

SENYAWA BARU TURUNAN N,O-KARBOKSIMETIL KITIN SEBAGAI ANTIOKSIDAN SANGAT KUAT BERDASARKAN HASIL ANALISIS HUBUNGAN KUANTITATIF STRUKTUR-AKTIVITAS

Uripto Trisno Santoso^{1,*}, Taufiqur Rohman¹, Noor Hidayah², Diah Lisa Setiani², Ismira Dwi Savitri², Nafisah², Emaratu Risqa²

¹Laboratorium Kimia Komputasi, Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Jl. Jend. Ahmad Yani km 36, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, INDONESIA

²Program Studi Kimia, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Lambung Mangkurat, Jl. Jend. Ahmad Yani km 36, Banjarbaru, Kalimantan Selatan, INDONESIA

*Penulis korespondensi: utsantoso@ulm.ac.id

Abstrak. Walaupun tubuh manusia secara alami memiliki sistem antioksidan untuk menangkal radikal bebas secara berkelanjutan tetapi jika jumlah radikal bebas dalam tubuh berlebih maka dibutuhkan antioksidan tambahan yang diperoleh dari asupan bahan makanan. Senyawa turunan kitosan yang memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat hingga saat ini belum pernah dilaporkan. Salah satu cara untuk menemukan turunan atau derivat suatu senyawa yang beraktivitas lebih tinggi adalah dengan metode analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) yang didasarkan pada perbedaan aktivitas empiris antara serangkaian senyawa yang berkorelasi dengan perbedaan struktur molekul kimia secara kuantitatif. Hasil analisis hubungan kuantitatif struktur-aktivitas (HKSA) antioksidan senyawa turunan N,O-karboksimetil kitosan menunjukkan bahwa deskriptor molekular yang berpengaruh secara signifikan terhadap aktivitas antioksidan kelompok senyawa ini adalah polar surface area (PSA). Kitin sebagai bahan induk kitosan pada dasarnya memiliki struktur dasar yang mirip dengan kitosan. Penggunaan kitin atau turunannya sebagai alternatif pengganti antioksidan berbahan dasar kitosan akan menarik ditinjau dari aspek teknis maupun ekonomis. Artikel ini melaporkan struktur senyawa baru turunan N,O-karboksimetil kitin yang memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat yang telah didesain menggunakan model HKSA tersebut.

Kata kunci: kitin, kitosan, struktur, aktivitas, antioksidan

1. PENDAHULUAN

Salah satu sifat fungsional kitosan yang menarik untuk dikembangkan adalah sifatnya sebagai antioksidan. Penggunaan kitosan sebagai antioksidan relatif aman karena selain bersifat tidak toksik, biodegradable juga biocompatible. Lin & Chou (2004) membuktikan bahwa kitosan mampu mengurangi aktivitas radikal bebas yang dapat memacu reaksi oksidasi. Radikal bebas merupakan spesies yang relatif tidak stabil, memiliki elektron yang tidak berpasangan di orbital luarnya sehingga bersifat reaktif dalam mencari pasangan elektron (Kothari *et al.*, 2010). Tubuh manusia secara alami memiliki sistem antioksidan untuk menangkal radikal bebas, namun jika jumlah radikal bebas dalam tubuh berlebih maka dibutuhkan antioksidan tambahan yang diperoleh dari asupan bahan makanan (Erguder *et al.*, 2007).

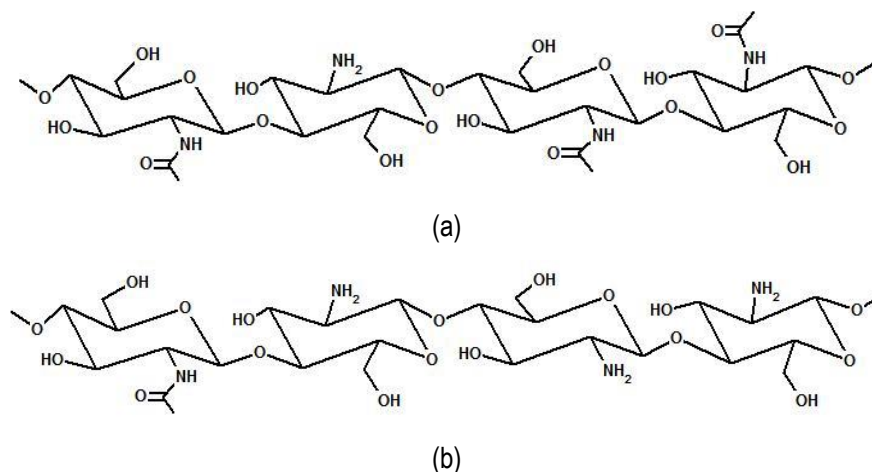
Kajian uji potensi aplikasi kitosan dan senyawa turunannya sebagai antioksidan telah banyak dikaji (Ngo & Kim, 2014). Penggunaan kitosan sebagai antioksidan relatif aman karena selain bersifat tidak toksik, biodegradable juga biocompatible. Lin & Chou (2004), membuktikan bahwa kitosan mampu mengurangi aktivitas radikal bebas yang dapat memacu reaksi oksidasi. Radikal bebas merupakan spesies yang relatif tidak stabil, memiliki elektron yang tidak berpasangan di orbital luarnya sehingga bersifat reaktif dalam mencari pasangan elektron (Kothari *et al.*, 2010). Tubuh manusia secara alami memiliki sistem antioksidan untuk menangkal radikal bebas secara berkelanjutan, namun jika jumlah radikal bebas dalam tubuh berlebih maka dibutuhkan antioksidan tambahan yang diperoleh dari asupan bahan makanan (Erguder *et al.*, 2007).

Hasil kajian literatur secara intensif (Sun *et al.*, 2003; Sun *et al.*, 2008; Lee *et al.*, 2014; Wei *et al.*, 2017; Kurniasih *et al.*, 2018; Luan *et al.*, 2018; Jing *et al.*, 2019; Chaiwong *et al.*, 2020) menunjukkan bahwa derivatisasi struktur kitosan umumnya dapat meningkatkan aktivitas antioksidan kitosan tetapi semua produk turunan kitosan tersebut masih tergolong beraktivitas antioksidan lemah, sedang atau kuat. Suatu senyawa dapat dikatakan sebagai antioksidan sangat kuat jika nilai IC₅₀ kurang dari 50 ppm, kuat jika IC₅₀ bernilai 50-100 ppm, sedang jika bernilai 100-150 ppm, dan lemah jika nilai IC₅₀ bernilai 151-200 ppm (Zuhra *et al.*, 2008).



Dengan demikian, senyawa turunan kitosan yang memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat belum pernah dilaporkan.

Pada penelitian sebelumnya (Santoso & Rohman, 2020) telah dilakukan kajian HKSA (Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas) senyawa turunan karboksimetil kitosan sebagai antioksidan. Dari hasil penelitian ini telah diperoleh model HKSA yang secara statistika terbukti valid dan berdasarkan model ini telah dapat direkomendasikan dua model senyawa turunan kitosan yang diprediksi akan memiliki aktivitas antioksidan yang sangat kuat.



Gambar 1 Struktur dasar kitin (a) dan kitosan (b).

Kitin sebagai bahan induk kitosan pada dasarnya memiliki struktur dasar yang mirip dengan kitosan (Gambar 1). Kitosan umumnya diperoleh dengan melakukan proses deasetilasi kitin menggunakan larutan NaOH dengan konsentrasi yang relatif tinggi, memerlukan perlakuan termal (pemanasan pada suhu 90-130 °C) dalam waktu yang cukup lama (60-120 menit). Berdasarkan hal ini maka penggunaan kitin atau turunannya sebagai alternatif pengganti antioksidan berbahan dasar kitosan akan lebih menarik ditinjau dari aspek teknis maupun ekonomis. Artikel ini melaporkan struktur senyawa baru turunan *N,O*-karboksimetil kitin yang memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat yang telah didesain menggunakan model HKSA tersebut.

2. METODE

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah komputer personal dengan prosesor AMD Ryzen 7 3700x 8-Core Processor @ 3.60GHz, Logical Processor 16, memori DDR4 SDRAM 16 GB, penyimpanan SSD ADATA SX8200PNP 512 GB with RAID support, GPU Nvidia GeForce GTX 1650 super, dan sistem operasi windows 64-bit. Perangkat lunak yang digunakan untuk pemodelan dan perhitungan parameter molekul adalah HyperChem 8.0.8 ® dan Chem3D versi 19.0.0.22. Bahan-bahan yang digunakan untuk penelitian ini adalah data aktivitas antioksidan kitosan berupa nilai IC_{50} aktivitas antioksidan terhadap DPPH yang diperoleh dari peneliti terdahulu.

Berdasarkan model HKSA senyawa turunan karboksimetil kitosan sebagai antioksidan dari penelitian terdahulu (Santoso & Rohman, 2020) maka dapat dilakukan desain senyawa kitin dan turunannya untuk dilakukan estimasi aktivitas antioksidannya. Senyawa turunan kitin digambar dalam bentuk 2D kemudian diubah dalam bentuk 3D dan dioptimasi menggunakan metode semiempirik MNDO untuk mendapatkan struktur paling stabil. Kajian optimasi geometri molekul dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak HyperChem 8.0.10®. Deskriptor yang digunakan dalam penelitian ini adalah *polar surface area* (PSA) sesuai dengan model HKSA yang telah dilaporkan oleh Santoso & Rohman (2020).

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

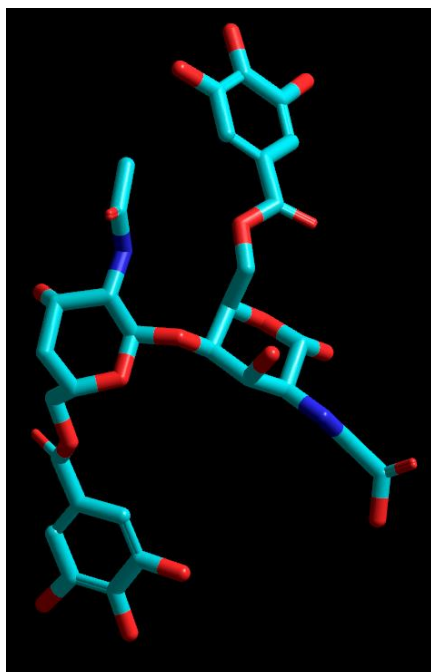
3.1 Judul dan Subjudul

Model HKSA senyawa turunan karboksimetil kitosan sebagai antioksidan dari penelitian terdahulu (Santoso & Rohman, 2020) yang digunakan untuk mendesain senyawa turunan kitin yang memiliki aktivitas antioksidan sangat kuat dituliskan dalam bentuk persamaan (1).

$$\log\left(\frac{1}{\alpha}\right) = -4,3802 + 0,0169 \times PSA \quad (1)$$

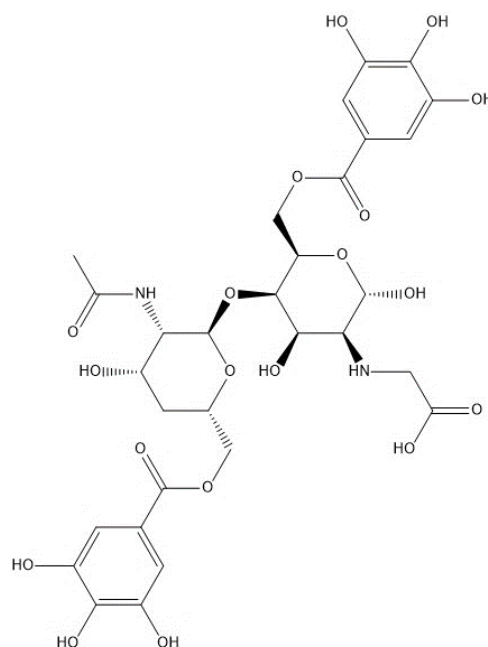
Hasil uji validitas menggunakan metode LOO (*leave one out*) menunjukkan bahwa model ini memiliki nilai Q^2 sebesar 0,698. Karena nilai Q^2 model ini $> 0,5$ maka dapat dinyatakan bahwa model HKSA tersebut valid dan dapat digunakan sebagai prediktor yang baik.

Berdasarkan hasil prediksi menggunakan model HKSA berbasis senyawa *N,O*-karboksimetil kitosan telah diperoleh senyawa baru turunan karboksimetil kitin teraktivasi asam galat (Gambar 2). Struktur produk kitin ini merupakan karboksimetil kitin dengan derajat deasetilasi (DD) 50% yang mengandung gugus amina dan gugus asetamida dengan perbandingan 1:1 tetapi gugus amina bebasnya telah ditambahkan satu gugus karboksimetil.



A

$IC_{50} = 42,20 \text{ ppm}$

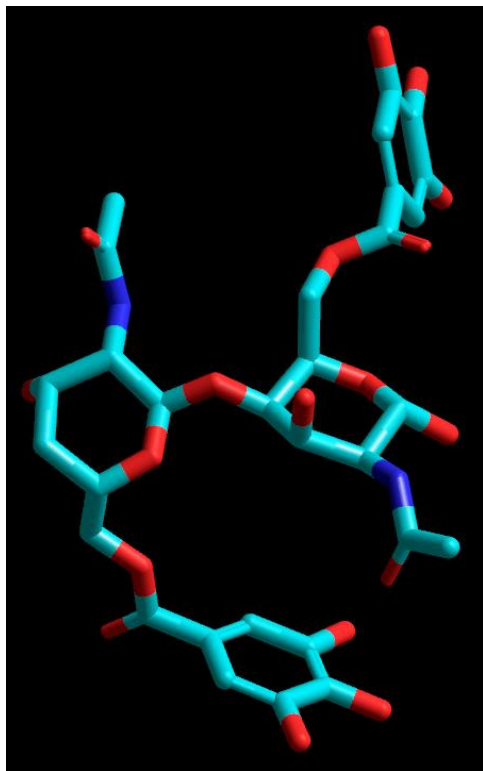


B

Gambar 2. Struktur karboksimetil kitin teraktivasi asam galat dalam bentuk 3-D (A) dan 2-D (B). Kitin mengandung satu gugus karboksimetil yang terikat pada atom N gugus amina kitin sedangkan asam karboksilat terikat pada atom O gugus hidroksil dengan ikatan ester. Pada struktur 3D, warna merah menunjukkan atom oksigen, sian karbon dan biru nitrogen. Atom hidrogen tidak ditampilkan untuk menyederhanakan visualisasi.

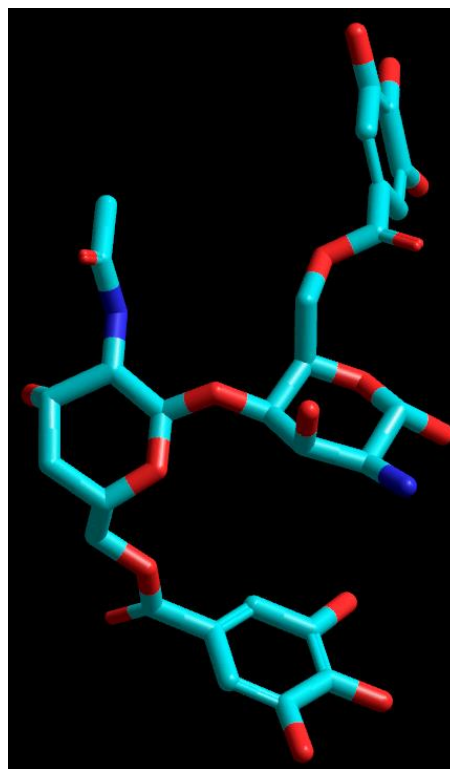
Berdasarkan persamaan (1), karboksimetil kitin teraktivasi asam galat tersebut (Gambar 2) memiliki nilai aktivitas antioksidan $IC_{50} = 42,20 \text{ ppm}$. Untuk struktur turunan kitin yang tidak mengandung gugus karboksimetil memiliki dengan DD 0% maupun 50% keduanya nilai aktivitas antioksidan prediksi $IC_{50} > 50 \text{ ppm}$. Kitin tanpa

gugus karboksimetil teraktivasi asam galat untuk DD 0% dan DD 50% masing-masing nilai aktivitas antioksidan prediksi IC₅₀ sebesar 92,68 ppm dan 104,47 ppm (Gambar 3). Ini menunjukkan bahwa adanya gugus karboksimetil sangat berpengaruh terhadap aktivitas antioksidan kitin teraktivasi asam galat.



A

IC₅₀ = 92,68 ppm



B

IC₅₀ = 104,47 ppm

Gambar 3. Struktur kitin teraktivasi asam galat dimana kitin tidak mengandung satu gugus karboksimetil dengan tingkat derajat deasetilasi (DD) 0% (A) dan 50% (B). Kitin dengan DD 0% merupakan kitin yang mengandung gugus asetil tanpa gugus amina sedangkan kitin dengan DD 50% merupakan kitin yang mengandung gugus asetil dan gugus amina dalam jumlah yang ekuivalen. Pada struktur 3D, warna merah menunjukkan atom oksigen, sian karbon dan biru nitrogen. Atom hidrogen tidak ditampilkan untuk menyederhanakan visualisasi.

Sesuai dengan model HKSA persamaan (1) yang digunakan pada penelitian ini bahwa parameter struktural yang berpengaruh pada aktivitas antioksidan turunan karboksimetil kitosan adalah PSA (*polar surface area*) atau luas permukaan polar molekul. Penambahan gugus karboksimetil pada kitosan akan meningkatkan luas permukaan polar molekul. Sebagaimana diketahui bahwa semakin polar suatu senyawa semakin mudah senyawa itu larut dalam air (*prinsip like dissolve like*). Fakta menunjukkan bahwa karboksimetil kitosan mudah larut dalam air sedangkan kitin dan kitosan tidak larut dalam medium air. Berdasarkan Gambar 2 dan Gambar 3 dapat dilihat bahwa selain faktor keberadaan asam galat, faktor keberadaan gugus karboksimetil juga perlu dipertimbangkan dalam upaya meningkatkan aktivitas antioksidan kitosan ataupun kitin.

4. SIMPULAN

Berdasarkan model HKSA karboksimetil kitosan sebagai antioksidan telah dapat diprediksi struktur karboksimetil kitin teraktivasi asam galat yang berpotensi untuk dijadikan sebagai antioksidan sangat kuat ($IC_{50} < 50$ ppm). Hasil penelitian ini juga menunjukkan bahwa selain faktor keberadaan asam galat, faktor keberadaan gugus karboksimetil juga perlu dipertimbangkan dalam upaya meningkatkan aktivitas antioksidan kitin.

5. UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Universitas Lambung Mangkurat yang telah mendanai penelitian ini melalui Program Dosen Wajib Meneliti ULM DIPA Universitas Lambung Mangkurat Tahun Anggaran 2021 nomor: SP DIPA-023.17.2.6777518/2021 tanggal 23 November 2020 Sesuai dengan SK Rektor Universitas Lambung Mangkurat nomor: 697/UN8/PG/2021 tanggal 22 Maret 2021.

6. DAFTAR PUSTAKA

- Chaiwong, N., Leelapornpisid, P., Jantanasakulwong, K., Rachtanapun, P., Seesuriyachan, P., Sakdatorn, V., Leksawadi, N., & Phimolsiripol, Y. (2020). Antioxidant and Moisturizing Properties of Carboxymethyl Chitosan with Different Molecular Weights, *Polymers*, 12, 1445.
- Erguder, B., Avci, A., Devrim, E., & Durak, I. (2007). Effects Of Cooking Techniques On Antioxidant Enzyme Activities Of Some Fruits And Vegetables. *Turkish Journal Medical Science* 37 (3), 151-156.
- Jing, Y., Diao, Y., & Yu, X. (2019). Free Radical-Mediated Conjugation Of Chitosan With Tannic Acid: Characterization And Antioxidant Capacity, *Reactive and Functional Polymers*, 135, 16–22.
- Kothari, S., Thompson, A., Agarwal, A., & Plessis, S.S. (2010). Free Radicals: Their Beneficial and Detrimental Effects on Sperm Function. *Indian Journal of Experimental Biology* 48.
- Kurniasih, M., Purwatia, P., Dewib, R.S., & Fatimaha, S. (2018). Uji Aktivitas Antioksidan N-Metil Kitosan Berkelarutan Tinggi, *Alchemy: Jurnal Penelitian Kimia*, Vol. 14(1), 107-118.
- Lee, D.S., Woo, J.Y., Ahn, C.B., & Je, J.Y. (2014). Chitosan–hydroxycinnamic acid conjugates: Preparation, antioxidant and antimicrobial activity, *Food Chemistry*, 148, 97–104.
- Lin, H., & Chou, C. (2004). Antioxidative Activities of Water-Soluble Disaccharide Chitosan Derivatives. *Food Research International* 37, 883–889.
- Luan, F., Wei, L., Zhang, J., Tan, W., Chen, Y., Dong, F., Li, Q., & Guo, Z. (2018), Preparation and Characterization of Quaternized Chitosan Derivatives and Assessment of Their Antioxidant Activity, *Molecules*, 23(516): 1-13.
- Ngo, D.H., & Kim, S.K. (2014) Antioxidant Effects of Chitin, Chitosan, and Their Derivatives, CHAPTER TWO, *Advances in Food and Nutrition Research*, Volume 73.
- Santoso, U.T., Rohman, T., Maulida, H., & Santoso, B.B.A. (2021). Pemodelan Hubungan Kuantitatif Struktur-Aktivitas Antioksidan N,O-Karboksimetil Kitosan, Prosiding Seminar Nasional Lahan Basah, Lembaga penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin 23-24 November 2020.
- Sun, T., Xie, W., & Xu, P. (2003). Antioxidant Activity of Graft Chitosan Derivatives, *Macromol. Biosci.*, 3, 320–323.
- Sun, T., Yao, Q., Zhou, D., & Mao, F. (2008). Antioxidant activity of N-carboxymethyl chitosan oligosaccharides, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 18, 5774-5776.
- Wei, L., Li, Q., Tan, W., Dong, F., Luan, F., & Guo, Z. (2017). Synthesis, Characterization, and the Antioxidant Activity of Double Quaternized Chitosan Derivatives, *Molecules*, 22(501): 1-11.
- Zuhra, C. F., Tarigan, J. B., & Sihotang, H. (2008). Aktivitas Antioksidan Senyawa Flavonoid dari Daun Katuk (*Sauropus androgynus* (L) Merr.), *Jurnal Biologi Sumatera* 3 (1), 7-10.