

Antibacterial activity of red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) extracts as growth inhibitors of *Klebsiella pneumoniae*: in vitro and in silico analysis

Anwar Rovik^{1*}

¹ Master Program in Biotechnology, The Graduate School of Universitas Gadjah Mada. Jl Teknik Utara, Caturtunggal, Sleman 55281, DI Yogyakarta, Indonesia.

*Correspondence: anwarrovik@mail.ugm.ac.id

ABSTRACT

Background: Pneumonia caused by *Klebsiella pneumoniae* remains a considerable global health burden, and antibiotic misuse has driven the bacterium toward growing antimicrobial resistance, leaving plant-derived compounds such as red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) worth investigating as alternative antimicrobial agents. **Objective:** This study aimed to determine the effectiveness of red ginger extract in inhibiting the growth of *K. pneumoniae*, combining in vitro testing with in silico target-gene prediction. **Method:** Red ginger rhizomes were extracted, tested for antimicrobial activity against *K. pneumoniae* at four concentrations, and the dominant bioactive compounds were subjected to in silico target-gene analysis. **Result:** The extract inhibited *K. pneumoniae* growth in a dose-dependent manner, with inhibition zones ranging from 6.7 mm at 25% concentration to 8 mm at 100%. The bioactive compounds were predicted to target multiple *K. pneumoniae* proteins across several cellular locations, most notably the *acrR* gene, a transcriptional repressor of the multidrug efflux pump operon *acrAB*. **Conclusion:** Red ginger extract inhibits *K. pneumoniae* growth and appears to act through the *acrR*-*acrAB* efflux pump pathway, a mechanism central to the bacterium's antibiotic resistance, indicating value as a candidate antimicrobial adjunct that warrants further optimization.

Keywords: antimicrobial resistance; efflux pump; *Klebsiella pneumoniae*; red ginger

Received: 29 Juni 2024 | Revised: 4 Agustus 2024 | Accepted: 5 Agustus 2024 | Published: 13 Agustus 2024

Cite this article: Rovik, A. (2024). Aktivitas antibakteri ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) sebagai penghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*: analisis in vitro dan in silico. *Journal of Biomedical Sciences and Health*, 1(2), 82-91. <https://doi.org/10.34310/jbsh.v1.i2.85>

Aktivitas antibakteri ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) sebagai penghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*: analisis *in vitro* dan *in silico*

ABSTRAK

Latar Belakang: Pneumonia akibat infeksi *Klebsiella pneumoniae* masih menjadi beban kesehatan global yang signifikan, sementara penggunaan antibiotik yang tidak tepat mendorong bakteri ini semakin resisten, sehingga senyawa alami seperti jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) layak ditelusuri sebagai kandidat agen antimikroba alternatif. **Tujuan:** Penelitian ini bertujuan mengetahui efektivitas ekstrak jahe merah dalam menghambat pertumbuhan *K. pneumoniae*, dipadukan dengan analisis *in silico* terhadap gen target. **Metode:** Rimpang jahe merah diekstraksi, diuji aktivitas antimikrobanya terhadap *K. pneumoniae* pada empat konsentrasi, dan senyawa bioaktif dominannya dianalisis secara *in silico* untuk memprediksi gen yang ditargetkan. **Hasil:** Ekstrak menghambat pertumbuhan *K. pneumoniae* secara bergantung dosis, dengan zona hambat berkisar dari 6,7 mm pada konsentrasi 25% hingga 8 mm pada 100%. Senyawa bioaktifnya diprediksi menargetkan berbagai protein *K. pneumoniae* di beberapa lokasi seluler, terutama gen *acrR*, represor transkripsi operon pompa efflux multidrug *acrAB*. **Kesimpulan:** Ekstrak jahe merah menghambat pertumbuhan *K. pneumoniae* dan tampaknya bekerja melalui jalur pompa efflux *acrR-acrAB*, mekanisme yang sentral dalam resistensi antibiotik bakteri ini, sehingga berpotensi sebagai kandidat agen antimikroba tambahan yang layak dioptimalkan lebih lanjut.

Kata kunci: jahe merah; *Klebsiella pneumoniae*; pompa efflux; resistensi antimikroba

1. PENDAHULUAN

Pneumonia masih menjadi permasalahan kesehatan dunia. Penyakit ini diakibatkan adanya infeksi saluran pernapasan bawah, sehingga menyebabkan peradangan pada kantung udara di paru-paru. Pneumonia umumnya ditandai dengan pembengkakan paru-paru, demam, bronkitis, penebalan dinding mukosa, dan produksi dahak berdarah (Iien et al., 2020). Berbagai patogen, termasuk bakteri, virus, dan jamur, dapat menyebabkan peradangan paru-paru. Bakteri pneumococcus merupakan patogen utama yang bertanggung jawab atas morbiditas dan mortalitas penderita pneumonia di seluruh dunia. *Klebsiella pneumoniae* merupakan salah satu bakteri Gram negatif penyebab pneumonia yang bersumber dari rumah sakit maupun lingkungan masyarakat.

K. pneumoniae dapat menyebabkan infeksi oportunistik yang serius, seperti pneumonia nekrotikans, infeksi otak, abses hati, dan endoftalmitis endogen (Kudaer et al., 2023; Patilaya et al., 2019; Profeta et al., 2021). Infeksi *K. pneumoniae* pada bayi, lansia, dan pasien dengan gangguan sistem kekebalan tubuh sering kali mengancam jiwa (Anand et al., 2020). *K. pneumoniae* dilaporkan menyebabkan 3-8% dari

semua infeksi bakteri yang ditemukan di rumah sakit dan merupakan penyebab paling umum dari pneumonia di berbagai daerah. Infeksi pneumonia yang bersumber dari lingkungan masyarakat lebih jarang terjadi, sekitar 3-5% di negara maju, tetapi dapat melonjak hingga 15% di negara berkembang (Salawudeen et al., 2023).

Penggunaan antibiotik merupakan pengobatan utama dalam mengatasi penyakit yang disebabkan infeksi *K. pneumoniae*; namun, penggunaan antibiotik yang tidak tepat dapat mengakibatkan resistensi bakteri. *K. pneumoniae* telah mengembangkan resistensi terhadap spektrum antibiotik yang luas, termasuk *extended-spectrum beta-lactamases* (ESBL) dan karbapenem, sehingga infeksi sulit untuk diobati (Nirwati et al., 2019; Vega et al., 2021). Produksi ESBL oleh bakteri dapat menyebabkan resistensi terhadap antibiotik yang umum digunakan, termasuk ampicillin, ticarcillin, piperacillin, dan cephalosporins (Ahmad et al., 2022; Vega et al., 2021). Bahkan, *K. pneumoniae* dapat mengembangkan resistensi terhadap antimikroba dengan lebih cepat daripada bakteri Gram negatif lainnya (Vega et al., 2021).

Multidrug resistant (MDR) menimbulkan tantangan baru dalam pengobatan infeksi *K.*

pneumoniae, karena dapat membuat antibiotik yang ada saat ini menjadi tidak efektif. Nirwati et al. (2019) melaporkan bahwa 54,49% *K. pneumoniae* yang diisolasi di rumah sakit tersier adalah bakteri MDR. Kegagalan dalam pengobatan antibiotik dapat memperparah penyakit, memperpanjang masa rawat inap, dan meningkatkan risiko kematian (Sulistiyawati et al., 2024a). Peningkatan resistensi antimikroba ini mendorong adanya pengembangan strategi terapi baru. Produk alami yang berasal dari tanaman telah mendapat perhatian yang cukup besar sebagai sumber potensial agen antimikroba baru.

Tumbuhan dapat digunakan sebagai fitofarmaka yang saat ini menjadi alternatif pengobatan. Obat tradisional telah lama menjadi alternatif yang terjangkau bagi masyarakat karena memiliki efek samping yang lebih sedikit dan lebih murah dibandingkan dengan obat-obatan komersial (Artini & Veranita, 2021). Jahe merah (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) merupakan jenis rimpang yang sering digunakan dalam berbagai pengobatan tradisional, sehingga potensi manfaat kesehatannya perlu dieksplorasi.

Jahe merah dilaporkan memiliki banyak aktivitas biologis dan farmakologis. Dalam pengobatan tradisional, jahe merah biasa digunakan untuk mengobati sakit kepala, infeksi, sakit perut, muntah, dan kanker (Zhang et al., 2022). Kandungan senyawa metabolit sekunder pada tanaman jahe merah terutama berasal dari golongan flavonoid, fenol, terpenoid, dan minyak atsiri (Juariah et al., 2023; Sahoo et al., 2024; Zhang et al., 2022). Beberapa penelitian menunjukkan bahwa jahe merah memiliki berbagai bioaktivitas, termasuk aktivitas antimikroba. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efektivitas ekstrak jahe merah sebagai penghambat pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae* secara *in vitro* dan *in silico*.

2. METODE

2.1 Ekstraksi Jahe Merah

Tiga puluh gram rimpang jahe merah dipotong kecil-kecil, dicuci, dan dikeringkan. Rimpang yang sudah kering dihaluskan hingga menjadi serbuk. Serbuk rimpang jahe merah ditambahkan etanol 96% dengan perbandingan 1:10 (w/v) dan dimaserasi dengan *shaker* berkecepatan 160 rpm selama 3x24 jam.

Maserat disaring dan diuapkan dalam *oven* hingga kering. Maserat kering dari ekstrak jahe merah siap untuk diuji. Ekstrak dibuat dalam berbagai konsentrasi uji: 25%, 50%, 75%, dan 100%, dengan cara melarutkan ekstrak pekat ke dalam 100 µL akuades steril.

2.2 Uji Aktivitas Antimikroba

Klebsiella pneumoniae ditumbuhkan pada media Nutrient Broth (NB, Merck) dan diinkubasi pada 37°C selama 8 jam (estimasi kepadatan sel ~ 10⁸ CFU/mL). Sebanyak 100 µL kultur bakteri ditumbuhkan pada media Nutrient Agar (NA, Merck). Kertas cakram yang berisi 20 µL ekstrak jahe merah diletakkan di atas permukaan media pertumbuhan bakteri. Akuades digunakan sebagai kontrol negatif, sedangkan amoxicillin digunakan sebagai kontrol positif. Media NA diinkubasi pada 37°C selama 24 jam. Setiap konsentrasi ekstrak, kontrol positif, dan kontrol negatif diujikan dengan lima kali ulangan biologis independen (n=5). Diameter zona hambat bakteri diukur dengan menggunakan rumus sebagai berikut (Widiastuti & Pramestuti, 2018):

$$D = (D1+D2)/2$$

Keterangan:

D: Diameter zona hambat (mm)

D1: Diameter horizontal zona hambat (mm)

D2: Diameter vertikal zona hambat (mm)

2.3 Analisis Statistik

Data diameter zona hambat (n=5 per kelompok) diuji normalitasnya dengan Shapiro-Wilk dan homogenitas ragamnya dengan uji Levene. Karena kedua asumsi terpenuhi, perbedaan rerata antar-konsentrasi dianalisis dengan ANOVA satu arah, dilanjutkan uji lanjut Tukey HSD untuk perbandingan berpasangan; taraf signifikansi ditetapkan pada $\alpha = 0,05$. Tren dosis-respons diuji lebih lanjut dengan regresi linear rerata zona hambat terhadap konsentrasi ekstrak. Seluruh analisis dilakukan dengan Python 3 (SciPy 1.17; statsmodels 0.15).

2.4 Analisis In Silico

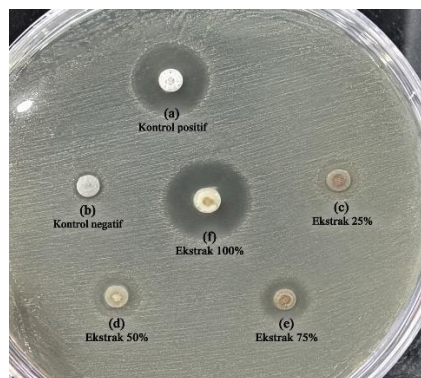
Studi literatur dilakukan untuk mengetahui kandungan senyawa dalam rimpang jahe merah. Tiga senyawa dominan dipilih untuk pengujian *in silico*. STITCH (Search Tool for Interacting Chemicals, <http://stitch.embl.de/>) versi 5.0 digunakan untuk memprediksi gen

target. UniProt (<https://www.uniprot.org/>) digunakan untuk mengevaluasi peran biologis, fungsi molekuler, dan lokasi komponen seluler.

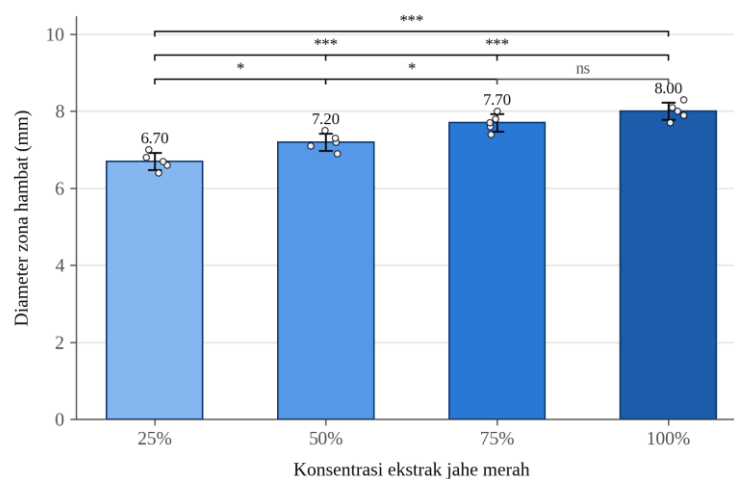
3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Ekstrak jahe merah memiliki aktivitas antimikroba terhadap pertumbuhan *K. pneumoniae*, dan pola hambatannya bergantung dosis secara konsisten. Konsentrasi 25% menghasilkan zona hambat rerata $6,70 \pm 0,22$ mm (n=5), meningkat bertahap menjadi $7,20 \pm 0,22$ mm pada 50%, $7,70 \pm 0,22$ mm pada 75%, hingga $8,00 \pm 0,22$ mm pada konsentrasi 100% (Gambar 1; Gambar 2). Data pada seluruh kelompok memenuhi asumsi normalitas (Shapiro-Wilk, $p > 0,05$) dan homogenitas ragam (Levene, $p = 1,000$), sehingga dianalisis dengan ANOVA satu arah; hasilnya signifikan

($F(3,16)=32,67$; $p < 0,0001$). Uji lanjut Tukey HSD menunjukkan bahwa peningkatan zona hambat berbeda signifikan pada hampir seluruh pasangan konsentrasi ($p < 0,05$), kecuali antara 75% dan 100% ($p = 0,188$) yang tidak berbeda nyata — mengindikasikan kurva dosis-respons mulai melandai mendekati konsentrasi tertinggi. Regresi linear rerata zona hambat terhadap konsentrasi menegaskan tren ini ($R^2=0,988$; $p=0,006$). Meski demikian, seluruh nilai zona hambat masih tergolong kategori lemah, karena diameternya di bawah 9 mm (Tafroji et al., 2022). Hal ini menyiratkan bahwa meskipun ekstrak jahe merah menunjukkan pola dosis-respons yang konsisten dan teruji secara statistik, kekuatan antibakterinya sendiri masih perlu ditingkatkan lewat optimasi lebih lanjut, misalnya fraksinasi senyawa aktif atau kombinasi dengan agen antimikroba lain.



Gambar 1. Diameter zona hambat yang dihasilkan oleh ekstrak jahe merah. Diameter zona hambat yang dihasilkan oleh ekstrak jahe merah dengan berbagai konsentrasi terhadap *Klebsiella pneumoniae*, (a) kontrol positif; (b) kontrol negatif; (c) ekstrak 25%; (d) 50%; (e) 75%; dan (f) 100%

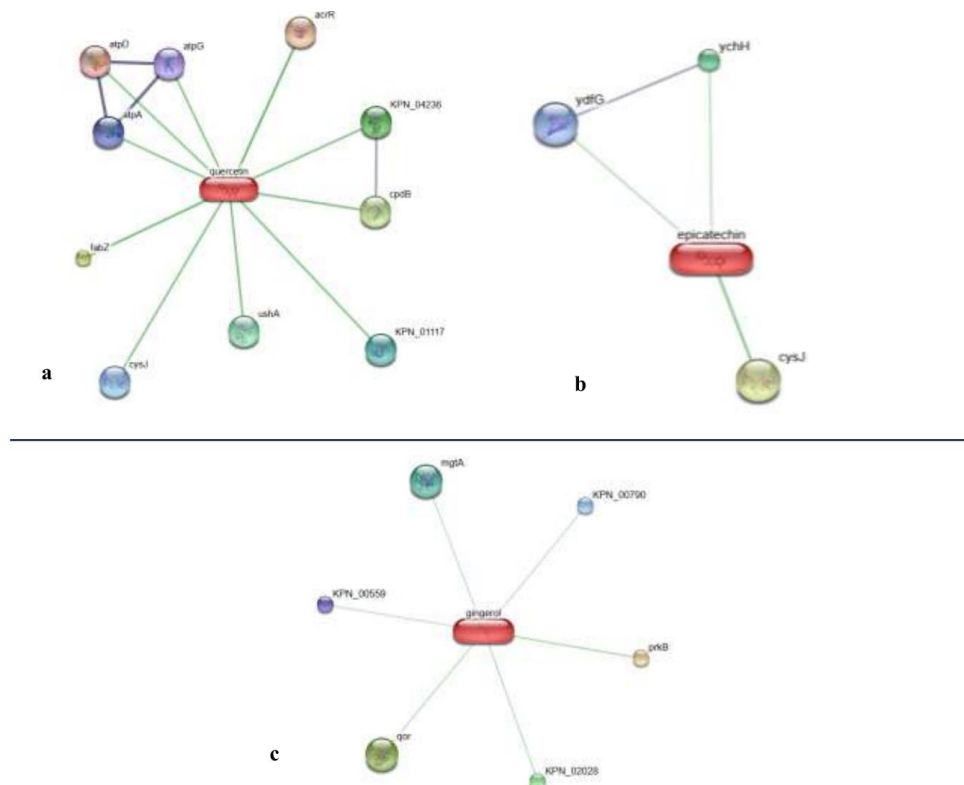


Batang: rerata; garis: $\pm$ SD (n=5 ulangan/kelompok); titik: nilai ulangan individual.
Uji ANOVA satu arah ($F=32,67$; $p < 0,0001$) + Tukey HSD; * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ *** $p < 0,001$ ns=tidak signifikan.

Gambar 2. Diameter zona hambat ekstrak jahe merah terhadap *Klebsiella pneumoniae* pada berbagai konsentrasi (rerata $\pm$ SD, n=5 ulangan/kelompok; ANOVA satu arah + Tukey HSD).

Ekstrak jahe merah memiliki aktivitas antimikroba terhadap berbagai bakteri. Karuppiyah dan Rajaram (2012) mengulas bahwa ekstrak jahe merah dapat menghambat pertumbuhan berbagai isolat bakteri klinis, antara lain *Escherichia coli*, *Enterobacter sp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus sp.*, *Klebsiella sp.*, *Staphylococcus aureus*, dan *Bacillus sp.* Widiastuti dan Pramestuti (2018) melaporkan bahwa 100% ekstrak jahe merah menunjukkan zona hambat sebesar 12,54 mm

terhadap *Staphylococcus aureus*. Handayani et al. (2018) mempelajari aktivitas antimikroba ekstrak jahe merah terhadap *Streptococcus mutans*. Ekstrak 20% dan 60% memberikan hasil penghambatan yang signifikan. Megasari et al. (2015) menemukan bahwa ekstrak etanol jahe merah memiliki aktivitas antimikroba terhadap *K. pneumoniae* yang diisolasi dari dahak pasien bronkitis dengan hasil penurunan koloni bakteri sebesar 4,12%, 15,32%, dan 17,5% secara *in vivo*.



Gambar 3. Gen yang ditargetkan oleh senyawa jahe merah pada sel *K. pneumoniae*; oleh a) quercetin; b) epicatechin; dan c) gingerol

Tinjauan literatur dilakukan untuk memastikan profil fitokimia rimpang jahe merah. Rimpang jahe merah mengandung berbagai senyawa bioaktif, seperti senyawa fenolik, terpenoid, dan minyak atsiri (Juariah et al., 2023; Sahoo et al., 2024; Zhang et al.,

2022). Senyawa-senyawa ini diyakini bertanggung jawab atas keragaman aktivitas biologis jahe merah, termasuk sifat anti-inflamasi, antimikroba, antioksidan, dan antikanker. Tiga senyawa dominan dipilih untuk analisis lebih lanjut (Tabel 1).

Tabel 1. Gen yang ditargetkan oleh senyawa jahe merah pada sel *Klebsiella pneumoniae*

Senyawa	Gen/Penyandi	Nama Protein	Peran Biologis	Fungsi Molekuler	Lokasi Komponen Seluler
Quercetin	<i>atpD</i>	<i>ATP synthase subunit beta</i>	<i>Translocase</i>	Pengikatan ATP dan aktivitas hidrolisis ATP	Membran sel dalam
	<i>atpG</i>	<i>ATP synthase gamma chain</i>	<i>Translocase</i>	Pengikatan ATP dan aktivitas hidrolisis ATP	Membran sel dalam
	<i>atpA</i>	<i>ATP synthase subunit alpha</i>	<i>Translocase</i>	Pengikatan ATP dan ADP	Membran sel dalam
	<i>acrR</i>	<i>Multidrug efflux pump AcrAB operon transcription repressor</i>	<i>Pengikatan DNA</i>	Aktivitas faktor transkripsi pengikatan DNA	Nukleus
	<i>fabZ</i>	<i>Dehydratase FabZ</i>	<i>Lyase</i>	Aktivitas dehidratase	Sitoplasma
	<i>KPN_04236</i>	<i>5'-nucleotidase/2',3'-cyclic phosphodiesterase</i>	<i>Hydrolase</i>	Pengikatan ion logam dan nukleotida	Membran luar
	<i>cysJ</i>	<i>Sulfite reductase [NADPH] flavoprotein alpha-component</i>	<i>Oxidoreductase</i>	Pengikatan NADPH	Sitosol
	<i>cpdB</i>	<i>2',3'-cyclic nucleotide 2'-phosphodiesterase</i>	<i>Hydrolase</i>	Pengikatan ion logam dan nukleotida	Membran luar
	<i>ushA</i>	<i>UDP-sugar hydrolase</i>	<i>Hydrolase</i>	Pengikatan ion logam dan nukleotida	Membran luar
Epicatechin	<i>KPN_01117</i>	<i>NAD-dependent protein deacylase</i>	<i>Transferase</i>	-	Sitoplasma
	<i>ydfG</i>	<i>NADP-dependent 3-hydroxy acid dehydrogenase YdfG</i>	<i>Oxidoreductase</i>	Pengikatan NADPH	Sitosol
	<i>cysJ</i>	<i>Sulfite reductase [NADPH] flavoprotein alpha-component</i>	<i>Oxidoreductase</i>	Pengikatan NADPH	Sitosol
Gingerol	<i>ychH</i>	<i>Stress-induced protein YchH</i>	-	-	Membran
	<i>mgTA</i>	<i>Magnesium-transporting ATPase</i>	<i>Translocase</i>	Pengikatan ion logam	Membran sel dalam
	<i>prkB</i>	<i>Phosphoribulokinase</i>	-	Pengikatan ATP	Membran sel dalam
	<i>qor</i>	<i>Quinone oxidoreductase</i>	-	Pengikatan NADPH, quinone, reductase	Sitosol
	<i>KPN_00790</i>	<i>Cation transport protein</i>	<i>Translocase</i>	Pengikatan ion logam dan ATP	Membran
	<i>KPN_00559</i>	<i>Mg²⁺ transport ATPase</i>	<i>Translocase</i>	Pengikatan ion logam dan ATP	Membran
	<i>KPN_02028</i>	<i>NADPH quinone reductase</i>	<i>Oxidoreductase</i>	Pengikatan NADPH	Sitosol

Quercetin merupakan senyawa flavonoid yang banyak ditemukan di buah dan sayuran. Senyawa ini telah terbukti memiliki berbagai manfaat kesehatan, termasuk sifat antioksidan dan antimikroba (Zhang et al., 2022). Meskipun mekanisme aksinya masih dieksplorasi, quercetin kemungkinan tidak secara langsung menyebabkan gangguan pada sel yang sehat. Sebaliknya, senyawa ini tampaknya menargetkan dan menghambat pertumbuhan sel abnormal. Di penelitian ini, quercetin diprediksi menargetkan beberapa protein fungsional dalam sel *Klebsiella pneumoniae*. Protein-protein ini terlibat dalam berbagai proses seluler yang penting, termasuk pembuatan ATP, katalisis enzimatik, dan regulasi ekspresi gen melalui faktor transkripsi. Quercetin dapat memberikan efek antimikroba dengan mengganggu metabolisme sel, menghambat aktivitas enzim, dan mengganggu kemampuan bakteri untuk

beradaptasi dengan perubahan kondisi lingkungan (Zhang et al., 2022).

Epicatechin tampaknya menargetkan dinding sel bakteri; namun, berpotensi untuk menyebabkan gangguan pembentukan dinding sel. Sebuah penelitian yang berfokus pada *Staphylococcus aureus* melaporkan bahwa senyawa epicatechin, khususnya bentuk (-)-epicatechin gallate (ECG), dapat mengganggu proses spesifik dalam pembentukan dinding sel bakteri (Bernal et al., 2009). Gangguan ini melemahkan dinding sel bakteri dan membuat bakteri lebih rentan terhadap antibiotik. Di penelitian ini, epicatechin diprediksi menargetkan enzim yang berperan dalam metabolisme sel. Enzim terlibat dalam banyak proses metabolisme, termasuk produksi energi, sintesis protein, replikasi DNA, dan pensinyalan sel. Gangguan pada enzim-enzim ini dapat sangat berdampak pada fungsi dan

kelangsungan hidup sel. Dengan menghambat aktivitas enzim yang terlibat dalam glikolisis dan fosforilasi oksidatif, epicatechin dapat menekan produksi ATP. Defisit energi ini dapat mengganggu proses seluler yang penting dan menyebabkan kematian sel (Zhang et al., 2022).

Gingerol merupakan komponen bioaktif utama jahe yang memiliki struktur fenolik. Senyawa ini menyebabkan gangguan terhadap permeabilitas membran sel, kebocoran isi sel, dan kematian sel (Zhang et al., 2022). Gingerol juga dapat mempengaruhi ekspresi gen tertentu yang berpotensi menyebabkan aktivasi jalur kematian sel atau penurunan regulasi gen yang mendorong kelangsungan hidup sel (Mao et al., 2019). Di penelitian ini, gingerol diprediksi menargetkan protein struktural dan fungsional. Hasil analisis juga menunjukkan bahwa protein *K. pneumoniae* yang ditargetkan oleh senyawa gingerol memiliki fungsi dan karakter yang berbeda. Selain itu, protein target didistribusikan di beberapa lokasi berbeda di dalam sel, termasuk membran dalam, nukleus, sitoplasma, sitosol, dan membran luar (Tabel 1). Hal ini menunjukkan bahwa senyawa tersebut dapat bekerja di berbagai lokasi di dalam sel *K. pneumoniae*.

Beberapa mekanisme telah diusulkan untuk menjelaskan aktivitas antibakteri ekstrak jahe, termasuk gangguan membran, penghambatan aktivitas enzim, dan modulasi ekspresi gen bakteri. Senyawa bioaktif pada jahe merah, seperti senyawa fenolik dan terpenoid, memiliki sifat merusak membran (Chrismasyanti et al., 2021). Senyawa-senyawa tersebut berinteraksi dengan membran sel bakteri, sehingga mengubah permeabilitasnya. Kondisi ini dapat mengganggu homeostasis, sehingga menyebabkan kematian sel. Gingerol mendenaturasi protein dan merusak membran sitoplasma. Terjadinya proses denaturasi protein menyebabkan kegagalan fungsi sel bakteri yang berakibat pada kematian sel. Kandungan ion H pada senyawa aktif tersebut dapat menyebabkan kerusakan struktur fosfolipid dan kebocoran membran sitoplasma (Juariah et al., 2023).

Ekstrak jahe merah mungkin mengandung senyawa bioaktif yang menghambat enzim-enzim penting pada sel *Klebsiella pneumoniae*. Enzim-enzim ini terlibat dalam sintesis dinding sel, sintesis protein, atau replikasi DNA (Tabel 1). Ekstrak jahe merah dapat mengganggu proses seluler yang penting

dan menghambat pertumbuhan bakteri dengan menghambat enzim-enzim metabolisme. Flavonoid menunjukkan sifat antimikroba melalui berbagai mekanisme. Salah satu mekanisme aksi lainnya, senyawa jahe merah melibatkan pembentukan kompleks dengan protein ekstraseluler bakteri yang menyebabkan terganggunya integritas membran sel. Kerusakan struktural ini mengganggu kemampuan sel untuk mempertahankan homeostasisnya. Selain itu, flavonoid dapat mengganggu respirasi bakteri dengan menghambat penggunaan oksigen yang merupakan komponen penting dalam produksi energi dan metabolisme dan pertumbuhannya (Chrismasyanti et al., 2021).

Senyawa bioaktif dalam ekstrak jahe merah juga dapat berinteraksi dengan jalur regulasi internal sel bakteri, misalnya mengubah pola ekspresi gen pada *K. pneumoniae*. Hal ini dapat menurunkan regulasi gen yang penting untuk kelangsungan hidup atau virulensi bakteri, sehingga menghambat pertumbuhan dan patogenisitas bakteri. *K. pneumoniae* dilaporkan memiliki tujuh faktor virulensi utama, termasuk kapsul, lipopolisakarida, fimbriae, siderofor, bakteriosin, dan ESBLs β -laktamase spektrum luas (Kudaer et al., 2023; Shelenkov et al., 2020). Hasil analisis *in silico* memprediksi bahwa senyawa bioaktif ekstrak jahe merah berpotensi menargetkan gen *acrR* pada *Klebsiella pneumoniae*. Gen *acrR* adalah repressor untuk operon *acrAB* yang mengkodekan multidrug efflux pump. Efflux pump ini bertanggung jawab untuk mengeluarkan berbagai macam antibiotik dan senyawa antimikroba dari sel bakteri. Dengan menghambat gen *acrR*, penghambatan tersebut diprediksi berpotensi meningkatkan ekspresi operon *acrAB* yang mengarah pada peningkatan aktivitas pompa efflux, sehingga dapat mengurangi konsentrasi antibiotik intraseluler. Mekanisme ini menunjukkan bahwa potensi antibakteri jahe merah dapat ditingkatkan dengan agen antimikroba lain yang merupakan substrat dari pompa efflux *AcrAB*. Pompa efflux sangat penting dalam resistensi *K. pneumoniae* terhadap antibiotik. *K. pneumoniae* yang mengekspresikan protein efflux berkorelasi dengan peningkatan resistensi terhadap siprofloksasin (Sulistiyawati et al., 2024b). Ketika pompa efflux bekerja secara normal, pompa ini membantu bakteri menghilangkan racun berbahaya dan bahan kimia lainnya,

termasuk antibiotik. Namun, jika gen yang mengontrol pompa ini bermutasi, pompa dapat menjadi terlalu aktif dan mulai mengeluarkan antibiotik secara cepat dengan jumlah banyak. Hal ini dapat membuat bakteri kebal terhadap antibiotik.

4. KESIMPULAN

Ekstrak jahe merah dapat menghambat pertumbuhan *K. pneumoniae*. Aktivitas antibakteri ini bergantung dosis secara signifikan (ANOVA satu arah, $F(3,16)=32,67$, $p<0,0001$), dengan zona hambat tertinggi pada konsentrasi 100% (rerata $8,00 \pm 0,22$ mm) yang secara statistik tidak berbeda nyata dari konsentrasi 75% (uji lanjut Tukey HSD, $p=0,188$), mengindikasikan efek yang mulai melandai pada konsentrasi tinggi. Senyawa bioaktif jahe merah dapat menargetkan berbagai protein dan bekerja di berbagai lokasi di dalam sel *K. pneumoniae*. Analisis *in silico* dalam penelitian ini memprediksi bahwa jahe merah berpotensi menargetkan gen *acrR*, sebuah repressor transkripsi multidrug efflux pump *AcrAB* operon yang penting dalam resistensi *K. pneumoniae* terhadap antibiotik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak atas diskusi dan dukungan pendanaannya.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad, Q., Sabrina, T., Diba, M.F., Amalia, E., & Putra, R.A. (2022). Gambaran infeksi *Klebsiella pneumoniae* penghasil extended-spectrum β -lactamase (ESBL) pada pasien Covid-19 di RSUP Dr. Mohammad Hoesin periode Januari 2021-Juni 2021. *Jambi Medical Journal*, 10(2), 186-198.
- Anand, T., Virmani, N., Kumar, S., Mohanty, A.K., Pavulraj, S., Bera, B.C., Vaid, R.K., Ahlawat, U., & Tripathi, B.N. (2020). Phage therapy for treatment of virulent *Klebsiella pneumoniae* infection in a mouse model. *Journal of Global Antimicrobial Resistance*, 21, 34-41. <https://doi.org/10.1016/j.jgar.2019.09.018>
- Artini, K.S. & Veranita, W. (2021). Tanaman herbal untuk meningkatkan sistem imun tubuh: literature review. *Jurnal Farmasetis*, 10(1), 15–20. <https://doi.org/10.32583/farmasetis.v10i1.1383>
- Bernal, P., Zloh, M., & Taylor, P.W. (2009). Disruption of D-alanyl esterification of *Staphylococcus aureus* cell wall teichoic acid by the β -lactam resistance modifier (-)-epicatechin gallate. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 63(6), 1156-1162. <https://doi.org/10.1093/jac/dkp094>
- Chrismasyanti, N., Suastini, K.D., Cawis, A.S., & Dewi, N. (2021). Pengaruh ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale*.) terhadap pertumbuhan bakteri *Shigella dysenteriae*. *Hang Tuah Medical Journal*, 18(2), 136-145. <https://doi.org/10.30649/htmj.v18i2.119>
- Handayani, H., Achmad, H., Suci, A.D., Firman, M., Mappangara, S., Ramadhany, S., Pratiwi, R., & Wulansari, D.P. (2018). Analysis of antibacterial effectiveness of red ginger extract (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) compared to white ginger extract (*Zingiber officinale* var. *amarum*) in mouth cavity bacterial *Streptococcus mutans* (in-vitro). *Journal of International Dental and Medical Research*, 11(2), 676–681.
- Lien, H., Zulkifli, L., & Sedijani, P. (2020). Aktivitas antibakteri ekstrak metanol daun turi (*Sesbania grandiflora* L.) terhadap pertumbuhan *Klebsiella pneumoniae*. *Jurnal Biologi Tropis*, 20(2), 219-226. <https://doi.org/10.29303/jbt.v20i2.1790>
- Juariah, S., Bakar, F.I.A., Bakar, M.F.A., Endrini, S., Kartini, S., Mohamad, A., & Hanafi, A.F.M. (2023). Antibacterial activity of red ginger (*Zingiber officinale* var. *rubrum*) and black turmeric (*Curcuma caesia*) extracts as growth inhibitors of *Klebsiella pneumoniae*. *Tropical Journal of Natural Product Research*, 7(8), 3658-3665. <https://doi.org/10.26538/tjnpr/v7i8.14>
- Karuppiyah, P. & Rajaram, S. (2012). Antibacterial effect of *Allium sativum* cloves and *Zingiber officinale* rhizomes against multiple-drug resistant clinical pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 2(8), 597-601. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60104-X](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60104-X)
- Kudaer, N.B., Risan, M., Raheem, R., Zainulabdeen, K., Salman, I., Hairunisa, N., Amalia, H., Hameed, S., & Yousif, E. (2023).

- Molecular epidemiology genes detection of *Klebsiella pneumoniae* clinical isolates from the adult patients with comorbidities in Baghdad hospitals. *Jurnal Biomedika dan Kesehatan*, 6(2), 196-215. <https://doi.org/10.18051/jbiomedkes.2023.v6.196-215>
- 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. <https://doi.org/10.3390/foods8060185>
- Megasari, N.P., Fatimawali, & Bodhi, W. (2015). Uji aktivitas antibakteri ekstrak etanol rimpang jahe merah (*Zingiber officinale* Rosc. var *rubrum*) terhadap bakteri *Klebsiella pneumoniae* isolate sputum penderita bronkitis secara *in vivo*. *PHARMACON Jurnal Ilmiah Farmasi*, 4(3), 104-109.
- Nirwati, H., Sinanjung, K., Fahrnunissa, F., Wijaya, F., Napitupulu, S., Hati, V.P., Hakim, M.S., Meliala, A., Aman, A.T., & Nuryastuti, T. (2019). Biofilm formation and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae* isolated from clinical samples in a tertiary care hospital, Klaten, Indonesia. *BMC Proceedings*, 13(Suppl. 11), Art. 20. <https://doi.org/10.1186/s12919-019-0176-7>
- Patilaya, P., Husori, D.I., & Marhafanny, L. (2019). Susceptibility of *Klebsiella pneumoniae* isolated from pus specimens of post-surgery patients in Medan, Indonesia, to selected antibiotics. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 7(22), 3861-3864. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2019.520>
- Profeta, R., Seyffert, N., Tiwari, S., Viana, M.V.C., Jaiswal, A.K., Caetano, A.C., Bucker, D.H., Tavares de Oliveira, L., Santos, R., Gala-Garcia, A., Kato, R.B., Padilha, F.F., Lima-Verde, I.B., Ghosh, P., Barh, D., Góes-Neto, A., Figueiredo, H.C.P., Soares, S.C., Meyer, R., Brenig, B., Ramos, P.I.P., Azevedo, V., & Castro, T.L.P. (2021). Comparative genomics with a multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolate reveals the panorama of unexplored diversity in Northeast Brazil. *Gene*, 772. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2020.145386>
- Sahoo, M., Behera, D.U., Sahoo, R.K., Sahoo, S., Dey, S., & Subudhi, E. (2024). Synergistic action of 6-gingerol as an adjuvant to colistin for susceptibility enhancement in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* isolates. *RSC Advances*, 14, 7779-7785. <https://doi.org/10.1039/d3ra07835c>
- Salawudeen, A., Raji, Y.E., Jibo, G.G., Desa, M.N.M., Neoh, H., Masri, S.N., Di Gregorio, S., & Jamaluddin, T.Z.M.T. (2023). Epidemiology of multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae* infection in clinical setting in South-Eastern Asia: a systematic review and meta-analysis. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, 12, 142. <https://doi.org/10.1186/s13756-023-01346-5>
- Shelenkov, A., Mikhaylova, Y., Yanushevich, Y., Samoilov, A., Petrova, L., Fomina, V., Gusarov, V., Zamyatin, M., Shagin, D., & Akimkin, V. (2020). Molecular typing, characterization of antimicrobial resistance, virulence profiling and analysis of whole-genome sequence of clinical *Klebsiella pneumoniae* isolates. *Antibiotics*, 9(5), 261. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9050261>
- Sulistiyawati, I., Siswandari, W., & Wahyono, D.J. (2024a). Biofilm production and porin permeability activity in clinical isolates of ciprofloxacin-resistant *Klebsiella pneumoniae* in the tertiary hospital in Purwokerto, Indonesia. *Trends in Sciences*, 21(5), 7580. <https://doi.org/10.48048/tis.2024.7580>
- Sulistiyawati, I., Siswandari, W., & Wahyono, D.J. (2024b). Evaluating porins OmpK35 and OmpK36 mRNA expression in ciprofloxacin-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Molekul*, 19(1), 172-179. <https://doi.org/10.20884/1.jm.2024.19.1.10134>
- Tafroji, W., Margyaningsih, N.I., Khoeri, M.M., Paramaiswari, W.T., Winarti, Y., Salsabila, K., Putri, H.F.M., Siregar, N.C., Soebandrio, A., & Safari, D. (2022). Antibacterial activity of medicinal plants in Indonesia on *Streptococcus pneumoniae*. *PLoS ONE*, 17(9), e0274174. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274174>

- Vega, S., Acosta, F., Landires, I., Moran, M., Gonzales, J., Pimentel-Peralta, G., Nunez-Samudio, V., & Goodridge, A. (2021). Phenotypic and genotypic characteristics of carbapenemase- and extended-spectrum β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* ozaenae clinical isolates within a hospital in Panama City. *Therapeutic Advances in Infectious Disease*, 8, 1-8. <https://doi.org/10.1177/2049936121105491>
- Widiastuti, D. & Pramestuti, N. (2018). Uji antimikroba ekstrak jahe merah (*Zingiber officinale*) terhadap *Staphylococcus aureus*. *SEL Jurnal Penelitian Kesehatan*, 5(2), 43-49. <https://doi.org/10.22435/sel.v5i2.1489>
- Zhang, S., Kou, X., Zhao, H., Mak, K-K., Balijepalli, M.K., & Pichika, M.R. (2022). *Zingiber officinale* var. *rubrum*: red ginger's medicinal uses. *Molecules*, 27, 775. <https://doi.org/10.3390/molecules27030775>