
EKSPLORASI NATURAL ADJUVANT VAKSIN MELALUI PENDEKATAN INTEGRATIF IDENTIFIKASI LAPANGAN, META-ANALISIS DAN FILOGENETIKA

Siti Rukmana¹, Robi'atul Andawiyah², Fatmawati¹, Kholifatur Rosyidah¹, Maslahah¹, Fadhilah¹, Alya Firdaus¹, Akhmad Ferdiansyah¹

¹Program Studi Biologi, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Annuqayah, Jl. Bukit Lancaran, Kabupaten Sumenep, Jawa Timur, 69463

²Program Studi Kimia, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Annuqayah, Jl. Bukit Lancaran, Kabupaten Sumenep, Jawa Timur, 69463

Article History

Received: May 20, 2026

Revised: June 23, 2026

Accepted: June 24, 2026

Correspondence

Siti Rukmana

e-mail: srukmana@gmail.com

ABSTRACT

Vaccination remains the primary strategy for controlling infectious diseases, yet the move to highly purified antigens requires the development of effective *adjuvants* to boost immunogenicity. Synthetic *adjuvants* often face limitations due to side effects and production costs, creating interest in natural bioactive compounds from local biodiversity. This study aims to explore and map the potential of local plants as sources of vaccine *adjuvants* using an integrative field-and-bioinformatics approach. Direct field exploration and morphological identification were conducted on 41 local plant species. This was integrated with a systematic meta-analysis of bioactive profiles and phylogenetic analysis to evaluate the evolutionary distribution of *adjuvant* candidates. The analysis identified 10 different classes of bioactive compounds across the surveyed flora. Flavonoids appeared as the most common type found in 20 species, followed by alkaloids which found in 6 species, while terpenoids, triterpenoids, and phenolics were respectively identified in 3 species. Other identified compounds included tannins, saponins, iso-flavonoids, steroids, and naphthoquinones. Phylogenetic mapping revealed that these potential *adjuvants* are distributed across 23 botanical families, showing that these local plants have evolved to possess diverse immune-boosting compounds. The diversity of bioactive compounds, particularly the predominance of flavonoids, highlights the significant potential of local flora for future vaccine formulation. Utilizing these indigenous resources can enhance local vaccine production capabilities and improve global vaccine accessibility.

Keywords: Vaccine adjuvants, Local plant biodiversity, Flavonoids, Phylogenetic analysis

PENDAHULUAN

Indonesia merupakan negara berkembang yang menghadapi tantangan signifikan dalam pengembangan dan produksi vaksin. Vaksinasi merupakan strategi utama dalam mencegah penyakit menular, khususnya selama masa pandemi, di mana distribusi vaksin

yang cepat terbukti mampu mengurangi angka kematian secara signifikan (Peletta et al., 2023). Selain itu, vaksinasi berperan penting dalam menciptakan kekebalan kelompok atau *herd immunity* untuk menurunkan skala epidemi berbagai penyakit (Bullen et al., 2023). Oleh karena itu, kemampuan memproduksi vaksin secara mandiri di tingkat lokal menjadi kunci untuk meningkatkan aksesibilitas vaksin global (Peletta et al., 2023).

Vaksin yang unggul dicirikan oleh efisiensi tinggi, keamanan, dan kemudahan penggunaan, yang memberikan manfaat ekonomi besar dalam pengendalian penyakit. Saat ini, metode tradisional yang paling umum digunakan adalah vaksin inaktif dengan tambahan *adjuvant*. Seiring perkembangan biologi molekuler, kombinasi komponen patogen spesifik dengan *adjuvant* baru dapat memberikan perlindungan imun yang lebih baik, termasuk pada vaksin subunit (Ji et al., 2020). Namun, penggunaan antigen yang sangat murni demi meningkatkan keamanan vaksin justru menyebabkan penurunan imunogenisitas dan efektivitas. Kondisi ini memerlukan peran *adjuvant* untuk meningkatkan serta memodulasi respon imunogenik vaksin tersebut (Sinani & Şenel, 2025).

Adjuvant vaksin merupakan agen yang diperlukan untuk memperkuat, meningkatkan, dan menargetkan respons imun spesifik terhadap antigen. Ketersediaan *adjuvant* yang diproduksi secara lokal dapat mempercepat imunisasi populasi global (Peletta et al., 2023). Hingga saat ini, *adjuvant* sintesis berbasis garam aluminium masih menjadi jenis yang paling dominan digunakan. Namun, kemajuan dalam bidang imunologi dan biologi molekuler telah mendorong para peneliti untuk beralih pada pengembangan *adjuvant* alami yang mengandung molekul imunostimulator (Sinani & Şenel, 2025).

Indonesia, dengan keanekaragaman hayati yang melimpah, memiliki potensi besar dalam pengembangan *adjuvant* alami berbasis tumbuhan (Purwitasari et al., 2023). Kebutuhan akan *adjuvant* dari bahan alam, khususnya melalui eksplorasi senyawa bioaktif tumbuhan, menjadi semakin mendesak mengingat keterbatasan dan potensi efek samping dari *adjuvant* sintesis. Berbagai senyawa bioaktif tumbuhan telah terbukti memiliki sifat imunomodulator yang mampu mengatur respon imun tubuh (Jahan et al., 2024). Senyawa tersebut, termasuk terpenoid, polifenol, alkaloid, dan senyawa nitrogen lainnya, menawarkan efek menguntungkan yang berasal dari sifat antioksidan serta antiinflamasinya (Sorrenti et al., 2023). Secara spesifik, saponin, polisakarida, flavonoid, dan alkaloid telah diteliti secara ekstensif atas potensinya sebagai *adjuvant* (Fan et al., 2025).

Saat ini terdapat urgensi mendesak dalam penemuan *adjuvant* alternatif yang aman, efektif, dan ekonomis. Ketergantungan pada *adjuvant* sintesis sering kali memicu efek samping, sehingga eksplorasi bahan alami dari keanekaragaman hayati tropis menjadi kebutuhan yang mendesak bagi dunia farmasi. Pendekatan berbasis keanekaragaman hayati dalam penelitian ini menawarkan peluang besar untuk mengidentifikasi dan mengkarakterisasi tumbuhan lokal sebagai kandidat *adjuvant* alami di masa depan. Penggunaan penanda genetik seperti gen *rbcl* (RuBisCO large subunit) telah terbukti akurat dalam identifikasi dan klasifikasi tumbuhan (Roslim et al., 2025). Sebagai penanda DNA barcoding yang umum, gen *rbcl* bersifat konservatif namun memiliki variasi yang cukup untuk membedakan antarspesies (Letsiou et al., 2024). Salah satu metode analisis utama dalam penelitian ini adalah konstruksi pohon filogenetik untuk mempelajari hubungan evolusi, serta mengklasifikasikan spesies berdasarkan urutan DNA dan karakteristik morfologisnya.

Penelitian ini merupakan penelitian berbasis taksonomi integratif yaitu menggabungkan karakterisasi secara morfologi dan analisis filogenetik molekuler. Beberapa penelitian juga menyatakan penerapan bioinformatika menjadi instrumen yang

sangat krusial dalam penelitian vaksin dan penemuan obat (Chukwudozie et al., 2021). Bioinformatika mendorong inovasi melalui teknologi multi-omics berskala besar, seperti genomika, proteomika, dan metabolomika (Liu et al., 2023). Penggunaan basis data genetik publik seperti National Center for Biotechnology Information (NCBI) merupakan langkah fundamental untuk memperoleh informasi target yang relevan bagi pengembangan *adjuvant* (Sa et al., 2025).

Meskipun Indonesia memiliki kekayaan tidak kurang dari 30.000 spesies tumbuhan, khususnya di pulau Madura, eksplorasi berbasis molekular untuk menemukan agen bioaktif potensial masih sangat terbatas (Handoko, 2024). Kebaruan dari penelitian ini terletak pada integrasi antara teknologi pendekatan *in silico* (bioinformatika) dan karakterisasi *DNA barcoding* gen *rbcl* secara spesifik pada tumbuhan lokal wilayah Guluk-Guluk. Banyak spesies endemik atau lokal di wilayah ini yang profil genetik dan bioaktifnya sebagai kandidat *adjuvant* belum pernah dieksplorasi secara mendalam. Penelitian ini mengisi celah *research gap* tersebut dengan memetakan potensi hayati lokal berbasis data molekular untuk mendukung biodiversitas tropis yang berkelanjutan. Selain menghasilkan data ilmiah yang orisinal, penelitian ini diharapkan memberikan nilai tambah bagi pemanfaatan potensi hayati lokal secara berkelanjutan di masa depan.

METODE

Lokasi dan Eksplorasi Tumbuhan Lokal

Penelitian ini dilaksanakan selama 5 bulan, diawali dengan eksplorasi lapangan di sekitar wilayah Universitas Annuqayah, Sumenep. Lokasi ini dipilih secara *purposive* karena karakteristik lahan keringnya yang ekstrem, yang secara ilmiah memicu tumbuhan memproduksi metabolit sekunder lebih tinggi sebagai respon terhadap cekaman abiotik. Sebanyak 41 spesies tumbuhan lokal dikoleksi dan didokumentasikan untuk dianalisis lebih lanjut.



Gambar1. Peta lokasi pengambilan sampel tumbuhan di kecamatan Guluk-Guluk, Kabupaten Sumenep, Pulau Madura, Indonesia.

Identifikasi Taksonomi dan Morfologi

Setiap spesies yang ditemukan di lapangan diidentifikasi secara morfologi berdasarkan karakteristik vegetatif dan generatifnya. Untuk menjamin akurasi data

primer, identitas spesies divalidasi merujuk pada standar DNA barcoding menggunakan gen *rbcL* (RuBisCO large subunit). Penggunaan gen ini sangat krusial dalam bioinformatika karena sifatnya yang konservatif namun efektif untuk membedakan identitas tumbuhan hingga tingkat spesies. Penelitian ini berdasarkan Saidon et al. (2023), untuk pemilihan DNA barcoding dan konstruksi filogenetik.

Meta-Analysis Profil Bioaktif

Tahap ini merupakan pengumpulan data sekunder secara sistematis melalui basis data ilmiah global seperti NCBI, PubMed, dan Google Scholar. Data fitokimia dari 41 spesies tumbuhan tersebut disaring dan diklasifikasikan ke dalam 10 golongan senyawa bioaktif potensial tertinggi yang dimiliki, diantaranya flavonoid, fenolik, alkaloid, terpenoid, triterpenoid, tanin, saponin, isoflavonoid, naphthoquinone, dan steroid. Fokus utama ditujukan pada senyawa yang memiliki aktivitas imunomodulator sebagai kandidat *adjuvant* vaksin.

Konstruksi Filogenetik Menggunakan MEGA 11

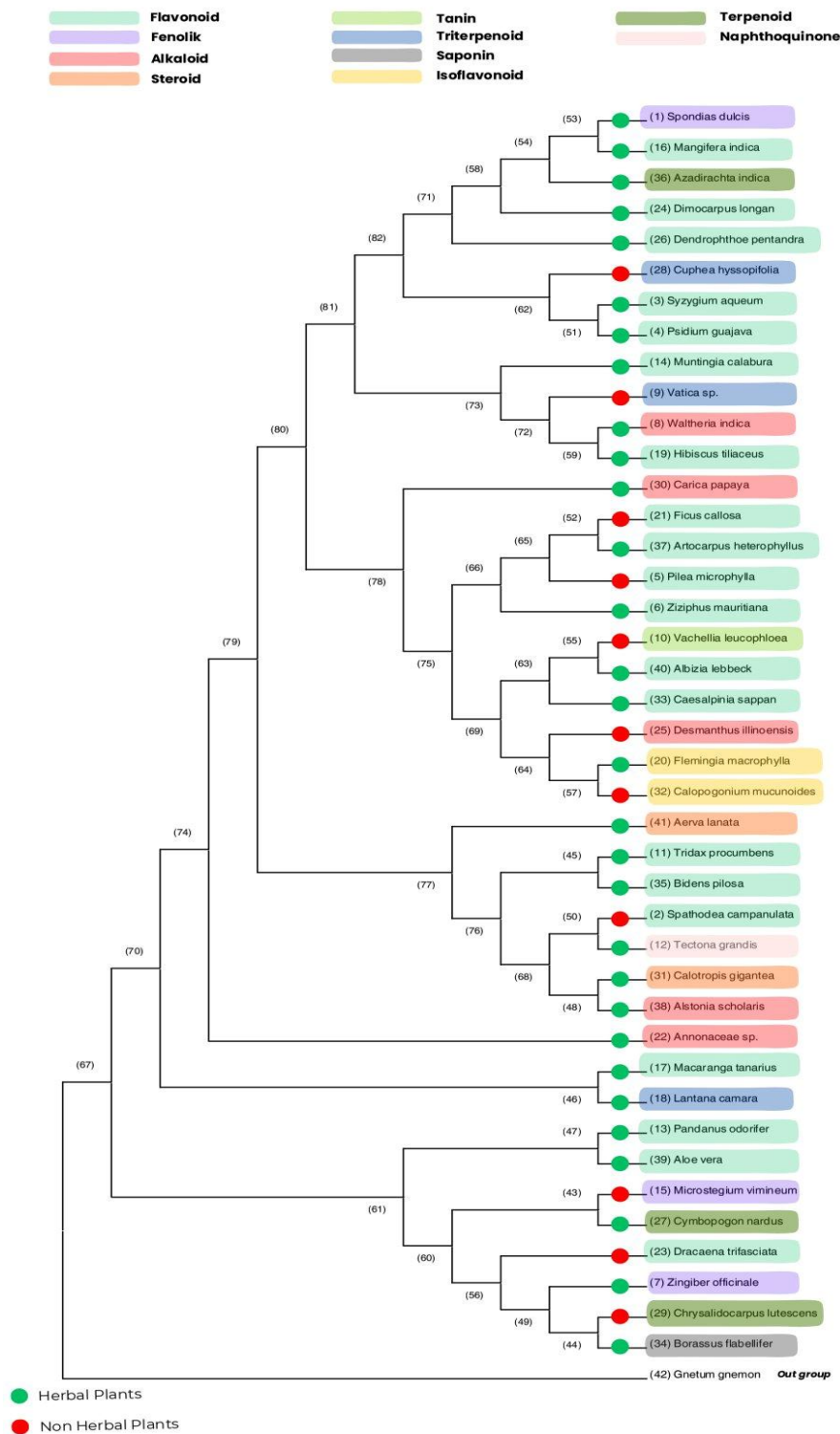
Analisis bioinformatika dilakukan dengan mengunduh sekuen nukleotida gen *rbcL* dari NCBI dalam format FASTA. Sekuen tersebut kemudian disejajarkan atau *alignment* menggunakan algoritma ClustalW. Selanjutnya, pohon filogenetik dikonstruksi menggunakan software MEGA 11 dengan metode *Neighbor-Joining* berdasarkan model evolusi Kimura 2-parameter. Validitas hubungan evolusi diuji melalui analisis *bootstrap* sebanyak 1000 replikasi untuk memastikan kekokohan posisi setiap spesies dalam pohon kekerabatan sesuai dengan studi Saidon et al. (2023) yang menggunakan penanda kloroplas *rbcL*. Penelitian ini merupakan penelitian berbasis taksonomi integratif yaitu menggabungkan karakterisasi secara morfologi dan analisis filogenetik molekuler. Konstruksi filogenetik menggunakan data sekunder dari NCBI bertujuan untuk memvalidasi hasil identifikasi morfologi secara molekuler dan mengevaluasi hubungan kekerabatan pada 41 sampel.

Integrasi Data dan Pemetaan Potensi

Tahap akhir pada penelitian ini adalah mengintegrasikan hasil analisis filogenetik dengan profil bioaktif yang telah ditemukan. Peneliti memetakan distribusi 10 golongan senyawa bioaktif ke dalam pohon filogenetik untuk melihat kemunculan senyawa bioaktif pada seluruh tumbuhan lokal. Bioaktif yang paling banyak muncul akan merupakan bioaktif utama tumbuhan berdasarkan meta-analisis untuk menentukan kandidat tumbuhan lokal yang paling potensial sehingga dapat dikembangkan sebagai *adjuvant* vaksin masa depan.

HASIL PENELITIAN

Hasil eksplorasi lapangan membuktikan tingginya biodiversitas tumbuhan lokal di wilayah guluk-guluk. Analisis filogenetik berhasil mengidentifikasi 41 spesies tumbuhan yang terdistribusi ke dalam 23 famili. Selanjutnya, meta-analisis terhadap tumbuhan tersebut mengungkap keberadaan 10 senyawa bioaktif utama, meliputi di flavonoid, fenolik, alkaloid, steroid, tanin, triterpenoid, saponin, isoflavonoid, terpenoid dan *naphthoquinone*. Senyawa flavonoid tercatat sebagai bioaktif dengan sebaran tertinggi, ditemukan di 20 spesies tumbuhan.



Gambar 2. Pohon filogenetik hubungan kekerabatan spesies tumbuhan berdasarkan sekuen nukleotida gen rbcL. Konstruksi filogenetik dilakukan menggunakan metode Neighbour-joining dengan model evolusi Kimura 2-parameter (K2P) pada software MEGA 11. Angka di dalam tanda kurung pada percabangan menunjukkan nilai bootstrap berbasis 1000 replikasi. Simbol lingkaran hijau (●) merepresentasikan kelompok tumbuhan herbal, sedangkan lingkaran merah (●) menunjukkan tumbuhan non-herbal. Perbedaan warna di bagian atas menunjukkan distribusi kandungan senyawa metabolit sekunder (bioaktif) utama pada tiap taksa. Gnetum gnemon digunakan sebagai kelompok luar (outgroup).

Tabel 1. Profil Golongan Senyawa Bioaktif

No	Bioaktif	Jumlah Tumbuhan	Fungsi
1	Flavonoid	20	Antioksidan, Antimikroba, antiinflamasi
2	Alkaloid	6	Antiinflamasi, Antikanker, antimikroba
3	Fenolik	3	Antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antikanker
4	Terpenoid	3	antimikroba, antiinflamasi, imunomodulator, dan kemoterapeutik
5	Triterpenoid	3	Antimikroba, antiinflamasi, antiviral
6	Isoflavonoid	2	antibakteri
7	Steroid	2	Antiimun, antiinflamasi
8	Tanin	1	antiinflamasi, antioksidan, antikanker
9	Saponin	1	antitumor, antioksidan, antiinflamasi, antidiabetes
10	Naphthoquinone	1	antibakteri, antiinflamasi, antikanker, antioksidan

Keterangan: Data golongan bioaktif dan potensi fungsinya dihimpun melalui meta-analisis literatur ilmiah (Pubmed, NCBI, dan Google Scholar) yang dikorelasikan dengan hasil eksplorasi tumbuhan lokal.

Meskipun Guluk-Guluk berada di dataran tinggi dengan kondisi karst, wilayah ini memiliki biodiversitas tumbuhan dan variabilitas genetik spesies yang tinggi. Hal ini dikonfirmasi berdasarkan hasil kontruksi filogenetik gen *rbcl* yang juga menunjukkan tingkat adaptasi tumbuhan lokal yang kuat. Hasil analisis filogenetik terhadap 41 tumbuhan lokal menunjukkan bahwa senyawa flavonoid terdistribusi secara luas di berbagai tumbuhan. Senyawa flavonoid terbukti dominan di 20 spesies tumbuhan, hal tersebut berkaitan erat dengan kondisi geografis wilayah Sumenep yang didominasi oleh lahan kering. Fenomena ini mengindikasikan bahwa kemampuan sintesis flavonoid pada tumbuhan lokal sumenep kemungkinan besar dipicu oleh faktor lingkungan spesifik atau evolusi konvergen sebagai respon terhadap cekaman abiotik di lahan kering. Tanaman yang tumbuh di tanah kapur, akan terstimulasi secara metabolik untuk memproduksi senyawa bioaktif spesifik. Terbukti pada penelitian ini telah ditemukan 10 bioaktif utama yang tersebar di 41 tumbuhan lokal yaitu flavonoid, fenolik, alkaloid, steroid, tanin, triterpenoid, saponin, isoflavonoid, terpenoid dan naphthoquinone dalam jumlah yang signifikan sebagai antioksidan hingga antiinflamasi.

Beberapa penelitian juga menyebutkan bahwa Fenomena cekaman abiotik atau *abiotic stress* akibat keterbatasan air dan paparan radiasi matahari yang tinggi di lokasi ini memicu jalur biosintesis tumbuhan untuk meningkatkan produksi metabolit sekunder sebagai mekanisme pertahanan seluler (Ikram et al., 2025). Peningkatan akumulasi senyawa seperti flavonoid dan fenolik merupakan respon protektif tumbuhan terhadap stres oksidatif, yang secara kebetulan juga memiliki afinitas tinggi sebagai molekul imunomodulator yang dapat digunakan dalam pengembangan *adjuvant* (Fan et al., 2025). Hal ini mengonfirmasi bahwa faktor lingkungan spesifik di sumenep memberikan nilai tambah pada kualitas bioaktif tumbuhan lokal. Distribusi yang luas ini memberikan keuntungan strategis dalam pengembangan vaksin, karena menawarkan keberagaman kandidat sumber daya alam yang melimpah dan mudah diakses untuk produksi *adjuvant* alami juga agen bioaktif farmasi di masa depan.

Flavonoid adalah kelompok senyawa polifenol alami yang melimpah dalam sayuran, buah-buahan, biji-bijian, dan teh. Sebagai metabolit sekunder tumbuhan, flavonoid memainkan peran penting dalam berbagai proses biologis dan respons tumbuhan terhadap faktor lingkungan. Flavonoid memiliki efek antioksidan serta

aktivitas biologis lainnya (misalnya, sifat antimikroba dan antiinflamasi), yang dapat mengurangi risiko penyakit. Aktivitas biologis flavonoid bergantung pada pola substitusi struktural pada cincin C6-C3-C6. Namun, tinjauan tentang distribusi dan biosintesis flavonoid tumbuhan, serta manfaat kesehatan dari aktivitas biologisnya, masih terbatas (Shen et al., 2022).

Flavonoid telah menunjukkan efek imunoregulator dan antiinflamasi yang luas pada sel-sel imun bawaan maupun adaptif, dengan bukti yang mendukung potensi terapeutiknya pada RA (Rheumatoid Arthritis), penyakit inflamasi usus, gangguan metabolik, penyakit kardiovaskular, penyakit pernapasan, dan lain-lain. Mekanisme multi-target berbasis jaringan yang ditimbulkan berkontribusi pada regulasi imun yang berkelanjutan, menunjukkan potensi kesesuaiannya untuk pengelolaan jangka panjang penyakit inflamasi kronis (Liu & Jiao, 2025). Flavonoid juga terbukti dapat memodulasi respons imun, seperti mendorong respons sel T antikanker, mengurangi produksi *reactive oxygen species* (ROS) dan menghambat proses peradangan. Mengingat semakin banyaknya penggunaan flavonoid sebagai *nutraceutical*, terdapat kebutuhan mendesak akan penelitian lebih lanjut untuk mengklarifikasi peran flavonoid dan mekanisme kerjanya dalam memodulasi respons imun (Hoskin & Coombs, 2022).

Flavonoid terbukti memiliki efek imunoregulator dan antiinflamasi yang kuat dengan mengatur sel-sel imun serta aplikasi terapeutiknya pada berbagai penyakit inflamasi. Meskipun memiliki sifat imunoregulatorik yang menjanjikan, pemanfaatan klinis flavonoid terhambat oleh masalah seperti bioavailabilitas yang rendah, variabilitas antar individu yang signifikan, dan ketiadaan uji klinis terkontrol acak berkualitas tinggi. Penelitian di masa depan perlu berfokus pada pengungkapan mekanisme tepat flavonoid, optimalisasi sifat farmakokinetiknya, dan pelaksanaan uji klinis yang lebih terstandarisasi untuk memfasilitasi transformasi senyawa alami ini menjadi agen terapeutik imunomodulator yang terstandarisasi (Liu & Jiao, 2025).

Hasil filogenetik juga menunjukkan bahwa adanya sebaran flavonoid pada 16 famili dari 23 famili, mengindikasikan adanya konvergensi evolusi. Bulut et al. (2026) menyatakan bahwa konvergensi dan paralelisme merupakan istilah yang kontroversial dalam biologi evolusi, namun keduanya pada dasarnya merujuk pada fenomena yang meluas: kemunculan fenotipe serupa pada garis keturunan evolusi yang berbeda, yang tidak dapat dengan mudah dijelaskan sebagai hasil keturunan dari nenek moyang yang sama.

Jalur biosintesis flavonoid merupakan ciri khas tumbuhan darat dan merupakan komponen biosintesis utama yang memungkinkan kehidupan di lingkungan darat. Flavonoid memberikan ketahanan terhadap stres abiotik dan biotik serta memfasilitasi hubungan simbiosis yang menguntungkan, seperti pemberian sinyal kepada mikroorganisme simbion, atau menarik penyerbuk dan agen penyebar biji. Jalur biosintesis ini menunjukkan keragaman yang besar di antara spesies, yang terutama disebabkan oleh duplikasi berulang gen biosintesis dan peristiwa neofungsionalisasi selama evolusi. Peristiwa-peristiwa tersebut mungkin mencerminkan seleksi terhadap struktur flavonoid baru dengan fungsi-fungsi baru yang memungkinkan adaptasi di lingkungan yang baru. Namun keragaman biokimia dan genetik dari jalur ini kemungkinan juga disebabkan oleh evolusi yang dialami oleh seluruh tumbuhan darat, sehingga menghasilkan senyawa-senyawa varian dengan fungsi biologis yang serupa (Davies et al., 2024).

Biodiversitas tumbuhan dan bioaktif telah ditemukan di lapangan. Berdasarkan meta-analisis yang telah dilakukan selain flavonoid, 9 golongan bioaktif lain diantaranya alkaloid, fenolik, terpenoid, triterpenoid, isoflavonoid, steroid, tanin, saponin dan naphthoquinone terdistribusi di tumbuhan lainnya. Bioaktif kedua tertinggi yang ditemukan adalah alkaloid yang merupakan kelompok senyawa alami yang besar dan kompleks yang ditandai dengan adanya basa nitrogen. Alkaloid berguna dalam sintesis berbagai analog (obat tiruan) dengan aplikasi sebagai obat-obatan, misalnya analgesik, agen antineoplastik, dan obat antimikroba (Mohammed et al., 2024).

Senyawa fenolik juga ditemukan di 3 tumbuhan lokal. Senyawa fenolik merupakan kelompok senyawa kimia yang heterogen, ditandai dengan adanya satu cincin aromatik dengan satu atau lebih kelompok hidroksil. Senyawa ini dikenal luas karena aktivitas biologisnya yang penting: antioksidan, antiinflamasi, antibakteri, dan antikanker (Sattar et al., 2024). Terpenoid merupakan kelas terbesar dari produk alami dengan beragam struktur dan fungsi. Banyak terpenoid dilaporkan memiliki sifat terapeutik, seperti antimikroba, antiinflamasi, imunomodulator, dan kemoterapeutik, sehingga menarik perhatian besar di bidang medis. Selain itu, terpenoid juga digunakan secara luas di industri rasa dan wewangian, serta menjadi sumber biofuel (Abdallah & Quax, 2017). Triterpenoid tumbuhan, kelompok senyawa alami yang luas dan beragam yang berasal dari enam unit isoprena, menunjukkan keragaman struktural yang luas dan aktivitas biologis yang luar biasa (Dong & Qi, 2025). Kelompok besar senyawa terpenoid juga memiliki efek biologis yang lebih luas yaitu antitumor, antiinflamasi, antibakteri, antivirus, dan antimalaria, serta mampu meningkatkan penyerapan transdermal, mencegah dan mengobati penyakit kardiovaskular, dan memiliki aktivitas hipoglikemik. Selain itu, penelitian sebelumnya juga menemukan bahwa terpenoid memiliki banyak aplikasi potensial, seperti resistensi terhadap serangga, regulasi imun, antioksidan, anti penuaan, dan neuroproteksi. Terpenoid memiliki struktur yang kompleks dengan efek yang beragam dan mekanisme aksi yang berbeda-beda (Yang et al., 2020).

Tanin adalah kelompok senyawa polifenolik yang beragam dan terdapat secara alami dalam banyak spesies tumbuhan. Tanin diketahui memiliki khasiat obat, seperti sifat antiinflamasi, antioksidan, dan antikanker. Tanin dapat menangkap radikal bebas dan mencegah kerusakan oksidatif pada sel, yang dapat mengurangi risiko penyakit kronis. Tanin juga dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dengan memicu kematian sel dan mencegah angiogenesis (Rezvani, 2023). Saponin merupakan kelompok penting dari metabolit sekunder tumbuhan yang tersebar luas di seluruh kerajaan tumbuhan. stereoisomer saponin dapat menunjukkan berbagai aktivitas farmakologis, seperti anti-tumor, antioksidan, anti inflamasi, antidiabetes, dan aktivitas neuroprotektif. Penelitian di masa depan harus berfokus pada peningkatan bioavailabilitas saponin guna memperkuat efek kemoprotektif dan kemoterapeutiknya dalam tubuh (Nguyen et al., 2020).

Isoflavonoid, senyawa sekunder utama dalam jalur biosintesis flavonoid, memainkan peran penting dalam pertahanan tumbuhan dan menunjukkan sifat penangkapan radikal bebas pada mamalia (Wang et al., 2024). Isoflavonoid yang terpenilasi mungkin menggunakan mekanisme yang berbeda dalam proses penyerapan sel atau interaksinya dengan membran sitoplasma. Informasi mengenai kontribusi sifat-sifat molekuler ini terhadap aktivitas anti-MRSA dapat membantu perancangan dan pengembangan agen antibakteri baru untuk melawan bakteri Gram-positif (Kalli et al., 2021). Naphthoquinones memiliki aktivitas biologis yang beragam, termasuk sifat antibakteri, antiinflamasi, antikanker, dan antioksidan, membuatnya penting dalam kimia farmasi. Potensi terapeutik derivat naftokuinon, memberikan landasan untuk penelitian

masa depan dalam penemuan dan pengembangan obat (Jahan et al., 2024). Steroid adalah molekul lipofilik kompleks yang memiliki banyak fungsi dalam tubuh untuk mengatur fungsi seluler, jaringan, dan organ sepanjang siklus hidup (Cole et al., 2019). Dalam sebuah penelitian, steroid asal tumbuhan jenis Boswellic acid diidentifikasi sebagai kandidat paling menjanjikan karena memiliki efek anti-inflamasi yang kuat seperti kandungan dalam obat komersil namun jauh lebih aman bagi sistem hormonal yaitu kelenjar adrenal dan timus (Morsy et al., 2019).

Biodiversitas tumbuhan dan senyawa bioaktif yang ditemukan di lapangan membuktikan bahwa penelitian tentang *adjuvant* alami perlu terus dilakukan. Dalam konteks ini, metabolit sekunder tumbuhan bertindak sebagai agen bioaktif utama yang mampu memicu jalur persinyalan imun spesifik. *Adjuvant* memainkan peran penting dalam pengembangan vaksin, aktivasi imunitas bawaan yang diinduksi *adjuvant* dicapai melalui berbagai mekanisme. Lavelle & Mcentee (2024), menyatakan bahwa *Adjuvant* meningkatkan efektivitas imunisasi melalui retensi yang lebih lama dan pelepasan antigen yang berkelanjutan, penargetan kelenjar getah bening, serta regulasi aktivasi sel dendritik. Aktivasi imunitas bawaan yang diinduksi *adjuvant* dicapai melalui berbagai mekanisme: misalnya, *adjuvant* dapat berfungsi sebagai ligan langsung bagi reseptor pengenalan patogen atau sebagai pemicu stres dan kematian sel, yang menyebabkan pelepasan pola molekuler terkait kerusakan yang bersifat imunostimulan. Sistem *adjuvant* semakin merangsang berbagai jalur bawaan untuk menghasilkan potensi yang lebih besar. Pemahaman yang semakin mendalam tentang prinsip-prinsip yang mengatur kekebalan bawaan yang diinduksi oleh *adjuvant* pada akhirnya akan mengarah pada pemrograman jenis respons imun adaptif tertentu. Optimalisasi yang disesuaikan ini sangat penting bagi vaksin generasi berikutnya yang mampu menginduksi memori imun adaptif yang kuat dan berkelanjutan di berbagai kelompok.

Adjuvant merupakan komponen yang tak tergantikan dalam vaksin. Meskipun telah digunakan secara luas dalam vaksin, mekanisme kerjanya belum sepenuhnya jelas. Seiring dengan pemahaman yang semakin mendalam mengenai mekanisme di mana respons imun bawaan mengendalikan respons spesifik antigen, mekanisme kerja *adjuvant* mulai terungkap. *Adjuvant* dapat dikategorikan menjadi imunostimulan dan sistem pengantar (delivery system). Imunostimulan adalah molekul sinyal bahaya yang memicu pematangan dan aktivasi sel penyaji antigen (APC) dengan menargetkan Toll-like reseptor (TLR) dan pathogen recognition receptor (PRR) lainnya untuk mendorong produksi sinyal antigen dan sinyal kostimulatorik, sehingga meningkatkan respons imun adaptif. Delivery system memfasilitasi presentasi antigen dengan memperpanjang ketersediaan paparan antigen yang dibawa, serta mengarahkan antigen ke kelenjar getah bening atau APC. *Adjuvant* memiliki mekanisme kerja dan sifat imunologis yang berbeda-beda sehingga variasi *adjuvant* dapat memberikan pilihan dalam pembuatan vaksin yang rasional (Zhao, 2023).

Adjuvant alami merupakan alternatif yang sangat penting dan berkelanjutan dalam pengembangan vaksin, berkat biokompatibilitas dan biodegradabilitasnya yang tinggi serta toksisitasnya yang rendah (Fan et al., 2025). Bahan-bahan penguat kekebalan yang berasal dari berbagai sumber alam diantaranya tumbuhan, jamur, organisme laut, dan serangga. Stimulator kekebalan yang berasal dari tumbuhan terdiri dari beragam molekul kecil atau polisakarida berukuran besar. Jamur menghasilkan berbagai molekul kandidat potensial, dengan β -glukan yang paling menjanjikan. Molekul kompleks lain yang telah

terbukti memiliki aktivitas *adjuvant* meliputi α -galaktosilkeramida yang diperoleh dari spons laut, kitosan diproduksi dari kitin udang, dan peptida yang ditemukan dalam racun lebah (Woods et al., 2020).

Vaksin merupakan salah satu cara terpenting untuk mencegah dan mengendalikan wabah penyakit menular. Vaksin komersial tidak hanya mengandung antigen yang sesuai, tetapi juga memerlukan *adjuvant* vaksin. *Adjuvant* imun memainkan peran yang semakin penting dalam penelitian, pengembangan, dan produksi vaksin. *Adjuvant* yang dikombinasikan dengan antigen dapat meningkatkan stabilitas, keamanan, dan efisiensi imun vaksin. Beberapa zat yang dapat meningkatkan respons imun telah ditemukan di alam (terutama tumbuhan) dan digunakan sebagai *adjuvant* dalam vaksin untuk meningkatkan efek imun vaksin. *Adjuvant* imun yang berasal dari tumbuhan ini sering kali memiliki keunggulan seperti toksisitas rendah, stabilitas tinggi, harga murah, dll., sehingga memberikan lebih banyak kemungkinan untuk pengembangan vaksin (Zou et al., 2024).

Bahan alami tertentu dapat meningkatkan respons imun dan karenanya dapat digunakan sebagai *adjuvant* dalam vaksinasi. *Adjuvant* imun berbasis produk alami ini memiliki keunggulan tertentu dibandingkan *adjuvant* konvensional, seperti toksisitas rendah, stabilitas tinggi, dan biaya produksi yang rendah (Gao & Guo, 2023). Salah satu penelitian yang menjelaskan pentingnya peran *adjuvant* yaitu kasus infeksi serius saluran pernapasan yang disebabkan oleh patogen yang mengkolonisasi dan menyerang permukaan mukosa saluran pernapasan. Vaksin hidung memiliki keunggulan dalam memberikan perlindungan di lokasi utama infeksi patogen, karena vaksin ini memicu produksi antibodi IgA sekretori mukosa dalam jumlah yang lebih tinggi serta respons sel T dan B yang spesifik terhadap antigen. *Adjuvant* merupakan komponen penting dalam formulasi vaksin yang meningkatkan imunogenisitas antigen untuk memberikan perlindungan jangka panjang dan efektif. Saponin, glikosida alami yang berasal dari tumbuhan, menunjukkan potensi sebagai *adjuvant* vaksin, karena dapat mengaktifkan sistem kekebalan mamalia. Beberapa vaksin manusia yang telah disetujui yang mengandung *adjuvant* berbasis saponin dan diberikan melalui injeksi intramuskular telah menunjukkan efektivitas dan keamanan yang baik. Bukti yang semakin banyak menunjukkan bahwa saponin juga dapat digunakan sebagai *adjuvant* untuk vaksin nasal, berkat profil keamanannya dan potensinya dalam meningkatkan respons imun (Chen et al., 2023).

Pengembangan senyawa bioaktif yang berasal dari obat tradisional Tiongkok sebagai *adjuvant* vaksin semakin meningkat, berkat biokompatibilitas alami, keragaman, dan keamanannya. Mekanisme kerja senyawa bioaktif sebagai *adjuvant* vaksin terbukti berperan dalam meningkatkan imunitas humoral, imunitas seluler, serta meredakan supresi imun di lingkungan mikro. *Adjuvant* vaksin alami yang berasal dari tanaman obat memiliki prospek penerapan yang luas dan menjanjikan bagi pengembangan vaksin di masa depan (Fan et al., 2025).

Keragaman tumbuhan di Universitas Annuqayah, Guluk-Guluk, Sumenep, mencerminkan potensi biodiversitas bioaktif yang tinggi akibat kondisi geografisnya. Sebanyak 20 tumbuhan lokal penghasil flavonoid tertinggi telah teridentifikasi sebagai sumber biomassa potensial untuk bahan baku vaksin lokal. Tingginya kandungan flavonoid sebagai bioaktif utama, berimplikasi pada kuatnya efek alami ekstrak ini untuk dikembangkan sebagai sediaan *adjuvant* alami vaksin. Analisis keunggulan dan *drug delivery system* dilanjutkan dengan aplikasi dari penelitian, merupakan fokus penelitian masa depan dari *adjuvant* alami. Sehingga diharapkan penelitian ini dapat memberikan ide-ide baru bagi penelitian dan pengembangan *adjuvant* imun di masa depan. Penelitian

tahap awal ini mendokumentasikan konservasi dan identifikasi tumbuhan untuk dikembangkan lebih lanjut melalui studi molecular docking, dinamika molekuler, dan uji aktivitas biologi sebagai *adjuvant* vaksin yang efektif dan protektif.

SIMPULAN

Penelitian ini berhasil memetakan 41 spesies tumbuhan lokal dari 23 famili di dataran tinggi karst Guluk-Guluk sebagai kandidat potensial *adjuvant* vaksin alami. Analisis bioinformatika dan meta-analisis mengonfirmasi kekayaan profil bioaktif pada sampel, flavonoid menjadi senyawa utama pada 20 spesies tumbuhan, sedangkan 9 jenis bioaktif mendominasi 21 spesies lainnya. Mengingat flavonoid tersebar luas secara evolusioner lintas famili, pemanfaatan tumbuhan lokal ini dapat menjadi basis data strategis demi mendukung kemandirian produksi vaksin nasional dan mengurangi ketergantungan terhadap *adjuvant* sintetik impor.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis menyampaikan terima kasih kepada Universitas Annuqayah atas dukungan finansial yang diberikan melalui skema hibah penelitian internal dosen tahun 2025 yang diadakan oleh LLPM UA No. SK 463/071116.063/KEP/I.0/A/2025.

REFERENSI

- Abdallah, I. I., & Quax, W. J. (2017). A Glimpse into the Biosynthesis of Terpenoids. *NRLS Conference Proceedings, International Conference on Natural Resources and Life Sciences, 2017*, 81–98. <https://doi.org/10.18502/kl.v3i5.981>
- Bullen, M., Heriot, G. S., & Jamrozik, E. (2023). *Herd immunity, vaccination and moral obligation*. 2, 636–641. <https://doi.org/10.1136/jme-2022-108485>
- Bulut, M., Naake, T., Auria, J. C. D., Fernie, A. R., Scossa, F., & Fernie, A. R. (2026). Convergence and parallelism in the evolution of plant metabolism. *Journal of Integrative Plant Biology*, 68(4), 1013–1031. <https://doi.org/10.1111/jipb.70236>
- Chen, K., Wang, N., Zhang, X., Wang, M., Liu, Y., & Shi, Y. (2023). Potentials of saponins-based adjuvants for nasal vaccines. *Front. Immunol.*, 14(March), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1153042>
- Chukwudozie, O. S., Duru, V. C., Ndiribe, C. C., Aborode, A. T., Oyebanji, V. O., & Emikpe, B. O. (2021). The Relevance of Bioinformatics Applications in the Discovery of Vaccine Candidates and Potential Drugs for COVID-19 Treatment. *Bioinformatics and Biology Insights*, 15, 1–8. <https://doi.org/10.1177/11779322211002168>
- Cole, T. J., Short, K. A., & Hooper, S. B. (2019). Seminars in Fetal and Neonatal Medicine The science of steroids. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, xxxx, 0–1. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.05.005>
- Davies, K. M., Andre, C. M., Kulshrestha, S., Zhou, Y., Schwinn, K. E., Albert, N. W., Chagné, D., Klink, J. W. Van, Kulshrestha, S., Zhou, Y., Ke, S., Nw, A., Chagné, D., Jw, V. K., Landi, M., & JI, B. (2024). The evolution of flavonoid biosynthesis. *The Evolution of Flavonoid Biosynthesis*, 379, 20230361. <https://doi.org/10.1098/rstb.2023.0361>
- Dong, H., & Qi, X. (2025). ScienceDirect Plant Biology Biosynthesis of triterpenoids in plants: Pathways, regulation, and biological functions. *Current Opinion in Plant Biology*, 85, 102701. <https://doi.org/10.1016/j.pbi.2025.102701>
- Fan, X., Liu, F., Sun, F., Wang, Y., Shen, W., Wang, S., Sun, J., & Wang, K. (2025). Natural vaccine adjuvants from traditional Chinese medicines: Mechanisms to applications.

- Acta Pharmaceutica Sinica B*, 15(9), 4644–4672.
<https://doi.org/10.1016/j.apsb.2025.06.021>
- Gao, Y., & Guo, Y. (2023). *Research progress in the development of natural- product-based mucosal vaccine adjuvants*. *April*, 1–8.
<https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1152855>
- Handoko, L. T. (2024). *BRIN Identifikasi 30.000 Spesies Biodiversitas, Indonesia Bisa Ciptakan Kedaulatan Obat*. <https://brin.go.id>
- Hoskin, D. W., & Coombs, M. R. P. (2022). *Editorial : Immune Modulation by Flavonoids*. 13(April), 1–2. <https://doi.org/10.1002/ptr.5414>
- Ikram, M., Khalid, B., Batool, M., Ullah, M., Zitong, J., Rauf, A., Junaid, M., Ur, H., Kuai, J., Xu, Z., Zhao, J., Wang, J., Zhou, G., & Wang, B. (2025). Plant Stress Secondary metabolites as biostimulants in salt stressed plants : mechanisms of oxidative defense and signal transduction. *Plant Stress*, 16(February), 100891.
<https://doi.org/10.1016/j.stress.2025.100891>
- Jahan, K. A., Kumar, A., Dhama, N., Pathak, M., & Kumar, S. (2024). *Synthesis , Characterization , and Molecular Docking Studies of Novel Naphthoquinone Derivatives for Pharmacological Assessment*. 19(2), 454–467.
- Ji, Q., Wang, S., Ma, J., & Liu, Q. (2020). *of Immunology Letters*.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.07.002>
- Kalli, S., Cloutier, C. A., Hageman, J., & Vincken, J. P. (2021). Insights into the molecular properties underlying antibacterial activity of prenylated (iso) flavonoids against MRSA. *Scientific Reports*, 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92964-9>
- Lavelle, E. C., & Mcentee, C. P. (2024). Review Vaccine adjuvants : Tailoring innate recognition to send the right message. *Immunity*, 57(4), 772–789.
<https://doi.org/10.1016/j.immuni.2024.03.015>
- Letsiou, S., Madesis, P., Vasdekis, E., Montemurro, C., Grigoriou, M. E., Skavdis, G., Moussis, V., Koutelidakis, A. E., & Tzakos, A. G. (2024). *applied sciences DNA Barcoding as a Plant Identification Method*. 1–12.
- Liu, Y., Chen, Y., & Han, L. (2023). *Bioinformatics : Advancing biomedical discovery and innovation in the era of big data and artificial intelligence*. 1(Figure 1), 1–3.
- Liu, Y., & Jiao, A. (2025). *Flavonoids as Immunoregulators : Molecular Mechanisms in Regulating Immune Cells and Their Therapeutic Applications in In fl ammatory Diseases*. *October*. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1703672>
- Mohammed, N. J., Al-behadili, W. A. A., & Al-fahham, A. A. (2024). *The Chemical Structure , Classification and Clinical Significance of Alkaloids*. 03(10), 760–764.
- Morsy, M. A., Patel, S. S., El-sheikh, A. A. K., Savjani, J. K., Nair, A. B., Shah, J. N., & Venugopala, K. N. (2019). *Computational and Biological Comparisons of Plant Steroids as Modulators of Inflammation through Interacting with Glucocorticoid Receptor*. 2019.
<https://doi.org/10.1155/2019/3041438>
- Nguyen, L. T., Fărcaș, A. C., Socaci, S. A., Tofană, M., Diaconeasa, M., & Oana, L. (2020). *An Overview of Saponins – A Bioactive Group*. <https://doi.org/10.15835/buasvmcn-fst>
- Peletta, A., Courant, T., Collin, N., & Borchard, G. (2023). *Meeting vaccine formulation challenges in an emergency setting : Towards the development of accessible vaccines*. 189(August 2022). <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2023.106699>
- Purwitasari, N., Siswodihardjo, S., & Alhoot, M. A. (2023). *Journal of Medicinal and Chemical Sciences Pharmacological Potential of Some Indonesian Medicinal Plants as Promising Options for COVID-19 During the Pandemic Era : A Literature Review*. 6, 2735–2749. <https://doi.org/10.26655/JMCHEMSCI.2023.11.18>
- Rezvani, L. (2023). *Physiology Detailed Study about Tannins in Plant Chemistry*.

- 11(1000289), 10–11. <https://doi.org/10.35248/2329-9029.23.11.2>
- Roslim, D. I., Fauzan, M., Taufik, M. E., Khairi, H. A. L., Safarrida, A., Lestari, W., Sofiyanti, N., Effendi, A., Novita, L., Reninta, R., & Altuhaish, A. A. F. (2025). *Evaluation of the Maman Plant from Riau with RBCL, ITS, and their Combination as DNA Barcodes*. 57, 1070–1080.
- Sa, W., Bolt, E. E., Rodne, J., Chan, J., Connor, R., Fine, A. M., Funk, K., Hoffman, J., Kannan, S., Kelly, C., Klimke, W., Kim, S., Lathr, S., Mur, T. D., Sulliv, O., Schmieder, E., Stine, A., Thibaud-nissen, F., Wang, J., ... Pruit, K. D. (2025). *Database resources of the National Center for Biotechnology Information in 2025*. 53, 20–29.
- Saidon, N. A., Wagiran, A., Samad, A. F. A., Salleh, F. M., Mohamed, F., Jani, J., & Linatoc, A. C. (2023). *DNA Barcoding, Phylogenetic Analysis and Secondary Structure Predictions of Nepenthes ampullaria, Nepenthes gracilis and Nepenthes rafflesiana*. 4–7.
- Sattar, S., Salman, N. A., Dawood, F. A., & Al-fahham, A. A. (2024). *The Chemical Structure and Clinical Significance of Phenolic Compounds*. 03(10), 741–745.
- Shen, N., Wang, T., Gan, Q., Liu, S., Wang, L., & Jin, B. (2022). Plant flavonoids: Classification, distribution, biosynthesis, and antioxidant activity. *Food Chemistry*, 383(February). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.132531>
- Sinani, G., & Şenel, S. (2025). Advances in vaccine adjuvant development and future perspectives. *Drug Delivery*, 32(1). <https://doi.org/10.1080/10717544.2025.2517137>
- Sorrenti, V., Bur, I., & Consoli, V. (2023). *Recent Advances in Health Benefits of Bioactive Compounds from Food Wastes and By-Products : Biochemical Aspects*. 24(2019).
- Sugiharto, R. P., Geologi, J. T., Pasean, F., & Pengendapan, L. (2021). Pemetaan Geologi dan Analisis Petrografi untuk Menentukan Diagenesa Batugamping pada Formasi Pasean Daerah Guluk-Guluk dan Sekitarnya Kabupaten Sumenep Provinsi Jawa Timur. *Seminar Nasional Sains Dan Teknologi Terapan IX, ISSN 2682-*, 598–613.
- Wang, L., Li, C., & Luo, K. (2024). *Biosynthesis and metabolic engineering of iso flavonoids in model plants and crops : a review*. June, 1–17. <https://doi.org/10.3389/fpls.2024.1384091>
- Woods, N., Niwasabutra, K., Acevedo, R., Igoli, J., Altwaijry, N. A., Tusiimire, Gray, A. I., Watson, D. G., & Ferro, V. A. (2020). *Natural Vaccine Adjuvants and Immunopotentiators Derived From Plants , Fungi , Marine Organisms , and Insects*. January.
- Yang, W., Chen, X., Li, Y., Guo, S., Wang, Z., & Yu, X. (2020). *Advances in Pharmacological Activities of Terpenoids*. 15(3), 1–13. <https://doi.org/10.1177/1934578X20903555>
- Zhao, T. (2023). Vaccine adjuvants : mechanisms and platforms. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 8(17), 283. <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01557-7>
- Zou, M., Lei, C., Huang, D., Liu, L., & Han, Y. (2024). Application of plant-derived products as adjuvants for immune activation and vaccine development. *Vaccine*, 42(25), 126115. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.07.016>