

# I. PENDAHULUAN

## 1.1 Latar Belakang

Penyakit autoimun merupakan gangguan kronis di mana sistem kekebalan tubuh secara keliru menyerang sel serta jaringan sehat tubuh sendiri (Rosenblum *et al.*, 2015). Menurut *World Health Organization* (WHO), selama 10 terakhir kasus autoimun meningkat 40%, terutama pada usia 15-30 tahun, dan paling banyak ditemukan pada perempuan usia produktif. Berdasarkan data Kementerian Kesehatan (2023), menunjukkan bahwa penderita autoimun di Indonesia berjumlah lebih dari 2,5 juta orang. Selain itu, angka kematian akibat autoimun di Indonesia juga terus mengalami peningkatan dalam beberapa tahun terakhir. Pada tahun 2021, tercatat lebih dari 35.000 kasus kematian karena autoimun, terutama lupus eritematosus sistemik (LES), rheumatoid arthritis (RA), dan penyakit Crohn (Napitupulu & Sipayung, 2024). Moulton (2018) menyatakan bahwa penyakit autoimun diperkirakan memengaruhi sekitar 8% hingga 10% populasi di dunia. Risiko yang lebih tinggi untuk mengembangkan infeksi, kecacatan, dan komplikasi parah pada penyakit autoimun, memberikan dampak yang signifikan terhadap kesehatan fisik dan mental penderita (Kemenkes RI, 2024). Penyakit autoimun tidak hanya berdampak pada pasien, tetapi juga terhadap keluarga pasien, sehingga menimbulkan beban sosial dan ekonomi yang signifikan bagi masyarakat serta sistem pelayanan kesehatan di seluruh dunia (Xiao *et al.*, 2026).

Penyakit autoimun adalah gangguan yang ditandai dengan respons imun abnormal yang menyebabkan inflamasi kronis dan disfungsi organ (Liu

*et al.*, 2023). Dalam kondisi normal, sel dan antibodi melindungi tubuh melawan antigen berbahaya, namun pada penyakit autoimun mekanisme pertahanan tersebut mengalami malfungsi dan menyerang jaringan normal yang dianggap sebagai benda asing. Penyakit autoimun berpotensi ditemukan pada semua individu karena kemampuan limfosit dalam mengekspresikan reseptor spesifik untuk banyak self-antigen (Albarbar & Aga, 2024). Kondisi autoimun dicirikan oleh peradangan sistemik yang terus-menerus (*inflamasi kronis*), kerusakan jaringan yang progresif, dan ketidakseimbangan kompleks dalam respons sel T efektor (*Teff*) dan sel T regulator (*Treg*) (Rosenblum *et al.*, 2015).

Autoimunitas dipicu oleh faktor genetik, dan hormonal, faktor lingkungan, serta stres akut. Panas ekstrem akibat pemanasan global dapat meningkatkan peningkatan produksi sitokin proinflamasi (Pisetsky, 2023). Reaksi inflamasi dari autoimun dapat disebabkan oleh sitokin proinflamasi, terutama TNF- $\alpha$  dan interleukin-6.

TNF- $\alpha$  dan interleukin-6 (IL-6) merupakan sitokin proinflamasi utama yang berperan penting dalam proses inflamasi pada penyakit autoimun. Keduanya sering digunakan dalam penelitian terapi autoimun dan banyak dilaporkan berperan signifikan dalam inflamasi kronis serta berbagai penyakit autoimun (Song & Yoshizaki, 2016). TNF- $\alpha$  dapat mengaktifasi berbagai sel imun dan memicu produksi mediator inflamasi lain sehingga menyebabkan kerusakan jaringan dan peradangan kronis (Jang *et al.*, 2021). IL-6 berperan penting dalam diferensiasi sel B dan sel T, produksi antibodi, serta

pembentukan sel Th17 yang berkaitan erat dengan perkembangan penyakit autoimun. Produksi IL-6 yang berlebihan diketahui dapat memperparah inflamasi kronis dan meningkatkan aktivitas penyakit autoimun seperti rheumatoid arthritis dan lupus (Hirano, 2021).

Kelainan sistem imun dapat diatasi dengan pemberian obat sintetis yang memiliki indikasi imunomodulator, baik sebagai imunostimulan atau immunosupresan. Dalam penelitian Gilboa *et al.* (2015) menjelaskan bahwa pengobatan standar saat ini, seperti immunosupresan dan *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID), seringkali menyebabkan efek samping berupa toksik terhadap organ, termasuk ginjal dan hati, gangguan pencernaan, hipertensi, dan lain-lain. Sebab alasan tersebut, dibutuhkan identifikasi dan pengembangan molekul baru untuk mengatur respons imun dan peradangan yang memiliki tingkat toksisitas rendah.

Penggunaan tanaman sebagai agen imunomodulator banyak dilakukan karena dianggap lebih aman dan memiliki toksisitas rendah. Berbagai penelitian tentang tanaman herbal sebagai imunomodulator telah menunjukkan berbagai efek yang signifikan. Menurut Rohmatulhasanah & Atmaka (2025), tanaman herbal dapat mempengaruhi sel T, sitokin, serta sel-sel efektor lainnya seperti makrofag, neutrofil, monosit, sel B, dan sel mast. Selain itu, herbal juga dapat mempengaruhi produksi antibodi, memiliki efek pada penyakit autoimun, sel kanker, serta memiliki sifat antimikroba dan antioksidan.

Indonesia memiliki keanekaragaman hayati yang beragam, termasuk tanaman obat sebagai sumber senyawa antiinflamasi dan imunomodulator.

Salah satunya yaitu tumbuhan remason (*Polygala* sp.) yang banyak ditemui di beberapa wilayah Indonesia. Tumbuhan akar remason telah lama digunakan untuk pengobatan tradisional oleh rakyat Indonesia untuk meredakan nyeri, rematik, asma, sakit perut, diare, bronkitis, dan gangguan ginjal (Rijai, 2013). *Polygala* sp. memiliki kandungan metabolit sekunder seperti alkaloid, flavonoid, fenol, tanin, saponin, steroid, dan terpenoid (Da Rocha *et al.*, 2019). Senyawa-senyawa tersebut, terutama flavonoid memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat. Sifat antioksidan pada flavonoid mampu meredam stres oksidatif yang dapat memperburuk autoimun (Maharani *et al.*, 2025). Selain itu, flavonoid juga dapat menghambat jalur inflamasi dan mengurangi produksi sitokin proinflamasi. Flavonoid seperti rutin dan kuersetin bekerja dengan menghambat jalur sinyal NF- $\kappa$ B yang memproduksi TNF- $\alpha$  (Maharani *et al.*, 2025).

Identifikasi senyawa fitokimia dan mekanisme kerja secara *in vitro* dan *in vivo* memakan waktu dan biaya yang tinggi. Dalam era modern ini, penemuan obat dapat dilakukan dengan studi *in silico*, khususnya teknik *molecular docking* menggunakan *software* PyRx. *Molecular docking* adalah satu teknik komputasi yang digunakan untuk memprediksi bagaimana senyawa dapat berinteraksi dengan target molekul seperti protein yang dapat memicu peradangan pada penderita autoimun. *Molecular docking* memungkinkan visualisasi dan analisis mendalam terhadap afinitas ikatan antara ligan uji dan TNF- $\alpha$  serta interleukin-6, yang dapat membantu dalam pengembangan obat autoimun yang lebih spesifik dan efektif. Fan *et al.* (2019) menyatakan bahwa

*molecular docking* penting digunakan dalam penemuan dan desain obat baru, pemahaman mekanisme molekuler interaksi ligan-target, serta prediksi aktivitas biologis dan afinitas ikatan molekul.

Terdapat beberapa penelitian yang telah dilakukan untuk mengeksplorasi senyawa fitokimia seperti flavonoid sebagai penghambat produksi TNF- $\alpha$  yang memicu peradangan pada pasien autoimun. Kusumaningrum *et al.* (2025) dalam penelitiannya menganalisis senyawa fitokimia dengan potensi imunomodulator secara *in silico* menunjukkan hasil bahwa senyawa asam hexadecenoic dari *Polyscias scutellaria* memiliki aktivitas imunomodulator yang tinggi dengan nilai Pa 0,481. Tetapi, belum ada penelitian yang secara khusus membahas mengenai potensi dari tumbuhan *Polygala* sp. sebagai agen imunomodulator. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut untuk menganalisis potensi lebih mendalam dari *Polygala* sp. sebagai imunomodulator.

Oleh karena itu, penelitian ini akan memanfaatkan studi *in silico* untuk memvalidasi potensi senyawa fitokimia dari *Polygala* sp. sebagai imunomodulator dengan menargetkan protein TNF- $\alpha$  dan interleukin-6. Penelitian secara *in silico* menggunakan teknik *molecular docking* memiliki kelebihan, yaitu waktu penelitian yang lebih cepat dan efisien, serta menghemat biaya. Dengan penelitian ini, diharapkan tumbuhan remason (*Polygala* sp.) dapat dikembangkan sebagai kandidat terapeutik baru untuk pengobatan autoimun.

## 1.2 Rumusan Masalah

- 1.2.1 Bagaimana senyawa fitokimia dalam tumbuhan remason (*Polygala* sp.) berpotensi sebagai antiinflamasi dan imunomodulator?
- 1.2.2 Bagaimana *molecular docking* dapat memprediksi interaksi senyawa fitokimia dari *Polygala* sp. dengan protein target pada penyakit autoimun?
- 1.2.3 Bagaimana kemampuan afinitas ikatan senyawa fitokimia *Polygala* sp. terhadap protein target TNF- $\alpha$  dan interleukin-6, dan apakah berkontribusi terhadap pengembangan imunomodulator berbasis tanaman?

## 1.3 Tujuan

- 1.3.1 Menganalisis senyawa fitokimia yang terdapat dalam *Polygala* sp. yang berpotensi sebagai agen imunomodulator.
- 1.3.2 Mengeksplorasi potensi senyawa fitokimia *Polygala* sp. dalam menghambat aktivitas TNF- $\alpha$  dan interleukin-6 melalui studi *in silico molecular docking*.
- 1.3.3 Memprediksi sifat farmakokinetik senyawa fitokimia dari *Polygala* sp. dengan nilai *binding affinity* tertinggi berdasarkan kriteria *Lipinski's Rule of Five*.

## 1.4 Manfaat

Penelitian ini bermanfaat dalam eksplorasi potensi senyawa fitokimia pada tumbuhan remason (*Polygala* sp.) sebagai alternatif pengobatan

autoimun. Menggunakan pendekatan studi *in silico*, diharapkan penelitian ini dapat memberikan pemahaman terkait mekanisme penghambatan aktivitas protein target TNF- $\alpha$  dan interleukin, serta upaya pengembangan obat autoimun berbaris tanaman.