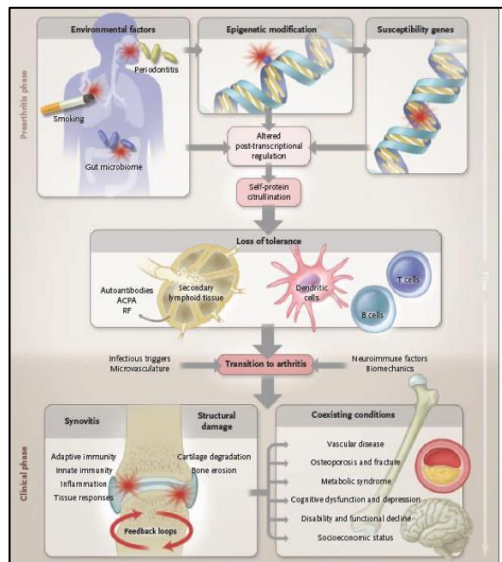
Hasil dan Pembahasan

Patofisiologi *Rheumatoid Arthritis*

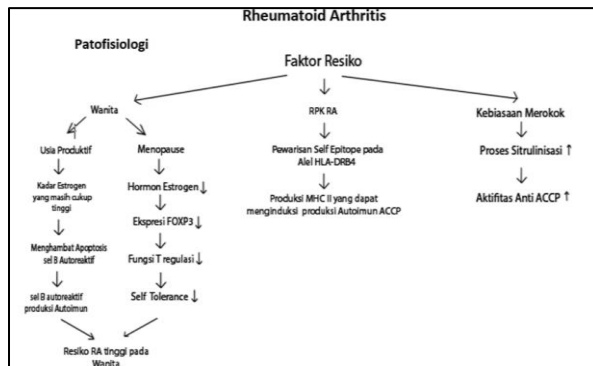
Patofisiologi RA melibatkan interaksi kompleks antara faktor genetik, lingkungan, dan imunologi.

1. Inisiasi: Faktor pemicu (misalnya, infeksi atau trauma) pada individu yang rentan secara genetik menyebabkan aktivasi sistem imun bawaan. Sel-sel dendritik dan makrofag teraktivasi mempresentasikan antigen kepada sel T CD4⁺ (McInnes & Schett, 2017).
2. Aktivasi sel T dan sel B: Sel T CD4⁺ teraktivasi berdiferensiasi menjadi subset T helper (Th1, Th17) yang memproduksi sitokin proinflamasi. Sel T juga mengaktivasi sel B, yang menghasilkan autoantibodi seperti *rheumatoid factor* (RF) dan *anti-citrullinated protein antibodies* (ACPA) (Firestein & McInnes, 2017).
3. Produksi sitokin dan mediator inflamasi: Sel T, sel B, makrofag, dan sinoviosit menghasilkan berbagai sitokin proinflamasi, termasuk TNF- α , IL-1, IL-6, dan IL-17. Sitokin-sitokin ini memicu kaskade inflamasi dan merangsang produksi matriks metalloproteinase (MMPs) yang mendegradasi kartilago (Catrina *et al.*, 2017).
4. Pembentukan pannus: Inflamasi kronis menyebabkan hiperplasia sinovial dan neovaskularisasi, membentuk jaringan granulasi yang disebut pannus. Pannus menginvasi kartilago dan tulang, menyebabkan erosi dan kerusakan sendi (Smolen *et al.*, 2016).
5. Resorpsi tulang: Sitokin proinflamasi merangsang diferensiasi dan aktivasi osteoklas, menyebabkan peningkatan resorpsi tulang. RANKL (*receptor activator of nuclear factor κ B ligand*) memainkan peran kunci dalam proses ini (McInnes & Schett, 2017).
6. Kerusakan sendi progresif: Kombinasi degradasi kartilago oleh MMPs dan resorpsi

tulang oleh osteoklas menyebabkan kerusakan sendi progresif, yang dapat mengakibatkan deformitas dan disabilitas jika tidak diobati (McInnes & Schett, 2017).



Gambar 1. Patofisiologi *Rheumatoid Arthritis* (Burmester & Pope, 2017)



Gambar 2. Mind Map Patofisiologi *Rheumatoid Arthritis*

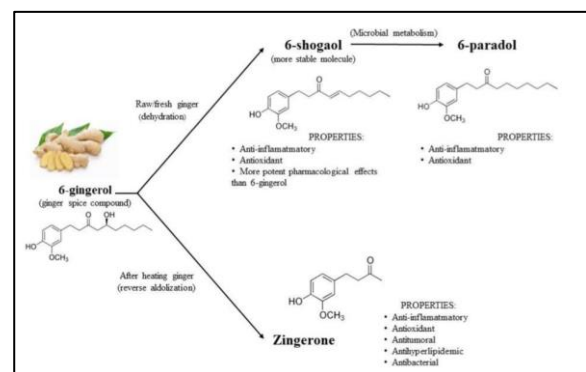
Potensi Jahe (*Zingiber officinale*) sebagai Sumber Bahan Obat *Rheumatoid Arthritis*

Jahe (*Zingiber officinale*) berpotensi sebagai sumber bahan obat untuk RA karena memiliki aktivitas antiinflamasi. Setelah mengetahui sekilas mengenai manfaat jahe dalam aktivitas antiinflamasi, perlu diketahui juga bagaimana ketersediaan tanaman tersebut khususnya di Indonesia. Menurut data Badan Pusat Statistik (BPS) pada tahun 2021 Indonesia memproduksi sebanyak 307,24 ribu ton jahe. Jumlah tersebut meningkat lebih dari setengah persen pada tahun sebelumnya. Jahe banyak dibudidayakan hampir di seluruh kawasan

Nusantara sebab dari tingginya konsumsi masyarakat serta memiliki nilai ekonomis tinggi. Jahe banyak digunakan masyarakat karena khasiatnya (Anwar & Azizah, 2020).

Senyawa aktif yang terkandung dalam jahe berperan penting dalam hal tersebut. Senyawa aktif yang ada pada jahe diantaranya adalah senyawa terpen dan fenolik. Yang termasuk dalam senyawa terpen di antaranya α -zingiberene, camphene, α -curcumene, β -sesquiphellandrene, α -farnesene, β -bisabolene, serta α -piene yang merupakan dasar dari minyak esensial jahe (Ballester *et al.*, 2022; Mao *et al.*, 2019).

Jahe memiliki senyawa fenolik yang terdiri atas gingerol, shogaol, dan paradol (Mao *et al.*, 2019). Gingerol seperti 6-gingerol, 8-gingerol, dan 10-gingerol merupakan kandungan major yang terdapat pada jahe yang segar. Kemudian ketika jahe dikeringkan atau disimpan dalam jangka waktu yang panjang, gingerol dapat bertransformasi menjadi 6-shogaol. Setelah melalui hidrogenasi serta metabolisme oleh bakteri 6-shogaol tersebut akan lanjut bertransformasi menjadi paradol (Ballester *et al.*, 2022). Gambar berikut berisi struktur biomolekul dari perubahan 6-gingerol.



Gambar 3. Struktur biomolekul dari perubahan 6-gingerol (Ballester *et al.*, 2022)

Jahe memiliki peran salah satunya sebagai antioksidan. Stress oksidatif terjadi ketika mekanisme dari antioksidan tidak bekerja. Sehingga menyebabkan hilangnya keseimbangan antara produksi serta eliminasi dari reactive oxygen species (ROS) serta aktivasi dari jalur pensinyalan nuclear factor erythroid 2-related factor 2 (Nrf2). ROS yang terakumulasi akan menyebabkan kerusakan sel melalui peroksidasi lipid. Kandungan dari jahe mampu menghambat

peroksidasi lipid serta menurunkan produksi dari ROS. Senyawa 6-gingerol meningkatkan ekspresi beclin 1 untuk proses autofagi pada sel endotel dan menghambat jalur pensinyalan PI3K/AKT/mTOR tanpa mempengaruhi siklus sel (Ballester *et al.*, 2022; Mao *et al.*, 2019).

Jahe juga berperan dalam aktivitas antimikroba. Senyawa dalam minyak esensial jahe memiliki sifat lipofilik sehingga membuat dinding sel dan membran sitoplasmanya lebih permeabel dan menyebabkan hilangnya integritas membran pada jamur. Senyawa pada jahe juga mampu menghambat pembentukan biofilm yang berperan penting dalam kejadian infeksi serta resistensi antimikroba. Jahe sebagai antiinflamasi memegang peranannya dengan menghambat aktivasi dari Akt serta NF- κ B, meningkatkan kadar sitokin antiinflamasi seperti interleukin-10 (IL-10) dan IL-22 serta menurunkan kadar sitokin proinflamasi seperti TNF- α , IL-6, dan IL-1 β (Ballester *et al.*, 2022; Mao *et al.*, 2019).

Metode Ekstraksi Gingerol

Pengembangan metode ekstraksi yang efektif dan selektif untuk mengisolasi senyawa bioaktif dari bahan tanaman menjadi hal yang sering dilakukan dengan meningkatnya permintaan akan senyawa alami. Dalam metode ekstraksi konvensional, efisiensi ekstraksi terutama bergantung pada sifat pelarut dan bahan baku, suhu ekstraksi, rasio padat terhadap pelarut, dan durasi ekstraksi (Zhang *et al.*, 2018). Teknik konvensional biasanya membutuhkan pelarut organik dengan jumlah besar, dengan durasi ekstraksi yang lama, menyebabkan degradasi termal senyawa, dan menimbulkan dampak negatif bagi lingkungan (Chaves *et al.*, 2020). Saat ini para ilmuwan mengeksplorasi teknik ekstraksi yang lebih ramah lingkungan dan layak secara ekonomi (Ameer *et al.*, 2017). Beberapa metode ekstraksi gingerol yang bisa digunakan sebagai berikut.

Ekstraksi pelarut atau maserasi adalah teknik yang banyak digunakan dalam merendam sampel dalam pelarut dan membiarkannya tetap pada suhu kamar selama beberapa hari dengan sering diaduk. Jenis senyawa yang diekstraksi dari suatu sampel bergantung pada pelarut yang digunakan untuk ekstraksi (Azwanida, 2015). Faktor penting lainnya adalah kekuatan ekstraksi pelarut, panas, yang diterapkan, dan derajat

pencampuran (Azmir *et al.*, 2013). Ekstraksi jahe dengan metode maserasi atau metode ekstraksi yang cukup sederhana tanpa sistem pemanasan yang dikenal dengan ekstraksi dingin. Penelitian dengan metode maserasi bertingkat, menggunakan pelarut n-heksana, etil asetat, dan etanol, dilakukan dengan uji fitokimia untuk mengetahui golongan metabolisme sekunder. Hasilnya kandungan 6-gingerol tertinggi pada pelarut etil asetat sebesar 19,02%, kandungan 8-gingerol dan 10-gingerol tertinggi pada pelarut heksana, masing-masing sebesar 4,49% dan 4,17%, dan kandungan 6-shogaol tertinggi pada pelarut heksana sebesar 4,70% (Srikandi *et al.*, 2020).

Ekstraksi soxhlet adalah teknik ekstraksi padat-cair standar, umum digunakan di laboratorium dan industri. Sampel ditempatkan dalam peralatan soxhlet dijaga kontakannya dengan pelarut yang terkondensasi. Siphon membuang pelarut kembali ke dalam labu distilasi pada tingkat aliran berlebih. Transportasi pelarut mengekstraksi zat terlarut ke dalam cairan dalam labu distilasi (Chemat *et al.*, 2020). Ekstraksi soxhlet dengan ekstraksi bantuan ultrasonik untuk isolasi 6-gingerol pada pelarut dan suhu berbeda, hasil penelitian menunjukkan bahwa rendemen ekstraksi 6-gingerol tertinggi sebesar 7,3% diperoleh pada ekstraksi soxhlet dengan metanol. Kandungan 6-gingerol lebih tinggi dibandingkan senyawa bioaktif lainnya (8-gingerol, 10-gingerol, 6-shogaol) yang ditemukan dalam ekstrak karena 6-gingerol lebih banyak tersedia dalam matriks jahe serta memiliki volume molar yang lebih rendah dan polaritas yang lebih besar dibandingkan senyawa lain. Namun, kelemahan utama dari metode ekstraksi soxhlet adalah efisiensi ekstraksi yang buruk, waktu ekstraksi yang lama, dan kebutuhan pelarut dalam jumlah besar (Zhang *et al.*, 2020).

Metode ekstraksi non-konvensional dengan *microwave assisted extraction* (MAE). Pemanasan gelombang mikro mempercepat perpindahan massa dan panas sekaligus mengganggu sel dan jaringan sehingga meningkatkan pelepasan senyawa bioaktif dari sel ke media sekitarnya (Garavand *et al.*, 2019). Mekanisme ini menghasilkan hasil ekstraksi yang lebih tinggi dengan durasi ekstraksi dan kuantitas pelarut yang rendah dibandingkan teknik ekstraksi konvensional (Mena-García *et al.*, 2019). Daya gelombang mikro, waktu radiasi

dan jumlah siklus ekstraksi, sifat fisikokimia sampel, jenis dan konsentrasi pelarut, serta suhu dan tekanan merupakan variabel utama yang mempengaruhi efisiensi MAE. Penelitian yang dilakukan oleh Teng *et al.* (2019) dengan konsentrasi etanol 70%, daya gelombang mikro 180 W, dan durasi ekstraksi selama 10 menit menghasilkan kandungan 6-gingerol sebesar 30,0% dan 6-shogaol sebesar 87,8%.

Ekstraksi dengan *ultrasound assisted extraction* (UAE), banyak digunakan untuk memulihkan fitokimia dari bahan tanaman. UAE memfasilitasi pelepasan senyawa yang dapat diekstraksikan dari sampel tanaman dengan mempercepat difusi dan kontak pelarut ke senyawa target di bawah percepatan perpindahan massa dan panas melalui dinding sel matriks tanaman (Garavand *et al.*, 2019). Penelitian yang dilakukan oleh Foudah *et al.* (2020), membandingkan metode ekstraksi UAE dengan metode konvensional, didapatkan kandungan 6-gingerol dari ekstraksi UAE sebesar 12,7 mg/g lebih tinggi dibandingkan dengan metode ekstraksi tradisional 10,2 mg/g. UAE terbukti sebagai metode yang efisiensi dan efektif untuk meningkatkan rendemen 6-gingerol.

Mekanisme Kerja Gingerol dalam Patofisiologi RA

Berikut ini adalah beberapa target utama yang terkait dengan efek antiinflamasi dan antireumatik gingerol dalam konteks patofisiologi *rheumatoid arthritis* (RA):

1. Penghambatan NF- κ B: Gingerol menghambat aktivasi faktor transkripsi *Nuclear Factor-kappa B* (NF- κ B), yang berperan penting dalam regulasi ekspresi gen proinflamasi. Penghambatan ini mengurangi produksi sitokin inflamasi seperti TNF- α , IL-1 β , dan IL-6 (Aryaeian *et al.*, 2019).
2. Modulasi Jalur MAPK: Gingerol memodulasi jalur *Mitogen-Activated Protein Kinase* (MAPK), terutama p38 MAPK dan ERK, yang terlibat dalam sinyal inflamasi dan degradasi matriks ekstraseluler pada RA (Zhang *et al.*, 2018).
3. Penghambatan COX-2 dan Produksi Prostaglandin: Gingerol menghambat aktivitas Cyclooxygenase-2 (COX-2) dan mengurangi produksi prostaglandin E2 (PGE2), yang berkontribusi pada inflamasi

dan nyeri pada RA (Aryaeian *et al.*, 2019).

4. Regulasi Th17/Treg: Gingerol mempengaruhi keseimbangan antara sel T helper 17 (Th17) dan sel T regulatory (Treg), yang penting dalam patogenesis RA. Ini dapat mengurangi diferensiasi Th17 dan meningkatkan fungsi Treg (Aryaeian *et al.*, 2019).
5. Penghambatan Produksi MMP: Gingerol mengurangi produksi Matrix Metalloproteinases (MMPs), terutama MMP-1 dan MMP-13, yang terlibat dalam degradasi tulang rawan pada RA (Funk *et al.*, 2016).
6. Aktivitas Antioksidan: Gingerol memiliki sifat antioksidan kuat yang dapat mengurangi stres oksidatif dan kerusakan jaringan yang terkait dengan RA (Zhang *et al.*, 2018).
7. Modulasi Aktivasi Osteoklas: Gingerol dapat menghambat diferensiasi dan aktivasi osteoklas, yang berperan dalam erosi tulang pada RA (Hwang *et al.*, 2018).

Tantangan Penggunaan Jahe (*Zingiber officinale*) sebagai Bahan Obat *Rheumatoid Arthritis*

Penggunaan bahan alam sebagai sumber senyawa aktif untuk obat-obatan memiliki potensi besar, terutama dalam mengatasi penyakit kronis seperti *rheumatoid arthritis* (RA). Salah satu bahan alam yang banyak diteliti adalah jahe (*Zingiber officinale*), telah terbukti memiliki kandungan antiinflamasi. Namun, tantangan dalam mengembangkan bahan aktif dari alam menjadi obat siap pakai masih cukup banyak. Proses ini melibatkan beberapa tahap, mulai dari ekstraksi dan isolasi senyawa aktif, karakterisasi dan validasi, uji pre-klinis dan klinis, hingga formulasi produk dan persetujuan regulasi.

Adapun tantangan yang akan dihadapi adalah kandungan senyawa aktif dalam jahe dapat bervariasi secara signifikan tergantung pada varietas, asal geografis, dan kondisi budidaya. Hal ini menimbulkan keraguan tentang konsistensi dan efektivitas terapeutik produk jahe yang berbeda. Oleh karena itu, diperlukan standar kualitas dan kontrol mutu yang ketat untuk memastikan kandungan senyawa aktif yang terdefinisi dengan baik dan konsisten dalam produk jahe yang digunakan sebagai agen

antiinflamasi untuk RA (Wang *et al.*, 2023). Minimnya kesepakatan mengenai satuan yang digunakan untuk mengukur sifat antioksidan jahe atau penelitian terpadu yang mencakup berbagai metode pengolahan jahe membuat para ahli yang menelitinya mengalami kesulitan untuk memperkirakan manfaat sesungguhnya dari konsumsi jahe dengan metode pengolahan tertentu (Ayustaningwarno *et al.*, 2024).

Ada beberapa tantangan dalam pengembangan jahe sebagai obat. Kolaborasi antara ilmuwan, industri, dan pemerintah sangat krusial untuk mengatasi tantangan tersebut. Melalui pendekatan yang tepat, seperti penggunaan teknologi canggih dalam ekstraksi dan analisis senyawa aktif, serta penerapan praktik budidaya yang berkelanjutan, jahe dapat diolah menjadi obat yang efektif dan konsisten. Selain itu, edukasi masyarakat mengenai manfaat dan penggunaan yang benar dari produk herbal berbasis jahe juga perlu ditingkatkan. Dengan demikian, potensi jahe sebagai agen antiinflamasi dapat dimaksimalkan untuk memberikan manfaat langsung bagi penderita rheumatoid arthritis.

Kesimpulan

Rheumatoid arthritis (RA) adalah penyakit autoimun kronis yang menyerang persendian. Pada RA, modulasi sistem imun terganggu, menyebabkan respon inflamasi yang terlalu aktif. Penggunaan bahan alam sebagai sumber senyawa aktif untuk obat-obatan memiliki potensi besar dalam mengatasi penyakit kronis seperti RA. Salah satu bahan alam yang berpotensi sebagai obat RA adalah jahe (*Zingiber officinale*) karena memiliki beberapa kandungan senyawa aktif sebagai agen antiinflamasi. Gingerol merupakan kandungan yang paling banyak terdapat pada jahe. Gingerol memiliki efek antiinflamasi dan antireumatik yang berpotensi sebagai obat RA. Metode ekstraksi senyawa gingerol pada jahe dapat menggunakan beberapa metode antara lain metode maserasi, ekstraksi soxhlet, ekstraksi dengan microwave assisted extraction (MAE), serta ekstraksi dengan ultrasound assisted extraction (UAE). Tantangan dalam mengembangkan bahan aktif dari alam menjadi obat siap pakai masih cukup banyak. Melalui pendekatan yang tepat, seperti penggunaan teknologi canggih dalam ekstraksi

dan analisis senyawa aktif, serta penerapan praktik budidaya yang berkelanjutan, potensi jahe sebagai agen antiinflamasi dapat dimaksimalkan untuk memberikan manfaat langsung bagi penderita *rheumatoid arthritis*.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung selama penulisan artikel ini sehingga artikel dapat diselesaikan dengan baik.

Referensi

- Ameer, K., Shahbaz, H. M., & Kwon, J. (2017). Green Extraction Methods for Polyphenols from Plant Matrices and Their Byproducts: A Review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*, 16(2): 295-315. DOI: <https://doi.org/10.1111/1541-4337.12253>
- Anwar, N. H., & Azizah, N. (2020). Respon Pertumbuhan dan Hasil Tanaman Jahe Merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) pada Berbagai Jenis dan Komposisi Media Tanam Substrat. *Journal of Agricultural Science*, 5(1): 37–42. DOI: <https://doi.org/10.21776/ub.jpt.2020.005.1.5>
- Aryaeian, N., Shahram, F., Mahmoudi, M., Tavakoli, H., Yousefi, B., Arablou, T., & Jafari Karegar, S. (2019). The Effect of Ginger Supplementation on Some Immunity and Inflammation Intermediate Genes Expression in Patients with Active Rheumatoid Arthritis. *Gene*, 698(1): 179–185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2019.01.048>
- Ayustaningwarno, F., Anjani, G., Ayu, A. M., & Fogliano, V. (2024). A Critical Review of Ginger's (*Zingiber officinale*) Antioxidant, Anti-inflammatory, and Immunomodulatory Activities. *Frontiers in Nutrition*, 11(1): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnut.2024.1364836>
- Azmir, J., Zaidul, I. S. M., Rahman, M. M., Sharif, K. M., Mohamed, A., Sahena, F., Jahurul, M. H. A., Ghafoor, K., Norulaini, N. A. N., & Omar, A. K. M. (2013).

- Techniques for Extraction of Bioactive Compounds from Plant Materials: A Review. *Journal of Food Engineering*, 117(4): 426–436. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014>
- Azwanida, N. (2015). A Review on the Extraction Methods Use in Medicinal Plants, Principle, Strength and Limitation. *Medicinal & Aromatic Plants*, 4(3): 1–6. DOI: <https://doi.org/10.4172/2167-0412.1000196>
- Ballester, P., Cerdá, B., Arcusa, R., Marhuenda, J., Yamedjeu, K., & Zafrilla, P. (2022). Effect of Ginger on Inflammatory Diseases. *Molecules*, 27(21): 7223–7227. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27217223>
- Burmester, G. R., & Pope, J. E. (2017). Novel treatment strategies in rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 389(10086): 2338–2348. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31491-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31491-5)
- Catrina, A. I., Svensson, C. I., Malmström, V., Schett, G., & Klareskog, L. (2017). Mechanisms Leading from Systemic Autoimmunity to Joint-specific Disease in Rheumatoid Arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*, 13(2): 79–86. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2016.200>
- Chaves, J. O., de Souza, M. C., da Silva, L. C., Lachos-Perez, D., Torres-Mayanga, P. C., Machado, A. P. da F., Forster-Carneiro, T., Vázquez-Espinosa, M., González-de-Peredo, A. V., Barbero, G. F., & Rostagno, M. A. (2020). Extraction of Flavonoids From Natural Sources Using Modern Techniques. *Frontiers in Chemistry*, 8(507887): 1–25. DOI: <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.507887>
- Chemat, F., Abert Vian, M., Fabiano-Tixier, A.-S., Nutrizio, M., Režek Jambrak, A., Munekata, P. E. S., Lorenzo, J. M., Barba, F. J., Binello, A., & Cravotto, G. (2020). A Review of Sustainable and Intensified Techniques for Extraction of Food and Natural Products. *Green Chemistry*, 22(8): 2325–2353. DOI: <https://doi.org/10.1039/C9GC03878G>
- Firestein, G. S., & McInnes, I. B. (2017). Immunopathogenesis of Rheumatoid Arthritis. *Immunity*, 46(2): 183–196. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.02.006>
- Foudah, A. I., Shakeel, F., Yusufoglu, H. S., Ross, S. A., & Alam, P. (2020). Simultaneous Determination of 6-Shogaol and 6-Gingerol in Various Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Extracts and Commercial Formulations Using a Green RP-HPTLC-Densitometry Method. *Foods*, 9(8): 1136–1150. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods9081136>
- Funk, J. L., Frye, J. B., Oyarzo, J. N., Chen, J., Zhang, H., & Timmermann, B. N. (2016). Anti-inflammatory Effects of the Essential Oils of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) in Experimental Rheumatoid Arthritis. *PharmaNutrition*, 4(3): 123–131. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phanu.2016.02.004>
- Garavand, F., Rahaei, S., Vahedikia, N., & Jafari, S. M. (2019). Different Techniques for Extraction and Micro/Nanoencapsulation of Saffron Bioactive Ingredients. *Trends in Food Science & Technology*, 89(1): 26–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.05.005>
- Gonzalez-Gonzalez, M., Yerena-Prieto, B. J., Carrera, C., Vázquez-Espinosa, M., González-de-Peredo, A. V., García-Alvarado, M. Á., Palma, M., Rodríguez-Jimenes, G. del C., & Barbero, G. F. (2023). Determination of Gingerols and Shogaols Content from Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) through Microwave-Assisted Extraction. *Agronomy*: 13(9), 2288–2300. DOI: <https://doi.org/10.3390/agronomy13092288>
- Hughes, C. D., Scott, D. L., & Ibrahim, F. (2018). Intensive Therapy and Remissions in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 19(1), 389–404. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2302-5>
- Hwang, Y.-H., Kim, T., Kim, R., & Ha, H. (2018). The Natural Product 6-Gingerol Inhibits Inflammation-Associated Osteoclast Differentiation via Reduction of

- Prostaglandin E2 Levels. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(7), 2068.
<https://doi.org/10.3390/ijms19072068>
- Jeimy, S., McRae, K., & Pattani, R. (2018). A 63 Year Old Returned Traveller with Fever, Rash, Hepatitis and Eosinophilia. *Canadian Medical Association Journal*, 190(27): 831–835. DOI: <https://doi.org/10.1503/cmaj.171134>
- Jeyaraj, E. J., Lim, Y. Y., & Choo, W. S. (2021). Extraction Methods of Butterfly Pea (*Clitoria ternatea*) Flower and Biological Activities of Its Phytochemicals. *Journal of Food Science and Technology*, 58(6), 2054–2067. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13197-020-04745-3>
- Kawamoto, Y., Ueno, Y., Nakahashi, E., Obayashi, M., Sugihara, K., Qiao, S., Iida, M., Kumasaka, M. Y., Yajima, I., Goto, Y., Ohgami, N., Kato, M., & Takeda, K. (2016). Prevention of Allergic Rhinitis by Ginger and the Molecular Basis of Immunosuppression by 6-gingerol through T Cell Inactivation. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 27(1): 112–122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.025>
- Listing, J., Kekow, J., Manger, B., Burmester, G.-R., Pattloch, D., Zink, A., & Strangfeld, A. (2015). Mortality in Rheumatoid Arthritis: The Impact of Disease Activity, Treatment with Glucocorticoids, TNF α Inhibitors and Rituximab. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 74(2): 415–421. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204021>
- Mao, Q.-Q., Xu, X.-Y., Cao, S.-Y., Gan, R.-Y., Corke, H., Beta, T., & Li, H.-B. (2019). Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Foods*, 8(6): 185. DOI: <https://doi.org/10.3390/foods8060185>
- McInnes, I. B., & Schett, G. (2017). Pathogenetic Insights from the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, 389(10086): 2328–2337. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31472-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31472-1)
- Mena-García, A., Ruiz-Matute, A. I., Soria, A. C., & Sanz, M. L. (2019). Green techniques for extraction of bioactive carbohydrates. *Trends in Analytical Chemistry*, 119: 115612. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.trac.2019.07.023>
- Safiri, S., Kolahi, A. A., Hoy, D., Smith, E., Bettampadi, D., Mansournia, M. A., Almasi-Hashiani, A., Ashrafi-Asgarabad, A., Moradi-Lakeh, M., Qorbani, M., Collins, G., Woolf, A. D., March, L., & Cross, M. (2019). Global, Regional and National Burden of Rheumatoid Arthritis 1990–2017: A Systematic Analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 78(11): 1463–1471. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215920>
- Sari, D., & Nasuha, A. (2021). Kandungan Zat Gizi, Fitokimia, dan Aktivitas Farmakologis pada Jahe (*Zingiber officinale* Rosc.): Review. *Tropical Bioscience: Journal of Biological Science*, 1(2): 11–18. DOI: <https://doi.org/10.32678/tropicalbiosci.v1i2.5246>
- Semwal, R. B., Semwal, D. K., Combrinck, S., & Viljoen, A. M. (2015). Gingerols and Shogaols: Important Nutraceutical Principles from Ginger. *Phytochemistry*, 117: 554–568. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2015.07.012>
- Septiani, F., Susanti, I. H., Yuanita, S., Nabila, N., Thurfah, P. A., Adelia, P. S., Gumanti, R., Pratami, R. W., Saputri, S., & Yuda, S. T. B. (2024). Pendidikan Kesehatan tentang Rheumatoid Arthritis dan Senam Rematik Pada Lansia di Posyandu Lansia Mugi Sehat. *Jurnal Kreativitas Pengabdian Kepada Masyarakat (PKM)*, 7(3): 1401–1407. DOI: <https://doi.org/10.33024/jkpm.v7i3.14032>
- Singh, J. A., Saag, K. G., Bridges, S. L., Akl, E. A., Bannuru, R. R., Sullivan, M. C., Vaysbrot, E., McNaughton, C., Osani, M., Shmerling, R. H., Curtis, J. R., Furst, D. E., Parks, D., Kavanaugh, A., O’Dell, J., King, C., Leong, A., Matteson, E. L., Schousboe, J. T., & McAlindon, T. (2016). 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of

- Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology*, 68(1): 1–26. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.39480>
- Smolen, J. S., Aletaha, D., & McInnes, I. B. (2016). Rheumatoid Arthritis. *The Lancet*, 388(10055): 2023–2038. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30173-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30173-8)
- Smolen, J. S., Landewé, R. B. M., Bijlsma, J. W. J., Burmester, G. R., Dougados, M., Kerschbaumer, A., McInnes, I. B., Sepriano, A., van Vollenhoven, R. F., de Wit, M., Aletaha, D., Aringer, M., Askling, J., Balsa, A., Boers, M., den Broeder, A. A., Buch, M. H., Buttgereit, F., Caporali, R., ... van der Heijde, D. (2020). EULAR Recommendations for the Management of Rheumatoid Arthritis with Synthetic and Biological Disease-modifying Antirheumatic Drugs: 2019 Update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 79(6): 685–699. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216655>
- Srikandi, S., Humaeroh, M., & Sutamihardja, R. (2020). Kandungan Gingerol dan Shogaol dari Ekstrak Jahe Merah (*Zingiber Officinale Roscoe*) dengan Metode Maserasi Bertingkat. *Al-Kimiya*, 7(2): 75–81. DOI: <https://doi.org/10.15575/ak.v7i2.6545>
- Szymczak, J., Grygiel-Górniak, B., & Cielecka-Piontek, J. (2024). *Zingiber Officinale Roscoe*: The Antiarthritic Potential of a Popular Spice—Preclinical and Clinical Evidence. *Nutrients*, 16(5): 741. DOI: <https://doi.org/10.3390/nu16050741>
- Teng, H., Seuseu, K. T., Lee, W.-Y., & Chen, L. (2019). Comparing the Effects of Microwave Radiation on 6-gingerol and 6-shogaol from Ginger Rhizomes (*Zingiber officinale Rosc*). *PLOS ONE*, 14(6): e0214893. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0214893>
- Vidana-Gamage, G. C., Lim, Y. Y., & Choo, W. S. (2021). Anthocyanins from *Clitoria ternatea* Flower: Biosynthesis, Extraction, Stability, Antioxidant Activity, and Applications. *Frontiers in Plant Science*, 12(792303): 1–17. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.792303>
- Wang, H., Chen, Y., Wang, L., Liu, Q., Yang, S., & Wang, C. (2023). Advancing Herbal Medicine: Enhancing Product Quality and Safety through Robust Quality Control Practices. *Frontiers in Pharmacology*, 14(1265178): 1–16. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1265178>
- Zhang, J., Wen, C., Zhang, H., Duan, Y., & Ma, H. (2020). Recent Advances in the Extraction of Bioactive Compounds with Subcritical Water: A Review. *Trends in Food Science & Technology*, 95(1): 183–195. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.11.018>
- Zhang, Q.W., Lin, L.G., & Ye, W.C. (2018). Techniques for Extraction and Isolation of Natural Products: A Comprehensive Review. *Chinese Medicine*, 13(20): 1–26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13020-018-0177-x>