

Aktivitas Immunomodulator Infusa Ginseng Jawa (*Talinum paniculatum*) pada Mencit (*Mus musculus*)

Immunomodulatory Activity of Javanese Ginseng Infusion (*Talinum paniculatum*) in Mice (*Mus musculus*)

Oscar Daniel Kusumo Digyo¹, Safika², Andriyanto^{3*}

¹Program Studi Sarjana Kedokteran Hewan, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor, Indonesia

²Divisi Mikrobiologi Medik, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor, Indonesia

³Divisi Farmakologi dan Toksikologi, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University, Bogor, Indonesia

Diterima: 05/06/2023, Disetujui: 01/09/2023, Terbit Online: 28/03/2024

*Penulis untuk korespondensi: Andriyanto@apps.ipb.ac.id

ABSTRAK

Ginseng jawa diketahui mengandung senyawa aktif yang berpotensi sebagai immunomodulator. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi kemampuan infusa ginseng jawa sebagai immunomodulator berdasarkan aktivitas dan indeks fagositosis makrofag peritoneal mencit serta menentukan dosis yang paling efektif sebagai immunomodulator. Penelitian ini menggunakan 30 ekor mencit galur DDY jantan yang dibagi dalam 5 kelompok, yaitu kontrol negatif (air mineral), kontrol positif (sediaan immunomodulator komersial), infusa ginseng jawa (IGJ) dosis 33 mg/kg BB, 66 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB. Pemberian infusa ginseng jawa dilakukan satu kali sehari selama 14 hari secara peroral dengan mikropipet. Mencit diinduksi dengan *Staphylococcus aureus* nonpatogen (10^8 CFU/ml) pada hari ke-15 secara intraperitoneal sebelum dilakukan koleksi cairan peritoneal. Cairan peritoneal lalu dibuat preparat ulas dan dilakukan pengamatan terhadap jumlah makrofag aktif dan *S. aureus* yang terfagositosis. Selanjutnya aktivitas fagositosis dan indeks fagositosis makrofag dihitung. Hasil pengujian menunjukkan aktivitas fagositosis dan indeks fagositosis pada seluruh kelompok yang diberikan infusa ginseng jawa berbeda nyata ($p < 0,05$) dibandingkan dengan kelompok kontrol. Aktivitas dan indeks fagositosis tertinggi ditemukan pada kelompok IGJ 200 mg/kg BB dengan nilai berturut-turut $74,83\% \pm 2,32\%$ dan $3,07 \pm 0,05$. Infusa ginseng jawa memiliki kemampuan sebagai immunomodulator dengan meningkatkan respons imun nonspesifik berupa aktivitas dan indeks fagositosis makrofag.

Kata kunci: aktivitas fagositosis, ginseng jawa, immunomodulator, indeks fagositosis, makrofag

ABSTRACT

Javanese ginseng contains active compounds with potential immunomodulatory effects. This study aims to identify the ability of Javanese ginseng infusion as an immunomodulator based on the activity and phagocytosis index of mice peritoneal macrophages and to determine the most effective dose as an immunomodulator. Thirty male DDY mice were divided into 5 groups: negative control (mineral water), positive control (commercial immunomodulator), Javanese ginseng infusion (JGI) 33 mg/kg BW, 66 mg/kg BW, and 200 mg/kg BW. The infusion was orally administered once daily for 14 days with micropipette. On day 15, mice were induced with nonpathogenic *Staphylococcus aureus*, and peritoneal fluid was collected. The peritoneal fluid was then prepared. Furthermore, the phagocytosis activity and phagocytosis index of macrophages were calculated. Results indicated significant differences ($p < 0.05$) in phagocytosis activity and index in all Javanese ginseng groups compared to controls. The highest activity and index occurred in the 200 mg/kg BW group, with values of $74.83\% \pm 2.32\%$ and 3.07 ± 0.05 . Javanese ginseng enhances non-specific immune responses through macrophage phagocytosis activity and index, demonstrating its immunomodulatory potential.

Keywords: immunomodulator, Javanese ginseng, macrophage, phagocytic activity, phagocytic index

1. Pendahuluan

Tubuh memiliki kemampuan untuk melawan segala macam organisme pengganggu atau toksin yang dapat merusak jaringan dan organ tubuh. Kemampuan ini disebut sebagai kekebalan atau imunitas tubuh. Imunitas merupakan sistem kekebalan tubuh dalam melawan antigen atau benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Imunitas penting untuk selalu dijaga karena banyak penyakit yang mewabah di lingkungan akibat menurunnya imunitas tubuh. Ketika daya tahan tubuh melemah, kemampuan tubuh untuk melawan virus, bakteri, dan kuman penyebab penyakit pun menurun. Kondisi ini menyebabkan seseorang menjadi lebih rentan terkena penyakit dan tertular dari orang-orang sekitar yang sedang sakit.

Kekebalan tubuh dapat dijaga dan ditingkatkan dengan mengonsumsi vitamin maupun herbal dari alam yang berkhasiat sebagai imunomodulator^[1]. Imunomodulator adalah semua obat yang dapat memodulasi respons imun serta menstimulasi mekanisme pertahanan alamiah dan adaptif. Imunomodulator dapat berfungsi baik sebagai immunosupresan maupun immunostimulan. Immunostimulan atau immunostimulator adalah substansi (obat atau nutrien) yang dapat meningkatkan kemampuan sistem imun untuk melawan infeksi dan penyakit, dengan meningkatkan aktivitas komponen sistem imun^[2].

Berdasarkan sumbernya, imunomodulator dapat dibedakan menjadi dua jenis yaitu imunomodulator sintetik dan imunomodulator alami. Penggunaan imunomodulator sintetik memiliki beberapa potensi kekurangan seperti mengakibatkan reaksi alergi dan hipersensitivitas pada beberapa individu. Imunomodulator alami berbasis tanaman herbal dapat dijadikan alternatif untuk meningkatkan respons imun tubuh. Penggunaan tanaman herbal memiliki efek samping yang lebih ringan dari imunomodulator sintetik sehingga lebih aman digunakan sebagai imunomodulator^[3].

Indonesia merupakan daerah tropis yang dikenal sebagai sumber bahan baku obat-obatan yang dapat dimanfaatkan untuk mengatasi berbagai macam penyakit. Indonesia juga merupakan salah satu pengguna tanaman obat terbesar di dunia bersama negara lain di Asia seperti India dan Cina^[4]. Indonesia memiliki prospek yang baik dalam hal pengembangan tanaman obat. Lebih dari

9.609 spesies tanaman Indonesia memiliki khasiat sebagai obat^[5]. Persentase tumbuhan di Indonesia terdiri dari 74% tumbuhan liar di hutan dan 26% tumbuhan yang telah dibudidayakan. Berdasarkan persentase tersebut, 940 jenis tumbuhan yang dibudidayakan dapat digunakan sebagai obat herbal^[6].

Talinum paniculatum atau yang lebih dikenal dengan ginseng jawa telah lama digunakan sebagai sayuran dan obat tradisional. Ginseng jawa di Indonesia mudah ditemukan di lingkungan sekitar, baik yang sengaja ditanam atau yang tumbuh secara liar, serta juga dapat ditemukan di pasar tradisional sebagai sayuran yang diperdagangkan^[7]. Secara umum, tanaman ginseng jawa memiliki kandungan zat kimia, antara lain flavonoid, saponin, dan tanin^[8]. Ginseng jawa juga mengandung triterpenoid, sterol, dan polifenol^[9]. Kandungan bioaktif dari ginseng jawa masih jarang dimanfaatkan sebagai imunomodulator, sehingga perlu dilakukan penelitian terkait aktivitas imunomodulator ginseng jawa. Penelitian ini bertujuan mengidentifikasi kemampuan infusa ginseng jawa sebagai imunomodulator berdasarkan aktivitas dan indeks fagositosis makrofag peritoneal mencit serta menentukan dosis terefektif sebagai imunomodulator.

2. Materi dan Metode

Penelitian dilaksanakan selama 5 bulan, yaitu pada bulan November 2022 sampai April 2023. Penelitian dilaksanakan di Unit Pengelola Hewan Laboratorium (UPHL) dan Laboratorium Bakteriologi, Divisi Mikrobiologi Medik, Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis, IPB University. Penelitian ini telah mendapat persetujuan etik dari Komisi Etik Hewan Sekolah Kedokteran Hewan dan Biomedis IPB University dengan nomor: 020/KEH/SKE/III/2023 yang terbit pada tanggal 7 Maret 2023.

2.1. Pembuatan Infusa Ginseng Jawa

Pembuatan infusa ginseng jawa dilakukan dengan menggunakan 10 g simplisia ginseng jawa. Simplisia yang telah ditimbang dimasukkan ke dalam panci, kemudian ditambahkan 100 mL air. Panci kemudian dipanaskan hingga mencapai suhu 90 °C selama 15 menit. Penghitungan waktu pemanasan 15 menit dilakukan ketika suhu campuran mencapai 90 °C. Hasil infusa disaring menggunakan kain saring. Infusa yang telah didapatkan kemudian dimasukkan ke dalam pot plastik obat kering dan

disimpan di dalam *refrigerator* dengan suhu 4 °C. Ekstraksi dengan metode infusa digunakan pada penelitian ini karena relatif mudah, murah, dan tidak memerlukan peralatan serta bahan khusus dalam pembuatannya.

2.2. Aklimatisasi Mencit

Penelitian ini menggunakan Mencit (*Mus musculus*) galur DDY jantan dengan kisaran berat badan 25–30 g dan berusia sekitar dua bulan pada awal periode penelitian. Mencit dipastikan sehat pada awal aklimatisasi. Mencit diberi pakan dan minum secara *ad libitum* dan ditempatkan pada kandang berukuran 35 × 25 × 10 cm. Kandang diberikan sekam dan dibersihkan dua kali seminggu. Mencit diberikan antelmintik berupa *ivermectin* dengan dosis 0,4 mg/kg BB yang dicampurkan dengan air di dalam botol minum setiap hari selama aklimatisasi. Mencit diaklimatisasi selama tujuh hari sebelum diberikan perlakuan

2.3. Pengujian *In Vivo*

Penelitian ini menggunakan total 30 ekor mencit yang dibagi ke dalam lima kelompok perlakuan. Masing-masing kelompok terdiri atas enam ekor mencit. Berikut ini adalah sediaan yang diberikan pada kelima kelompok perlakuan dalam penelitian ini:

- Kelompok A : Air mineral dengan volume 60 µL/ekor (kontrol negatif)
- Kelompok B : Imunomodulator komersial dengan volume 150 µL/ekor (kontrol positif)
- Kelompok C : Infusa ginseng jawa dosis 33 mg/kg BB
- Kelompok D : Infusa ginseng jawa dosis 66 mg/kg BB
- Kelompok E : Infusa ginseng jawa dosis 200 mg/kg BB

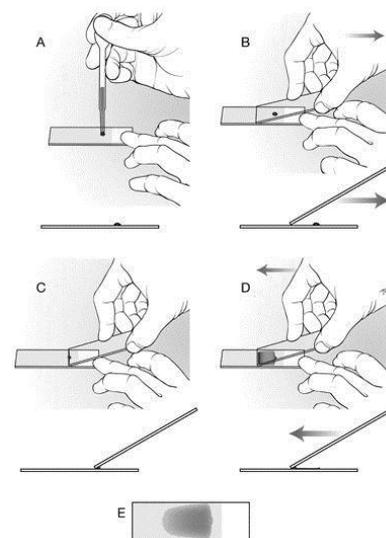
Penentuan dosis infusa ginseng jawa pada penelitian ini didasarkan pada dosis yang biasa dikonsumsi manusia dan dikonversikan ke hewan percobaan. Seluruh mencit dalam setiap kelompok perlakuan diberikan sediaan secara oral satu kali sehari selama 14 hari. Pemberian sediaan secara oral dilakukan dengan metode *micropipette-guided drug administration* (MDA). *Handling* mencit dilakukan dengan cara memegang bagian tengkuk belakang mencit, lalu melingkarkan ekor mencit pada jari kelingking. Mikropipet yang telah terisi sediaan kemudian didekatkan ke mulut mencit hingga

mulut mencit terbuka. Ketika ujung *tip* mikropipet berada di dalam mulut, sediaan diteteskan ke dalam mulut mencit.

2.4. Koleksi dan Preparasi Cairan Peritoneal

Mencit diinjeksi 1 mL *Staphylococcus aureus* nonpatogen (10^8 CFU/mL) secara intraperitoneal pada hari ke-15. Satu jam setelah diinduksi dengan *S. aureus* nonpatogen, mencit dieutanasia dengan dislokasi servikal. Mencit lalu dibedah di bagian abdomen dan dilakukan koleksi sampel cairan peritoneal. Sebelum cairan peritoneal dikoleksi, sebanyak 1 mL NaCl fisiologis diteteskan ke rongga abdomen mencit. Rongga abdomen yang telah terisi NaCl fisiologis kemudian digoyang-goyangkan hingga NaCl fisiologis membilas seluruh permukaan organ dan peritoneum. Sampel cairan peritoneal dikoleksi menggunakan *syringe* 1 mL kemudian dimasukkan ke dalam *microtube* ukuran 1,5 mL. Sampel selanjutnya disentrifugasi dengan kecepatan 5000 RPM selama tiga menit hingga terbentuk supernatan dan endapan (*pellet*).

Bagian endapan dari sampel cairan peritoneal yang telah disentrifugasi diambil menggunakan mikropipet lalu diteteskan ke salah satu sisi kaca objek. Kaca objek kedua kemudian diletakkan di atas tetesan sampel cairan peritoneal dengan membentuk sudut 30° terhadap kaca objek pertama. Kaca objek kedua ditarik hingga menyentuh tetesan cairan peritoneal dan dibiarkan menyebar di sepanjang tepi kaca objek kedua. Kaca objek kedua kemudian didorong sepanjang permukaan kaca objek pertama sehingga terbentuk lapisan yang tipis dan rata.



Gambar 1 Ilustrasi pembuatan preparat ulas cairan peritoneal mencit

2.5. Pewarnaan Preparat Cairan Peritoneal

Preparat ulas cairan peritoneal yang telah dibuat dibiarkan hingga kering terlebih dahulu. Preparat yang telah kering selanjutnya difiksasi dalam larutan metanol selama lima menit. Setelah difiksasi, preparat dikeringkan kembali sebelum direndam dalam larutan Giemsa 10% dan dibiarkan selama 20 menit. Kaca objek lalu dibilas dengan air mengalir, dikeringkan, dan diberi label.

2.6. Pengamatan Preparat Cairan Peritoneal

Pengamatan dilakukan di bawah mikroskop dengan perbesaran 10×100 . Minyak imersi ditetaskan di atas kaca objek agar sel-sel makrofag lebih jelas terlihat. Pengamatan dilakukan hingga ditemukan total 100 makrofag pada setiap preparat. Selama pengamatan, dilakukan pencatatan jumlah makrofag aktif dan *S.aureus* yang ditemukan di dalam makrofag aktif.

Parameter yang diamati pada penelitian ini yaitu jumlah makrofag aktif yang memfagositosis *S. aureus* dan total sel bakteri *S. aureus* yang terfagositosis oleh makrofag aktif. Selanjutnya aktivitas fagositosis dan indeks fagositosis makrofag dihitung. Berikut ini merupakan rumus perhitungan aktivitas fagositosis dan indeks fagositosis makrofag^[10]:

$$\text{Aktivitas fagositosis} = \frac{\text{Jumlah makrofag aktif}}{\text{Jumlah total makrofag}} \times 100\%$$

$$\text{Indeks fagositosis} = \frac{\text{Jumlah bakteri terfagositosis}}{\text{Jumlah makrofag aktif}} \times 100\%$$

Peningkatan aktivitas dan indeks fagositosis makrofag merupakan indikator adanya peningkatan kekebalan tubuh^[11].

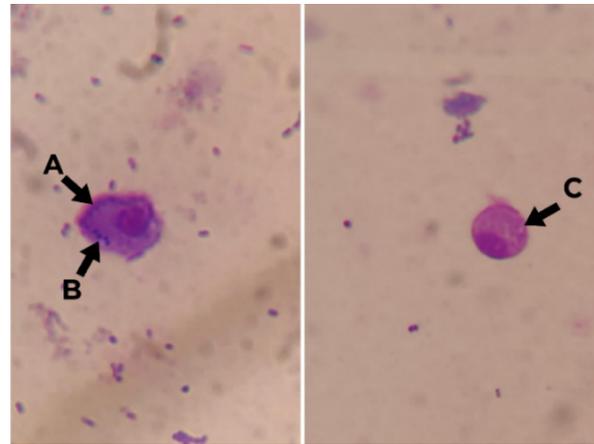
2.7. Analisis Data

Data pengamatan yang diukur yaitu aktivitas dan indeks fagositosis makrofag. Hasil perolehan data aktivitas dan indeks fagositosis makrofag ditentukan persebarannya dengan uji normalitas. Data yang telah terdistribusi normal kemudian dianalisis menggunakan uji *Analysis of Variance* (ANOVA) dan apabila terdapat perbedaan yang nyata ($p < 0,05$), maka dilanjutkan dengan Uji *post-hoc Tukey*. Analisis data dilakukan dengan program *Microsoft Excel 2019* dan *Minitab 21*.

3. Hasil

Pengujian aktivitas imunomodulator infusa ginseng jawa dilakukan dengan mengukur respons

imun nonspesifik berupa aktivitas dan indeks fagositosis oleh sel makrofag. Bakteri *S. aureus* berperan sebagai antigen yang akan difagositosis oleh makrofag. Makrofag aktif ditandai dengan keberadaan *S. aureus* di sitoplasma, yang memiliki struktur *coccus* (bulat) berwarna keunguan.



Gambar 2 Sampel cairan peritoneal setelah pewarnaan Giemsa di bawah mikroskop perbesaran $1000\times$. A: makrofag aktif yang berisi *S. aureus*, B: *S. aureus* yang difagositosis oleh makrofag aktif, C: makrofag pasif

Pengujian aktivitas imunomodulator infusa ginseng jawa dilakukan pada 5 kelompok perlakuan, terdiri dari kontrol negatif, kontrol positif, infusa ginseng jawa dosis 33 mg/kg BB, 66 mg/kg BB, dan 200 mg/kg BB. Aktivitas imunomodulator dinilai berdasarkan aktivitas fagositosis dan indeks fagositosis makrofag. Hasil pengamatan aktivitas fagositosis dan indeks fagositosis makrofag setelah pemberian infusa ginseng jawa tertera pada **Tabel 1**.

Tabel 1. Pengaruh infusa ginseng jawa (IGJ) terhadap aktivitas dan indeks fagositosis makrofag peritoneal mencit (Mean \pm SD)

Kelompok perlakuan	Aktivitas fagositosis (%)	Indeks fagositosis
Kontrol (-)	41,00 \pm 4,69 ^c	1,74 \pm 0,12 ^c
Kontrol (+)	62,17 \pm 8,11 ^b	1,89 \pm 0,26 ^c
IGJ 33 mg/kg BB	59,33 \pm 3,08 ^b	2,20 \pm 0,08 ^b
IGJ 66 mg/kg BB	65,33 \pm 3,01 ^b	2,38 \pm 0,20 ^b
IGJ 200 mg/kg BB	74,83 \pm 2,32 ^a	3,07 \pm 0,05 ^a

Keterangan: Perbedaan huruf superskrip pada kolom yang sama menunjukkan perbedaan yang nyata ($P < 0,05$)

Berdasarkan hasil pengujian pada **Tabel 1**, terjadi peningkatan aktivitas fagositosis makrofag yang signifikan pada seluruh kelompok yang diberikan infusa ginseng jawa (IGJ) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif. Aktivitas

fagositosis pada kelompok IGJ 33 mg/kg BB dan 66 mg/kg BB tidak berbeda nyata dengan kelompok kontrol positif, tetapi berbeda nyata dengan kelompok kontrol negatif dan kelompok infusa ginseng jawa 200 mg/kg BB. Aktivitas fagositosis tertinggi ditemukan pada kelompok IGJ 200 mg/kg BB dengan rata-rata $74,83 \pm 2,32\%$, sedangkan aktivitas fagositosis terendah ditemukan pada kelompok kontrol negatif dengan rata-rata $41,00 \pm 4,69\%$.

Hasil penelitian juga menunjukkan bahwa infusa ginseng jawa dapat meningkatkan indeks fagositosis makrofag. Berdasarkan hasil pengujian pada **Tabel 1**, terjadi peningkatan yang signifikan dari indeks fagositosis makrofag pada kelompok yang diberikan infusa ginseng jawa (IGJ) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif maupun positif. Peningkatan yang signifikan dari indeks fagositosis ditemukan pada seluruh kelompok IGJ (33 mg/kg BB, 66 mg/kg BB dan 200 mg/kg BB) dibandingkan dengan kelompok kontrol negatif dan positif. Indeks fagositosis pada kelompok IGJ 200 mg/kg BB berbeda nyata dengan seluruh kelompok perlakuan lainnya dan memiliki indeks fagositosis tertinggi dengan rata-rata $3,07 \pm 0,05$. Indeks fagositosis terendah ditemukan pada kelompok kontrol negatif dengan rata-rata $1,74 \pm 0,12$.

Berdasarkan hasil yang tertera pada **Tabel 1**, terlihat bahwa semakin besar dosis infusa ginseng jawa yang diberikan, maka nilai aktivitas fagositosis semakin tinggi. Hal ini berarti bahwa dosis infusa ginseng jawa berbanding lurus dengan aktivitas fagositosis makrofag peritoneal mencit. Hal serupa terlihat pada parameter indeks fagositosis, yaitu semakin besar dosis infusa ginseng jawa yang diberikan, maka nilai indeks fagositosis semakin tinggi. Hal ini berarti bahwa dosis infusa ginseng jawa berbanding lurus dengan indeks fagositosis makrofag peritoneal mencit.

4. Pembahasan

Makrofag merupakan sel fagosit yang dapat berasal dari monosit atau dari proliferasi sel yang membentuk koloni makrofag residen^[12]. Monosit akan berdiferensiasi menjadi makrofag setelah meninggalkan sirkulasi dan masuk ke jaringan. Ketika terjadi peradangan, sebagian besar makrofag berasal dari monosit darah, tetapi saat keadaan homeostasis normal, sebagian besar makrofag penghuni jaringan muncul dari sel progenitor lokal^[13]. Makrofag dapat teraktivasi akibat adanya rangsangan berupa antigen dan kemudian dapat

mengubah sifat fisiologisnya^[14].

Makrofag terdistribusi secara luas di dalam tubuh. Rongga peritoneum merupakan salah satu lokasi yang dapat digunakan untuk mengoleksi makrofag. Makrofag peritoneal memainkan peran kunci dalam pengendalian infeksi dan patologi inflamasi, serta dalam pemeliharaan ketahanan respons imun^[15]. Sel makrofag diisolasi dari rongga peritoneum mencit, karena pada daerah tersebut memiliki jumlah makrofag yang cukup banyak dan mudah dalam pengoleksiannya^[16]. Mencit memiliki total 5–10 juta sel pada rongga peritoneum, yang terdiri dari 50–60% sel B, 30% makrofag, dan 5–10% sel T^[17]. Jumlah makrofag dapat meningkat setelah disuntikkan bahan yang bersifat antigen pada rongga peritoneum. Bahan yang bersifat antigen diketahui dapat meningkatkan migrasi monosit ke rongga peritoneum^[18].

Proses koleksi sampel cairan peritoneal dilakukan satu jam setelah induksi *S. aureus* nonpatogen. Hal tersebut dilakukan untuk menunggu respons imun nonspesifik bekerja. Sistem imun nonspesifik dapat bekerja sekitar 0–12 jam setelah infeksi terjadi^[19]. Fagositosis merupakan bagian dari sistem imun nonspesifik dan mekanisme imunologis pertama untuk melawan patogen setelah *barrier* fisik dan kimiawi. Fagositosis dapat terjadi dalam beberapa menit atau jam setelah agresi oleh benda asing atau patogen^[20]. Makrofag mampu menahan infeksi selama sekitar 1 jam pertama sebelum mekanisme imunitas lain dapat dimobilisasi^[21]. Atas dasar inilah maka pengambilan cairan peritoneal dilakukan sekitar 1 jam setelah induksi *S. aureus* nonpatogen, sehingga akan diketahui sejauh mana kemampuan makrofag peritoneal dalam mengatasi infeksi bakteri.

Fagositosis merupakan salah satu proses mekanisme pertahanan nonspesifik terhadap beberapa agen/benda asing termasuk mikroorganisme patogen. Sel yang berperan penting dalam fagositosis adalah sel mononuklear (monosit dan makrofag) dan polimorfonuklear atau granulosit (neutrofil). Proses fagositosis yang efektif saat proses invasi awal mikroorganisme dapat mencegah terjadinya penyakit. Penghancuran mikroorganisme dalam proses fagositosis dibagi menjadi kemotaksis yang merupakan pergerakan sel fagosit menuju situs infeksi dan perlekatan sel fagosit melalui reseptor nonspesifik^[16].

Fagositosis diinisiasi oleh sel-sel yang ditemukan pada situs infeksi^[22]. Peritoneum tersusun oleh

lapisan mesothelial yang terdiri dari sel epitel pipih dan kubus^[23]. Sel epitel memiliki *pathogen recognition receptor* (PRR) yang dapat mengenali dan berikatan dengan komponen antigen *S. aureus*, seperti lipoprotein, *lipoteichoic acid* (LTA), *phenol soluble modulins*, protein A, toksin, dan peptidoglikan (PGN)^[24]. PRR kemudian mengirimkan sinyal yang menginduksi sitokin pro-inflamasi dan kemokin seperti *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *granulocyte colony stimulating factor* (G-CSF), *monocyte chemotactic protein-1* (MCP-1), *macrophage inflammatory protein-3a* (MIP-3a), *interleukin-6* (IL-6), *interleukin-1 β* (IL-1 β) dan *interleukin-8* (IL-8). Sitokin dan kemokin tersebut menyebabkan sel fagosit hadir ke situs infeksi dan menjadi aktif. Selain itu, molekul *S. aureus* juga akan mengaktifkan sistem komplemen dan menyebabkan pelepasan C5a yang merupakan kemoatraktan bagi sel fagosit^[25].

Proses fagositosis oleh makrofag dimulai setelah *S. aureus* berikatan dengan reseptor pada permukaan makrofag. Tahap berikutnya yaitu penelanan (*ingestion*) oleh makrofag yang diawali dengan invaginasi membran plasma sehingga partikel yang akan difagosit masuk ke sitoplasma. Membran sel makrofag kemudian akan membentuk fagosom yang mengelilingi *S. aureus*. Lisosom akan menyatu dengan fagosom membentuk fagolisosom [26]. Makrofag kemudian menghancurkan *S. Aureus* menggunakan berbagai mekanisme, yaitu produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan *reactive nitrogen species* (RNS), pengasaman fagosom, pembatasan nutrisi, pelepasan enzim degradatif, dan pelepasan *antimicrobial peptide* (AMP)^[25].

Makrofag memiliki fungsi lain, yaitu sebagai sel penyaji antigen (APC). Sel penyaji antigen adalah sel yang dapat menyajikan antigen dan membentuk kompleks dengan *major histocompatibility complex* (MHC). Proses ini dikenal sebagai presentasi antigen^[27]. Makrofag menyajikan antigen yang berasal dari bakteri yang dicerna melalui *major histocompatibility complex II* (MHC-II) kepada sel T-helper. Hal tersebut akan mengaktifkan sel T-helper sehingga kekebalan spesifik teraktivasi^[28].

Penilaian aktivitas imunomodulator dapat dihitung dengan mengukur aktivitas fagositosis dan indeks fagositosis makrofag. Aktivitas fagositosis adalah jumlah makrofag yang aktif memfagositosis bakteri dibagi dengan total makrofag dikali 100%, sedangkan indeks fagositosis merupakan hasil

pembagian antara jumlah bakteri yang difagositosis dengan makrofag aktif yang ditemukan^[10]. Berdasarkan hasil penelitian ini, terjadi peningkatan aktivitas fagositosis dan indeks fagositosis setelah pemberian infusa ginseng jawa. Hal ini menandakan bahwa infusa ginseng jawa memiliki aktivitas imunomodulator berupa imunostimulan.

Kemampuan infusa ginseng jawa dalam meningkatkan aktivitas dan indeks fagositosis diduga berkaitan erat dengan senyawa aktif yang terkandung di dalamnya. Hasil skrining fitokimia menunjukkan bahwa ekstrak metanol ginseng jawa mengandung berbagai macam senyawa aktif seperti saponin, flavonoid, alkaloid, steroid, dan terpenoid^[29]. Ginseng jawa juga mengandung senyawa tanin dan *ginsenoside* yang merupakan produk steroid glikosida dan *triterpene* saponin^[30].

Flavonoid memiliki kemampuan sebagai imunostimulan dengan merangsang sel mononuklear untuk mensekresikan sitokin IL-1 β , *interferon- γ* (IFN- γ), dan *tumor necrosis factor- α* (TNF- α)^[31]. IL-1 β dapat menstimulasi kekebalan makrofag melalui regulasi pensinyalan reseptor TNF dan aktivasi enzim *caspase-3*^[32]. Stimulasi makrofag oleh IFN- γ dapat menginduksi mekanisme antimikroba melalui peningkatan produksi sitokin proinflamasi, kemampuan fagositik makrofag, dan potensi sitolitik untuk menghilangkan patogen intraseluler^[33]. TNF- α merupakan agen proinflamasi yang mengatur produksi kaskade sitokin proinflamasi makrofag^[34]. TNF- α dapat mengaktifkan makrofag dan meningkatkan ekspresi gen *inducible nitric oxide synthase* (iNOS) sehingga produksi *reactive nitrogen species* (RNS) meningkat^[35].

Senyawa terpenoid dan saponin yang terkandung dalam ginseng jawa juga dapat meningkatkan respons imun tubuh. Terpenoid dapat meningkatkan produksi IL-2, antibodi, dan sel T, serta menghambat *nitric oxide* (NO) dalam endotoksin untuk merangsang makrofag^[36]. IL-2 dapat meningkatkan aktivitas sitolitik sel T dan *natural killer* (NK) serta meningkatkan sekresi IFN- γ sehingga secara tidak langsung dapat mengaktifkan makrofag^[37]. Saponin dapat memengaruhi sistem kekebalan nonspesifik dengan meningkatkan aktivitas fagositik dan proliferasi monosit^[38]. Saponin dilaporkan dapat menginduksi produksi sitokin seperti interleukin dan interferon yang diduga menghasilkan efek imunostimulan pada tubuh^[39].

5. Kesimpulan

Infusa ginseng jawa memiliki kemampuan sebagai imunomodulator dengan meningkatkan respons imun nonspesifik berupa daya fagositosis makrofag. Hal ini ditunjukkan dari adanya peningkatan aktivitas dan indeks fagositosis makrofag pada cairan peritoneal mencit setelah diinduksi dengan *S. aureus* nonpatogen. Infusa ginseng jawa dengan dosis 200 mg/kg BB menunjukkan hasil peningkatan aktivitas dan indeks fagositosis tertinggi. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut untuk memastikan peran senyawa dalam infusa ginseng jawa yang dapat menstimulasi sistem imun. Selain itu, penelitian lebih lanjut dapat dilakukan untuk mengamati aktivitas imunomodulator ginseng jawa terhadap respons imun spesifik tubuh. Penelitian terkait toksisitas juga perlu dilakukan untuk memberikan informasi terkait keamanan penggunaan ginseng jawa sebagai imunomodulator.

Ucapan Terima kasih

Terima kasih penulis ucapkan kepada Divisi Farmakologi dan Toksikologi, serta Divisi Mikrobiologi Medik SKHB IPB University yang telah menyediakan fasilitas untuk melaksanakan penelitian ini.

Daftar Rujukan

- [1] **Artini, K. & Veranita, W.** (2021). Tanaman herbal untuk meningkatkan sistem imun tubuh: literature review. *Jurnal Farmasetis*, 10(1), 15-20.
- [2] **Martinus, Agustin, T., Dachlan, A. & Effendi, E.** (2019) Penggunaan imunostimulan dalam bidang dermatovenereologi. *Majalah Dermato-Venereologica Indonesiana*, 46(2), 111-115.
- [3] **Devagaran, T. & Diantini, A.** (2012). Senyawa imunomodulator dari tanaman. *Students e-Journal*, 1(1), 1-2.
- [4] **Yassir, M. & Asnah.** (2018). Pemanfaatan jenis tumbuhan obat tradisional di Desa Batu Hampan. *Jurnal Biotik*, 6(1), 17-34.
- [5] **Wasito.** (2018). Peran perguruan tinggi farmasi dalam pengembangan industri kecil obat tradisional untuk pengentasan kemiskinan. *Wawasan Tri Dharma Majalah Ilmiah Kopertis*, 4(8), 17-34.
- [6] **Syukur, C. & Hernani.** (2003). Budidaya Tanaman Obat Komersial. Jakarta: Penyebar Swadaya.
- [7] **Silalahi, M.** (2022). *Talinum paniculatum* (Jacq.) Gaertn (kajian pemanfaatannya sebagai bahan pangan dan bioaktivitasnya). *Pro-Life*, 9(1), 289-299.
- [8] **Syamsuhidayat, S. & Hutapea, J.** (1991). Inventaris Tanaman Obat Indonesia. Jakarta: Litbang Kesehatan Departemen RI.
- [9] **Sulistiono, Kristianti, A. & Santoso, A.** (2017). *Talinum paniculatum* (Jacq) Gaertn (Java ginseng) production using vesicular-arbuscular mycorrhizal. *International Journal of Applied Biology*, 1(2), 76-81.
- [10] **Yong-Chin, L., Jiann-Chu, C., Wan, Z., Putra, D., Chien-Lun, H., Chang-Che, L. & Jen-Fang, H.** (2013). Vaccination enhance early immune responses in white shrimp *Litopenaeus vannamei* after secondary exposure to *Vibrio alginolyticus*. *PLoS One*, 8(7), e69722.
- [11] **Rosnizar, R., Nanza, S. & Eriani, N.** (2021). Uji efektivitas ekstrak rimpang alang-alang (*Imperata cylindrica* (L.) P. Beauv) sebagai bahan imunostimulator. *Bioleuser*, 5(2), 17-21.
- [12] **Gordon, S. & Taylor, P.** (2005). Monocyte and macrophage heterogeneity. *Nature Reviews Immunology*, 5(12), 953-964.
- [13] **Ginhoux, F. & Jung, S.** (2014). Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, 14(6), 392-404.
- [14] **Gonçalves, R. & Mosser, D.** (2015). The isolation and characterization of murine macrophage. *Current Protocol Immunology*, 111, 14.1.1-14.1.16.
- [15] **Cassado, A., Lima, M. & Bortoluci, K.** (2015). Revisiting mouse peritoneal macrophages: heterogeneity, development, and function. *Frontiers in Immunology*, 6, 225.
- [16] **Baratawijaya, K.** (1991). Imunologi Dasar, Edisi ke-2. Jakarta: FKUI.
- [17] **Ray, A. & Dittel, B.** (2010). Isolation of mouse peritoneal cavity cells. *Journal of Visualized Experiments*, 35, e1488.
- [18] **Zhang, X., Gonçalves, R. & Mosser, D.** (2008). The isolation and characterization of murine macrophages. *Current Protocol Immunology*, 14, 14.1.1-14.1.14.
- [19] **Abbas, A., Lichtman, A. & Pillai, S.** (2017). Cellular and Molecular Immunology, 9th ed. Philadelphia: Elsevier.
- [20] **Marshall, J., Warrington, R., Watson, W. & Kim, H.** (2018). An introduction to immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 14(2), 49.
- [21] **Sriningsih & Wibawa, A.** (2006). Efek protektif pemberian ekstrak etanol herba meniran (*Phyllanthus niruri* L) terhadap aktivitas dan kapasitas fagositosis makrofag peritoneum tikus. *Artocarpus*, 6, 91-96.
- [22] **Isaza-Restrepo, A., Martin-Saavedra, J., Velez-Leal, J., Vargas-Barato, F. & Riveros, D.** (2018). The peritoneum: beyond the tissue - a review. *Frontiers in Physiology*, 9, 738.
- [23] **Lachaud, C., Rodriguez-Campins, B., Hmadcha, A. & Soria, B.** (2015). Use of mesothelial cells and biological matrices for tissue engineering of simple epithelium surrogates. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 3, 117.
- [24] **Fournier, B. & Philpott, D.** (2005). Recognition of *Staphylococcus aureus* by the innate immune system. *Clinical Microbiology Reviews*, 18(3), 521-540.

- [25] **Pidwill, G., Gibson, J., Cole, J., Renshaw, S. & Foster, S.** (2021). The role of macrophages in *Staphylococcus aureus* infection. *Frontiers in Immunology*, 11, e620339.
- [26] **Rodriguez, L. & Le Moullac, G.** (2000). State of the art of immunological tools and health control of penaeid shrimp. *Aquaculture*, 191(1-3), 109-119.
- [27] **Vyas, J., Van der Veen, A. & Ploegh, H.** (2008). The known unknowns of antigen processing and presentation. *Nature Reviews Immunology*, 8(8), 607-618.
- [28] **Guilliams, M., Ginhoux, F., Jakubzick, C., Naik, S., Onai, N., Schraml, B., Segura, E., Tussiwand, R. & Yona, S.** (2014). Dendritic cells, monocytes, and macrophage: a unified nomenclature based on ontogeny. *Nature Reviews Immunology*, 14(8), 571-578.
- [29] **Sartini & Usman, M.** (2014). Uji antimikroba ekstrak akar som jawa (*Talinum paniculatum*). *Biolink*, 1(1), 1-9.
- [30] **Riyana, A., Mudigdo, A. & Wasita, B.** (2019). The effects of ginseng java roots (*Talinum paniculatum*) extract on malondialdehyde (MDA) levels in male white sprague dawley rats with forced swimming test model. *IOP Conference Series*, 546(6), e062025.
- [31] **Liao, D., Chai, Y., Wang, S., Chen, C. & Tsai, M.** (2015). Antioxidant activities and contents of flavonoids and phenolic acids of *Talinum triangulare* extracts and their immunomodulatory effects. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(2), 294-302.
- [32] **Jayaraman, P., Ovalle-Sada, I., Nishimura, T., Anderson, A., Kuchroo, V., Remold, H. & Behar, S.** (2013). IL-1 β promotes antimicrobial immunity in macrophages by regulating TNFR signaling and caspase-3 activation. *The Journal of Immunology*, 190(8), 4196-4204.
- [33] **Wu, C., Xue, Y., Wang, P., Lin, L., Liu, Q., Li, N., Xu, J. & Cao, X.** (2014). IFN- γ primes macrophage activation by increasing phosphatase and tensin homolog via downregulation of miR-3473b. *The Journal of Immunology*, 193(6), 3036-3044.
- [34] **Parameswaran, N. & Patial, S.** (2010). Tumor necrosis factor- α signaling in macrophages. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 20(2), 87-103.
- [35] **Salim, T., Sershen, C. & May, E.** (2016). Investigating the role of TNF- α and IFN- γ activation on the dynamics of iNOS gene expression in LPS stimulated macrophages. *PLoS One*, 11(6), e0153289.
- [36] **Chahal, K. & Jha, M.** (2020). *In vivo* study of *Boswellia serrata* for modulating immune system and quenching free radicals. *Advanced in Zoology and Botany*, 8(4), 358-368.
- [37] **O'Shea, J., Gadina, M. & Siegel, R.** (2019). Cytokines and cytokine receptors. Di dalam: Rich, R.R., Fleisher, T.A., Shearer, W.T., Schroeder, H.W., Frew, A.J., Weyand, C.M., editor. *Clinical Immunology Principles and Practice*, 5th ed., Philadelphia: Elsevier.
- [38] **Arayan, L., Simborio, H., Reyes, A., Hop, H., Min, W., Lee, H., Rhee, M., Chang, H. & Kim, S.** (2015). The effects of red ginseng saponin fraction-A (RGSF-A) on phagocytosis and intracellular signaling in *Brucella abortus* infected RAW 264.7 cells. *FEMS Microbiology Letters*, 362(11), fmv070.
- [39] **Jie, Y., Cammisuli, S. & Baggiolini, M.** (1984). Immunomodulatory effects of *Panax ginseng* CA meyer in the mouse. *Agents Actions*, 15(3-4), 386-391.