

HUBUNGAN STRUKTUR DAN AKTIVITAS ANTIOKSIDAN BEBERAPA SENYAWA RESVERATROL DAN TURUNANNYA

Oleh : Sri Atun

Jurusan Pendidikan Kimia, FMIPA, Universitas Negeri Yogyakarta

Abstrak

Dipterocarpaceae merupakan salah satu kelompok tumbuhan hutan tropis yang banyak terdapat di Indonesia. Beberapa spesies yang diteliti telah dilaporkan mengandung monomer dan oligomer resveratrol, yang dapat dibedakan atas dimer, trimer, tetramer, heksamer, heptamer, dan oktamer resveratrol. Selanjutnya sejumlah oligomer resveratrol, memperlihatkan aktivitas biologi yang sangat berguna, seperti antiinflamasi, antibakteri, antifungal, antioksidan, sitotoksik, bersifat inhibitor terhadap enzim 5 α -reduktase, hepatoproteksi, dan anti-HIV. Oligoresveratrol adalah senyawa polifenol yang umumnya bersifat sebagai antioksidan, namun aktivitas setiap jenis oligoresveratrol bervariasi bergantung pada struktur molekul dan kestabilannya. Dalam artikel ini akan dibahas hubungan struktur dan aktivitas antioksidan beberapa senyawa resveratrol dan turunannya yang telah diteliti.

Kata Kunci : Resveratrol; aktivitas sebagai antioksidan

Pendahuluan

Dipterocarpaceae merupakan salah satu kelompok tumbuhan hutan tropis yang banyak terdapat di Indonesia. Dipterocarpaceae mempunyai 16 genus dan sekitar 600 species, 9 genus di antaranya terdapat di Indonesia, yaitu *Anisoptera*, *Cotylelobium*, *Dipterocarpus*, *Dryobalanops*, *Hopea*, *Parashorea*, *Shorea*, *Upuna*, dan *Vatica*. Kesembilan genus tersebut tersebar mulai dari Aceh sampai Papua, dengan populasi terbesar terdapat di Kalimantan (Heyne, 1987; Soerianegara & Lemmens, 1994). Dari sejumlah 40 species tumbuhan Dipterocarpaceae yang telah diselidiki, sebanyak 32 species diantaranya telah dilaporkan mengandung monomer dan oligomer resveratrol, yang dapat dibedakan atas dimer, trimer, tetramer, heksamer, heptamer, dan oktamer resveratrol (Dai *et al.*, 1998; Jang *et al.*, 1997; Seo *et al.*, 1999; Sotheeswaran & Pasupathy, 1993; Tanaka *et al.*, 2000 a,b,c).

Fungsi biologis dari oligomer resveratrol belum banyak diungkapkan, namun hasil penelitian memperlihatkan adanya aktivitas biologi yang berguna dari beberapa senyawa tersebut, seperti antiinflamasi, antibakteri, sitotoksik, bersifat kemopreventif, hepatoprotektif, antikanker, dan anti-HIV (Dai *et al.*, 1998; Jang *et al.*, 1997; Seo *et al.*, 1999). Oligoresveratrol adalah senyawa polifenol, yang umumnya bersifat sebagai antioksidan, namun aktivitas masing-masing jenis oligoresveratrol bervariasi tergantung struktur molekul dan kestabilannya. Hasil penelitian yang telah dilaporkan oleh beberapa peneliti menunjukkan adanya perbedaan aktivitas antioksidan tergantung kerangka struktur molekulnya, adanya ikatan rangkap olefenik, dan jumlah unit resveratrol.

Peran antioksidan dalam kehidupan

Penyakit degeneratif umumnya terjadi akibat kerusakan sel, jaringan lemak, protein, sistem kekebalan, dan DNA yang disebabkan oleh berbagai faktor baik terjadi secara alami, terkena radiasi, atau oleh zat-zat kimia yang bersifat karsinogenik. Ada berbagai macam teori yang dapat menjelaskan penyebab penyakit degeneratif. Salah satu teori yang dianggap cukup signifikan adalah teori reaksi radikal bebas. Menurut teori ini penyebab penyakit degeneratif adalah akibat timbulnya radikal hidroksil dalam mekanisme biokimia yang terjadi di dalam tubuh.

Radikal bebas (*free radical*) adalah suatu atom atau molekul yang mempunyai elektron tidak berpasangan. Secara teoritis radikal bebas dapat terbentuk bila terjadi pemisahan ikatan kovalen. Radikal bebas dianggap berbahaya karena menjadi sangat reaktif dalam upaya mendapatkan pasangan elektronnya, dapat pula terbentuk radikal bebas baru dari atom atau molekul yang elektronnya terambil untuk berpasangan dengan radikal bebas sebelumnya. Oleh karena sifatnya yang sangat reaktif dan gerakannya yang tidak beraturan, maka apabila terjadi di dalam tubuh makhluk hidup akan menimbulkan kerusakan di berbagai bagian sel (Muhilal, 1991; Auroma, 1994). Kerusakan yang dapat ditimbulkan oleh serangan radikal bebas antara lain kerusakan membran sel, protein, DNA, dan lipid. Kerusakan tersebut dapat menyebabkan timbulnya berbagai macam penyakit degeneratif seperti katarak, kanker, atherosklerosis, dan proses ketuaan (Muhilal, 1991).

Salah satu cara pencegahan pembentukan radikal bebas adalah dengan menggunakan zat gizi yang dapat berperan sebagai antioksidan seperti vitamin E, karoten, vitamin C, maupun obat-obatan lain yang mampu menangkap radikal tersebut. Senyawa-senyawa bioaktif yang dapat digunakan sebagai antioksidan adalah senyawa golongan fenol seperti flavonoid, oligoresveratrol, maupun asam fenolat. Penelitian yang dilakukan oleh Kim (2002) menunjukkan bahwa resveratrol dan tran ϵ -viniferin menunjukkan sifat antioksidan yang jauh lebih tinggi dibanding BHT dan vitamin E. Peran antioksidan dalam tubuh adalah mengurangi radikal bebas, seperti species oksigen reaktif yang dapat terbentuk dalam proses metabolisme di dalam organisme. Antioksidan juga dapat berfungsi melindungi lipoprotein densitas rendah (*low density lipoprotein*) dari reaksi oksidasi sehingga dapat mencegah terjadinya arteriosklerosis.

Hasil penelitian menunjukkan bahwa beta karoten mampu mengurangi resiko kanker paru-paru merupakan ide awal perhatian terhadap keterkaitan antioksidan dalam menghambat penyakit ini. Mekanisme aktivitas antitumor atau kanker dengan senyawa kimia dapat melalui 3 cara yaitu: (1) menghambat bioaktivasi karsinogenesis, (2) menutup jalur pembentukan sel ganas (*blocking agent*) oleh antioksidan serta menekan dan (3) memanipulasi hormon (Widjaya, 2003). Jadi aktivitas antioksidan, selain dapat mencegah autooksidasi yang menghasilkan radikal bebas, juga dapat menekan proliferasi (perbanyak) sel kanker.

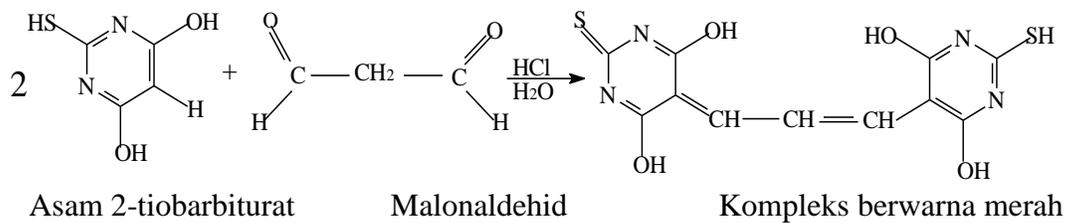
Uji Aktivitas sebagai Antioksidan

Pengujian terhadap aktivitas antioksidan dapat dilakukan dengan beberapa metode baik secara, *in vitro* dan *in vivo*. Uji aktivitas antioksidan secara *in vitro* dapat dilakukan dengan metode penangkap radikal hidroksil atau anti degradasi deoksiribosa yang telah dilakukan oleh beberapa peneliti (Sri Atun, 2005; Kim, 2002). Uji aktivitas penangkap radikal hidroksil secara *in vitro* menggunakan metode Fenton sebagai penghasil radikal

hidroksil. Reaksi pembentukan radikal hidroksil dapat terjadi menurut persamaan sebagai berikut:



Radikal hidroksil selanjutnya akan bereaksi dengan 2-deoksiribosa membentuk malonaldehid. Adanya sampel atau ekstrak yang mengandung senyawa yang dapat menangkap radikal hidroksil akan mengurangi kerusakan 2-deoksiribosa. Adanya malonaldehid dapat diidentifikasi dengan asam tiobarbiturat (TBA) yang akan membentuk kompleks berwarna merah, sehingga dapat ditetapkan secara spektrofotometri. Reaksi yang terjadi antara malonaldehid dengan TBA adalah sebagai berikut



Uji aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil dilakukan dengan metode Fenton (Halliwell, 1987) dilakukan dengan cara sebagai berikut : dalam tabung reaksi dimasukkan larutan deoksiribosa; larutan sampel; asam askorbat; hidrogen peroksida dan larutan buffer fosfat pH 7,4 kemudian dihomogenkan. Reaksi dimulai dengan penambahan larutan besi (II) sulfat. Campuran tersebut diinkubasi selama 30 menit pada suhu 37 °C. Hal yang sama juga dilakukan pada blanko yang mengandung reagen yang sama tetapi tidak mengandung senyawa yang dianalisis. Reaksi dihentikan dengan penambahan larutan asam tiobarbiturat. Kemudian dipanaskan selama 15 menit pada suhu 80 °C. Warna merah dari larutan yang terbentuk diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum 532 nm. Kemampuan menangkap radikal hidroksil dihitung sebagai persentase berkurangnya serapan larutan yang mengandung senyawa bioaktif yang menangkap radikal hidroksil dibandingkan dengan larutan blanko, dengan rumus perhitungan sebagai berikut :

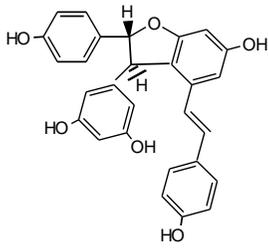
$$\% \text{ penangkap radikal hidroksil} = \frac{A_{tp} - A_p}{A_{tp}} \times 100 \%$$

A_{tp} = serapan tanpa sampel

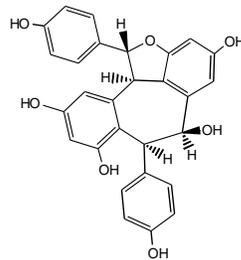
A_p = serapan dengan sampel

Hubungan struktur dan aktivitas antioksidan beberapa senyawa resveratrol dan turunannya

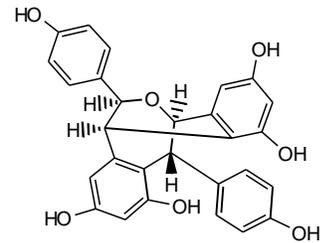
Uji aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil yang telah dilakukan oleh Sri Atun (2005; 2006) pada beberapa senyawa oligoresveratrol yang meliputi dimer resveratrol yaitu ϵ -viniferin (1), balanokarpol (2), dan heimiol A (3), trimer resveratrol meliputi vatikanol G (4) dan α -viniferin (5) sedangkan tetramer resveratrol meliputi vatikanol B (6) dan Hopeafenol (7). Dengan mengetahui aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil tersebut maka dapat diketahui potensi senyawa-senyawa yang ditemukan sebagai antioksidan.



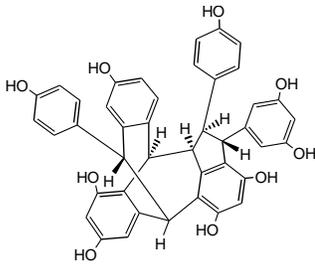
ϵ -Viniferin (1)



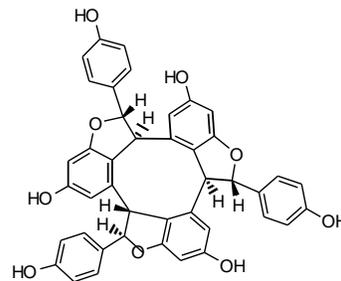
Balanokarpol (2)



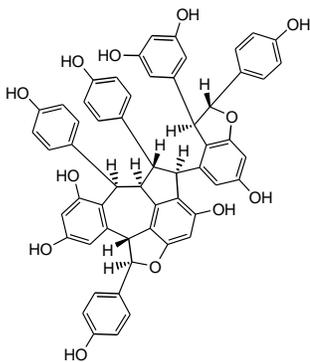
Heimiol (3)



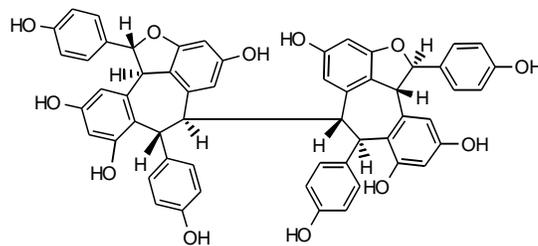
Vatikanol G (4)



α -Viniferin (5)



Vatikanol B (6)



Hopeafenol (7)

Uji aktivitas sebagai penangkap radikal hidroksil dari masing-masing senyawa oligoresveratrol tersebut dilakukan pada variasi konsentrasi 0,5-3,0 μ M dengan tiga kali

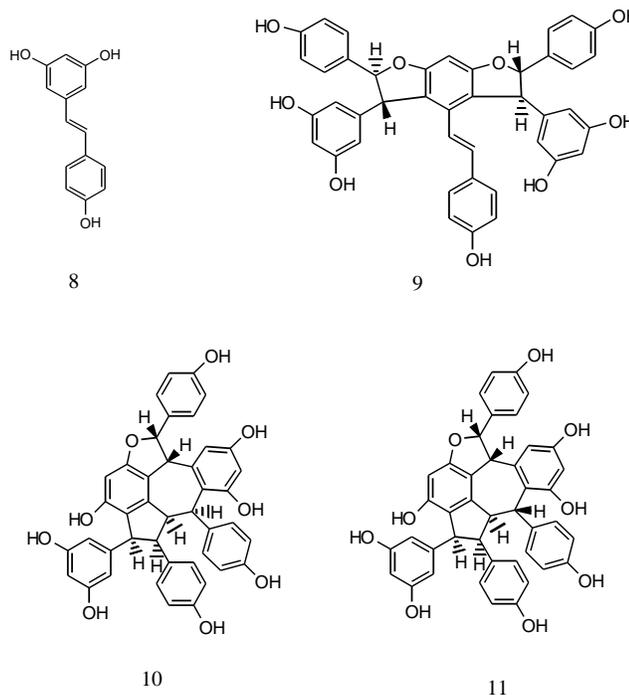
pengukuran (triplo). Sebagai kontrol positif digunakan vitamin C (antioksidan alami) dan BHT (*Butylated Hydroxy Toluena*, antioksidan sintetik). Dari data prosentase aktivitas pada variasi konsentrasi selanjutnya digunakan untuk menentukan harga IC_{50} (konsentrasi sampel yang memiliki aktivitas 50%) dari masing-masing sampel menggunakan persamaan regresi linier. Hasil analisis harga IC_{50} masing-masing senyawa oligoresveratrol terdapat pada tabel 1.

Tabel 1. Aktivitas beberapa senyawa oligoresveratrol sebagai penangkap radikal hidroksil

| Sampel | IC_{50} (μM) | Keterangan |
|--|-----------------------|--------------|
| ϵ -Viniferin (1) | 1,488 | aktif |
| Balanokarpol (2) | 3,83 | aktif |
| Heimiol A (3) | 15,44 | Kurang aktif |
| Vatikanol G (4) | 2,01 | aktif |
| α -Viniferin (5) | 2,032 | aktif |
| Vatikanol B (6) | 4,71 | aktif |
| Hopeafenol (7) | 1,395 | aktif |
| Vitamin C | 0,47 | Sangat aktif |
| <i>Butylated Hydroxy Toluene</i> (BHT) | 6,03 | Kurang aktif |

Keterangan : $IC_{50} < 1 \mu M$: sangat aktif; 1 – 5 μM : aktif; lebih dari 5 μM : kurang aktif (Kim *et al.* 2002).

Hasil penelitian yang dilakukan oleh Kim *et al.* (2002) terhadap beberapa senyawa resveratrol dan turunannya, seperti resveratrol (8), ϵ -viniferin (1), gnetin H (9), sufruticosol A (10) dan sufruticosol B (11) menunjukkan aktivitas antioksidan seperti terdapat pada tabel 2.



Tabel 2. Aktivitas beberapa senyawa resveratrol dan turunannya
(Kim *et al.*, 2002)

| Sampel | IC ₅₀ (μM) | Keterangan |
|---------------------|-----------------------|--------------|
| Resveratrol (8) | 7,35 | Kurang aktif |
| ε-Viniferin (1) | 0,17 | Sangat aktif |
| Gnetin H (9) | 0,20 | Sangat aktif |
| Sufruticosol A (10) | 6,16 | Kurang aktif |
| Sufruticosol B (11) | 6,71 | Kurang aktif |

Berdasarkan data harga IC₅₀ menunjukkan bahwa ε-viniferin (1), balanokarpol (2), vatikanol G (4), α-viniferin (5) vatikanol B (6) dan hopeafenol (7) bersifat aktif sebagai penangkap radikal hidroksil, dengan harga IC₅₀ berturut-turut yakni 1,488; 3,83 2,01; 2,032; 4,71; dan 1,39 μM . Ditinjau dari harga IC₅₀ tersebut menunjukkan bahwa ε-viniferin (1) dan hopeafenol (7) menunjukkan harga yang jauh lebih rendah dari senyawa yang lainnya, artinya aktivitasnya lebih tinggi. Demikian juga hasil penelitian yang dilakukan oleh Kim, *et al* (2002) yang menunjukkan bahwa trimer resveratrol seperti suffruticosol A (10) dan B (11) memiliki aktivitas yang lebih rendah dibanding dengan ε-viniferin (1), sedangkan gnetin H (9) yang juga merupakan trimer resveratrol dan masih memiliki ikatan rangkap pada salah satu unit resveratrolnya memiliki aktivitas yang sebanding dengan ε-viniferin (1). Ditinjau dari struktur molekulnya, α-viniferin (5), suffruticosol A (10) dan B (11) memiliki struktur dengan kesimetrian yang tinggi, sehingga strukturnya lebih kompak dan relatif lebih stabil. Sedangkan ε-viniferin (1) dan gnetin H (12) disamping strukturnya kurang kompak, juga masih memiliki ikatan rangkap, yang dapat meningkatkan aktivitasnya sebagai penangkap radikal hidroksil. Dengan demikian faktor yang menentukan aktivitas suatu senyawa oligoresveratrol sebagai penangkap radikal hidroksil adalah jumlah unit resveratrol (gugus hidroksil bebas), ikatan rangkap, dan tingkat kesimetrian struktur, namun hal ini masih harus dibuktikan dengan menggunakan senyawa oligoresveratrol lainnya yang lebih bervariasi.

Kesimpulan

Dari uraian di atas dapat diketahui adanya hubungan antara struktur dengan aktivitas antioksidan, faktor yang menentukan aktivitas suatu senyawa oligoresveratrol sebagai penangkap radikal hidroksil adalah jumlah unit resveratrol (gugus fenol), ikatan rangkap, dan tingkat kesimetrian struktur, namun hal ini masih harus dibuktikan dengan menggunakan senyawa oligoresveratrol lainnya yang lebih bervariasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Aruoma O.I. (1994). Free radicals and antioxidant strategies in sports. *J Nutr Biochem* 5: 370-381.
- Dai, J.R., Hallock Y.F., Cardellina J.H., Boyd M.R. (1998). HIV-Inhibitory and cytotoxic oligostilbenoids isolated from the leaves of *Hopea malibato*. *J Nad Prod* 61: 351-353.

- Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Aruoma O.I. (1987). The deoxyribose method: a simple test tube assay for determination of rate constants for reaction of hydroxyl radicals. *Anal Biochem.* 165: 215-219.
- Heyne K. (1987). *Tumbuhan berguna Indonesia* jilid III. Jakarta: Badan Litbang Kehutanan.
- Jang M., Lining Cai, Udeani G.O., Slowing K.V., Thomas C. F., Beecher C.W.W., Fong H.S., Farnsworth N.R., Kinghorn A. D., Mehta R.G., Moon R.C., Pezzuto J.M.. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from *Grapes*. *Science* 275: 218- 220.
- Kim H. J, Eun J.C, sung H. C., shin K. C., Heu D. P., Sang W. C. (2002). Antioxidative activity of resveratrol and its derivatives isolated from seed of *Paeonia lactiflora*. *Biosci Biotechnol Biochem* 66: 1990-1993.
- Muhilal. 1991. Teori radikal bebas dalam gizi dan kedokteran *Cermin Dunia Kedokteran* . 73: 9-11.
- Seo E.K., Chai H., Constant H.L., Santisuk V.R., Vichai R., Christopher W.W., Farnsworth N.R , Cordell G.A., Pezzuto J.M., Kinghorn A.D. (1999). Resveratrol tetramer from *Vatica diospyroides*. *J Org Chem* 64: 6976-6983.
- Soerianegara I., Lemmens R.H.M.J. (1994). *Plant resources of South East Asia, 5 (1), timber trees : major commercial timbers*. Prosea: Bogor, Indonesia.
- Sotheeswaran S., Pasupathy V. 1993. Distribution of resveratrol oligomers in plants. *Phytochemistry* 32: 1083-1092.
- Sri Atun (2005), Uji aktivitas dimer, trimer, dan tetramer resveratrol hasil isolasi dari tumbuhan meranti (Dipterocarpaceae) Indonesia sebagai penangkap radikal hidroksil, Laporan Penelitian, FMIPA, Universitas Negeri Yogyakarta.
- Sri Atun, Nurfina, Retno A., Niwa M., (2006), Balanocarpol and Ampelopsin H, Two oligoresveratrol from stem bark of *Hopea odorata* (Dipterocarpaceae), *Indo. J. Chem*, 6 (3), 307-311
- Tanaka T., Ito T., Ido Y., Son T.K., Nakaya K., Linuma M. , Ohyama M., Chelladurai V., (2000^a) . Stilbenoids in the stem bark of *Hopea parviflora*. *Phytochemistry* 53: 1015 –1019.
- Tanaka T., Ito T., Nakaya K., Linuma M., Riswan S. (2000^b) . Oligostilbenoids in the stem bark of *Vatica rassak*. *Phytochemistry*. 54: 63-69.
- Tanaka T., Ito T., Nakaya K., Iinuma M., Takashi Y., Naganawa H., Matsura N., Ubukata M. (2000^c). Vatikanol D, a novel resveratrol hexamer isolated from *Vatica rassak*, *Tetrahedron Letters*. 41: 7929 – 7932.

