

## Peran Senyawa Polifenol dalam Mekanisme Antioksidan: Tinjauan dari Aspek Kimia Medisinal

Saeful Amin<sup>1</sup>, Zifa Assafa<sup>2</sup>

<sup>1,2</sup>) Program Studi Farmasi, Universitas Bakti Tunas Husada  
zifaassafa08@gmail.com

### Abstrak

Senyawa polifenol merupakan kelompok senyawa bioaktif yang tersebar luas dalam tanaman dan dikenal memiliki potensi sebagai antioksidan alami. Peranannya dalam menetralkan radikal bebas serta mencegah kerusakan oksidatif pada biomolekul menjadikannya subjek penting dalam penelitian farmasi dan kimia medisinal. Aktivitas antioksidan polifenol berkaitan erat dengan struktur kimianya, terutama keberadaan gugus hidroksil dan sistem konjugasi yang memungkinkan donasi elektron atau atom hidrogen. Selain itu, kemampuan polifenol untuk mengkhelasi ion logam transisi serta memodulasi jalur pensinyalan seluler menambah kompleksitas mekanisme kerjanya. Namun, keterbatasan dalam bioavailabilitas dan stabilitas biologis menjadi tantangan utama dalam aplikasinya secara klinis. Tinjauan ini membahas secara komprehensif struktur, mekanisme aksi, serta pendekatan kimia medisinal untuk mengoptimalkan aktivitas antioksidan polifenol. Pendekatan ini meliputi modifikasi struktur, penggunaan sistem penghantaran cerdas, dan analisis hubungan struktur-aktivitas guna meningkatkan efektivitas serta ketersediaan biologis senyawa polifenol sebagai agen terapeutik.

**Kata Kunci:** Polifenol; antioksidan; kimia medisinal; stres oksidatif; struktur-aktivitas (SAR); bioavailabilitas; radikal bebas

### Abstract

*Polyphenolic compounds are a group of bioactive molecules widely found in plants and are known for their potential as natural antioxidants. Their role in neutralizing free radicals and preventing oxidative damage to biomolecules makes them a key focus in pharmaceutical and medicinal chemistry research. The antioxidant activity of polyphenols is closely related to their chemical structure, particularly the presence of hydroxyl groups and conjugated systems that enable electron or hydrogen atom donation. Additionally, their ability to chelate transition metal ions and modulate cellular signaling pathways adds complexity to their mechanisms of action. However, limitations in bioavailability and biological stability remain major challenges in their clinical application. This review comprehensively discusses the structure, mechanisms of action, and medicinal chemistry approaches to optimize the antioxidant activity of polyphenols. These approaches include structural modification, smart delivery systems, and structure-activity relationship (SAR) analysis to enhance the efficacy and bioavailability of polyphenols as therapeutic agents.*

**Keywords:** Polyphenols; antioxidants; medicinal chemistry; oxidative stress, structure-activity relationship (SAR), bioavailability, free radicals

### PENDAHULUAN

Stres oksidatif adalah kondisi patologis yang terjadi akibat ketidakseimbangan antara produksi spesies oksigen reaktif (reactive oxygen species, ROS) dan kapasitas sistem antioksidan tubuh untuk menetralkannya. ROS termasuk di dalamnya molekul-molekul seperti superoksida anion ( $O_2^{\bullet-}$ ), radikal hidroksil ( $\bullet OH$ ), dan hidrogen peroksida ( $H_2O_2$ ), yang dapat dihasilkan baik secara endogen melalui proses metabolisme seluler (misalnya pada rantai transport elektron mitokondria) maupun eksogen akibat paparan polutan, radiasi ultraviolet, logam berat, atau obat-obatan tertentu. Ketika produksi ROS melebihi kapasitas eliminasi oleh sistem

pertahanan antioksidan, maka akan terjadi kerusakan oksidatif terhadap berbagai biomolekul penting seperti lipid, protein, dan asam nukleat. (Amin, 2025).

Dalam beberapa dekade terakhir, topik mengenai radikal bebas dan antioksidan menjadi perhatian utama dalam bidang kedokteran dan kesehatan. Banyak penyakit degeneratif diketahui berakar dari reaksi oksidasi berlebih yang terjadi di dalam tubuh. Proses oksidasi ini berlangsung secara terus-menerus dan menghasilkan radikal bebas yang bersifat sangat reaktif, sehingga berpotensi merusak struktur serta fungsi sel. Untuk mengatasi dampak tersebut, tubuh memiliki sistem antioksidan yang berperan penting dalam menunjang sistem imun (Amin 2015).

Antioksidan merupakan senyawa esensial bagi kesehatan karena kemampuannya dalam menetralkan radikal bebas yang terbentuk secara alami dalam tubuh. Keseimbangan antara senyawa oksidatif dan antioksidan sangat krusial dalam menjaga kestabilan fungsi sistem kekebalan. Secara kimia, antioksidan dapat diartikan sebagai senyawa yang mampu mendonorkan elektron, sedangkan secara biologis, antioksidan berfungsi untuk menghambat atau mengurangi efek merugikan dari oksidasi di dalam tubuh (Amin 2015).

Antioksidan sendiri dapat dibedakan menjadi dua kategori utama, yaitu antioksidan endogen (yang disintesis oleh tubuh seperti glutathione, enzim superoksida dismutase, katalase, dan glutathione peroksidase) serta antioksidan eksogen yang diperoleh dari diet harian, terutama dari sumber nabati. Di antara antioksidan eksogen, senyawa polifenol telah menjadi fokus perhatian utama dalam riset medis dan farmasi karena keberadaannya yang melimpah dalam makanan dan minuman serta aktivitas biologisnya yang luas, termasuk sebagai antioksidan, antiinflamasi, antikanker, dan kardioprotektif.

Polifenol adalah kelompok senyawa fitokimia yang ditandai dengan adanya satu atau lebih gugus fenol ( $-OH$  terikat pada cincin aromatik) dalam struktur molekulnya. Kelompok ini sangat beragam dan dapat diklasifikasikan menjadi beberapa subkelas utama, seperti flavonoid (flavon, flavonol, isoflavon, flavanon, dll.), asam fenolat (asam kafeat, asam ferulat), stilben (resveratrol), dan lignan. Aktivitas antioksidan senyawa polifenol dapat dijelaskan melalui beberapa mekanisme, antara lain: (1) kemampuan menangkap dan menetralkan radikal bebas melalui donasi elektron atau atom hidrogen, (2) kemampuan mengkhelat ion logam transisi seperti  $Fe^{2+}$  dan  $Cu^{2+}$  yang berperan dalam pembentukan ROS melalui reaksi Fenton, serta (3) modulasi ekspresi gen dan aktivitas enzim-enzim yang terlibat dalam pertahanan antioksidan endogen melalui aktivasi jalur pensinyalan seperti Nrf2-Keap1 (Febriana, 2020).

Dari sudut pandang kimia medisinal, polifenol juga menjadi subjek menarik karena struktur kimianya yang kompleks dan fleksibel memungkinkan rekayasa senyawa turunannya untuk meningkatkan efektivitas biologis, selektivitas target, serta bioavailabilitas. Pendekatan kimia medisinal dapat mengungkap hubungan struktur-aktivitas (*structure-activity relationship*, SAR), mengidentifikasi farmakofor penting, serta merancang analog sintetik atau semisintetik yang lebih unggul dibanding senyawa alami. Selain itu, kendala farmakokinetik polifenol seperti kelarutan rendah, metabolisme cepat, dan stabilitas buruk dalam lingkungan gastrointestinal dapat diatasi melalui inovasi formulasi (misalnya nanoenkapsulasi, kompleksasi siklodekstrin) atau modifikasi struktur kimia.

Melalui pendekatan interdisipliner yang menggabungkan ilmu kimia organik, biokimia, farmakologi, dan teknologi farmasi, pemahaman mengenai mekanisme

kerja polifenol sebagai antioksidan dapat dikembangkan lebih lanjut untuk mendukung pengembangan agen terapeutik berbasis senyawa alami. Oleh karena itu, tulisan ini bertujuan untuk menyajikan tinjauan komprehensif mengenai peran senyawa polifenol dalam mekanisme antioksidan, dengan fokus pada perspektif kimia medisinal. Pembahasan akan meliputi struktur dan klasifikasi polifenol, mekanisme aksi antioksidan, hubungan struktur dan aktivitas biologis, bioavailabilitas dan tantangannya, serta potensi pengembangan terapeutik di masa depan.

### **METODE PENELITIAN**

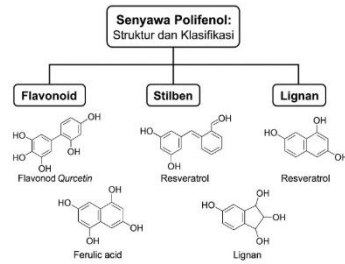
Penulisan jurnal ini menggunakan pendekatan tinjauan pustaka sistematis untuk mengidentifikasi, mengevaluasi, dan mensintesis literatur ilmiah terkait peran senyawa polifenol dalam mekanisme antioksidan dari perspektif kimia medisinal. Sumber data primer diperoleh melalui pencarian artikel ilmiah pada basis data terpercaya seperti PubMed, ScienceDirect, Scopus, dan Google Scholar dengan kata kunci seperti "*polyphenols*", "*antioxidant mechanisms*", "*medicinal chemistry of polyphenols*", serta "*structure-activity relationship (SAR) of polyphenols*". Artikel yang dikaji meliputi publikasi dalam rentang waktu 2005–2024, dengan prioritas pada artikel review, studi *in vitro/in vivo*, serta laporan klinis yang membahas hubungan antara struktur kimia dan aktivitas biologis senyawa polifenol (Asang, 2017).

Proses seleksi dilakukan secara sistematis berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi mencakup artikel yang memuat pembahasan lengkap mengenai struktur kimia, mekanisme antioksidan, serta aplikasi medis dari polifenol. Artikel yang hanya membahas aspek non-kimia (misalnya, hanya efek klinis tanpa data kimiawi) dikecualikan. Data yang terkumpul dianalisis dengan pendekatan deskriptif-kritis untuk mengelompokkan informasi ke dalam topik-topik utama: klasifikasi senyawa polifenol, mekanisme aksi antioksidan, hubungan struktur-aktivitas, bioavailabilitas, dan strategi optimalisasi kimia medisinal. Dengan metode ini, diharapkan diperoleh pemahaman komprehensif tentang kontribusi senyawa polifenol terhadap mekanisme antioksidan dan potensi terapinya di bidang kesehatan.

### **DISKUSI**

#### **Senyawa Polifenol: Struktur dan Klasifikasi**

Senyawa polifenol merupakan kelompok besar metabolit sekunder tumbuhan yang secara struktural ditandai oleh keberadaan satu atau lebih cincin aromatik yang mengandung gugus hidroksil (-OH). Keberadaan gugus fenolik inilah yang menjadi dasar kemampuan antioksidan dari senyawa ini. Polifenol tersebar luas dalam berbagai sumber pangan nabati seperti buah-buahan, sayuran, teh, anggur, kopi, coklat, serta berbagai tanaman obat. Dalam konteks kimia medisinal, struktur dasar polifenol memungkinkan terjadinya berbagai interaksi dengan spesies oksigen reaktif (ROS), menjadikannya kandidat potensial dalam pencegahan dan terapi berbagai penyakit terkait stres oksidatif (Diniyah, 2020).



Secara umum, polifenol diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok utama berdasarkan kerangka karbon intinya, yaitu flavonoid, asam fenolat, stilben, dan lignan. Flavonoid merupakan kelompok terbesar dan paling banyak diteliti, yang tersusun atas kerangka C6-C3-C6 (dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh rantai tiga karbon). Flavonoid terbagi lagi menjadi beberapa subkelas, seperti flavon (contoh: apigenin), flavonol (contoh: quercetin), flavanon (contoh: naringenin), isoflavon (contoh: genistein), dan antosianin (contoh: cyanidin), yang masing-masing memiliki aktivitas biologis berbeda tergantung pada pola substitusi gugus hidroksil dan metoksi.

Selain flavonoid, kelompok asam fenolat seperti asam kafeat dan asam ferulat juga merupakan konstituen penting dalam diet, dengan struktur sederhana berupa satu cincin fenol yang terkonjugasi dengan gugus karboksilat. Sementara itu, stilben, seperti resveratrol yang banyak ditemukan dalam anggur merah, memiliki struktur dua cincin aromatik yang dihubungkan oleh jembatan etilen dan dikenal karena kemampuannya dalam menghambat oksidasi LDL serta efek antiinflamasi. Lignan, yang sering ditemukan dalam biji-bijian seperti biji rami (flaxseed), merupakan senyawa dimerik hasil kopling dari dua unit asam fenilpropanoid dan memiliki potensi sebagai fitoestrogen. (Riskianto, 2022)

Masing-masing kelas senyawa polifenol menunjukkan variasi dalam aktivitas antioksidan yang sangat dipengaruhi oleh struktur kimianya. Dengan pemahaman klasifikasi dan struktur dasar ini, pendekatan kimia medisinal dapat diarahkan untuk mengevaluasi hubungan struktur dan aktivitas (SAR) serta merancang derivat sintetik dengan aktivitas yang lebih kuat dan stabil. Struktur yang kompleks dan keragaman biologis dari polifenol inilah yang menjadikannya subjek penting dalam pengembangan agen terapeutik berbasis antioksidan.

### **Mekanisme Antioksidan Senyawa Polifenol**

Senyawa polifenol memiliki kemampuan untuk bertindak sebagai antioksidan melalui beberapa mekanisme utama, yang berperan penting dalam melindungi sel-sel tubuh dari kerusakan oksidatif yang disebabkan oleh spesies oksigen reaktif (ROS). Salah satu mekanisme utama adalah donasi elektron atau atom hidrogen, yang memungkinkan polifenol untuk menetralkan radikal bebas. Polifenol dapat mendonorkan hidrogen atau elektron kepada radikal bebas, membentuk produk stabil yang tidak lagi bersifat reaktif. Proses ini mengurangi kerusakan sel yang disebabkan oleh radikal bebas, yang dapat merusak struktur DNA, protein, dan lipid (Habiburrohman, 2018).

Selain itu, senyawa polifenol juga menunjukkan kemampuan untuk mengchelasi ion logam tertentu, seperti ion besi ( $\text{Fe}^{2+}$ ) dan tembaga ( $\text{Cu}^{2+}$ ), yang merupakan kofaktor penting dalam proses pembentukan ROS melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss.

Dengan mengikat logam-logam ini, polifenol mencegah terjadinya reaksi kimia yang menghasilkan ROS yang lebih berbahaya, sehingga melindungi sel-sel tubuh dari stres oksidatif.

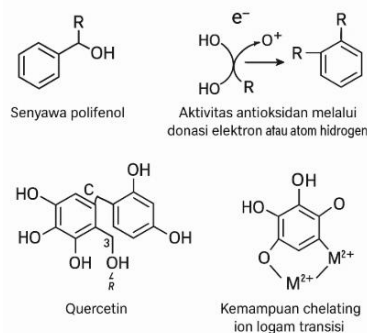
Selain mekanisme langsung tersebut, polifenol juga dapat menghambat aktivitas enzim yang memproduksi ROS, seperti NADPH oksidase dan xantin oksidase. Enzim-enzim ini terlibat dalam produksi ROS dalam tubuh, dan penghambatannya dapat mengurangi tingkat oksidasi yang merusak. Sebagai contoh, flavonoid seperti quercetin dan katekin telah terbukti efektif dalam menghambat NADPH oksidase, yang pada gilirannya mengurangi pembentukan ROS (Pratama, 2025).

Di samping itu, senyawa polifenol juga berperan dalam aktivasi jalur pensinyalan seluler yang mengontrol respons sel terhadap stres oksidatif. Salah satu jalur yang sering terlibat adalah jalur Nrf2-Keap1, yang mengatur ekspresi gen-gen yang terlibat dalam pertahanan antioksidan tubuh, seperti heme-oxygenase-1 (HO-1) dan glutathion S-transferase (GST). Polifenol seperti resveratrol dapat mengaktifkan jalur ini, meningkatkan produksi enzim-enzim antioksidan endogen yang melindungi sel dari kerusakan oksidatif (Malinda, 2020).

Secara keseluruhan, mekanisme antioksidan senyawa polifenol sangat bergantung pada kemampuan struktur kimianya untuk bertindak secara langsung terhadap radikal bebas dan ion logam, serta untuk memodulasi jalur pensinyalan yang memperkuat pertahanan antioksidan tubuh. Aktivitas ini menjadikan polifenol sebagai kandidat terapeutik yang menarik dalam pencegahan dan pengobatan penyakit yang terkait dengan stres oksidatif, seperti kanker, penyakit kardiovaskular, dan neurodegeneratif.

### Struktur Kimia dan Aktivitas Antioksidan Senyawa Polifenol

Senyawa polifenol memiliki struktur kimia yang khas, dengan satu atau lebih cincin aromatik yang mengandung gugus hidroksil (-OH). Struktur ini sangat penting dalam menentukan aktivitas antioksidan polifenol, karena gugus hidroksil berfungsi sebagai donor elektron atau atom hidrogen dalam proses penangkal radikal bebas. Keberadaan gugus hidroksil ini memungkinkan polifenol untuk berinteraksi dengan radikal bebas (seperti radikal hidroksil dan peroksil), sehingga menghambat kerusakan yang disebabkan oleh stres oksidatif. Selain itu, polifenol memiliki sifat konjugasi yang meningkatkan kestabilan struktur radikal hasil disosiasi dari gugus hidroksil, yang memperpanjang aktivitas antioksidan mereka. (Amin, 2025)



Struktur kimia senyawa polifenol bervariasi, tetapi pada umumnya memiliki beberapa karakteristik yang berperan dalam aktivitas antioksidannya. Flavonoid, sebagai kelompok polifenol terbesar, memiliki dua cincin aromatik yang terhubung

melalui sebuah cincin heterosiklik. Posisi dan jenis substituen yang terpasang pada cincin aromatik ini dapat memengaruhi efektivitasnya dalam menangkap radikal bebas. Misalnya, pada flavonoid seperti quercetin, adanya gugus hidroksil pada posisi 3', 4', dan 5' meningkatkan kemampuan molekul tersebut dalam mendonorkan hidrogen, serta meningkatkan stabilitas radikal yang terbentuk. Selain itu, fenol sederhana yang mengandung satu cincin aromatik dengan beberapa gugus hidroksil juga menunjukkan aktivitas antioksidan, meskipun kemampuan mereka cenderung lebih rendah jika dibandingkan dengan flavonoid atau senyawa polifenol dengan struktur yang lebih kompleks (Sari, 2021).

Beberapa faktor yang mempengaruhi aktivitas antioksidan polifenol adalah konjugasi elektron yang terjadi antara gugus hidroksil dan sistem cincin aromatik. Proses ini mengurangi energi yang dibutuhkan untuk disosiasi atom hidrogen, sehingga memperkuat kemampuan polifenol dalam mengatasi radikal bebas. Aktivitas ini juga dipengaruhi oleh posisi gugus hidroksil di sepanjang cincin aromatik. Semakin banyak gugus hidroksil yang terikat pada cincin aromatik, semakin besar kemampuan molekul tersebut untuk melakukan reaksi antioksidan. Selain itu, senyawa polifenol dapat membentuk senyawa kompleks dengan ion logam, seperti besi ( $Fe^{2+}$ ) atau tembaga ( $Cu^{2+}$ ), yang berfungsi sebagai faktor pendukung dalam mengurangi pembentukan radikal bebas melalui reaksi Fenton dan Haber-Weiss.

Selain itu, dalam pengembangan senyawa polifenol sebagai agen antioksidan terapeutik, pendekatan kimia medisinal berfokus pada pemahaman hubungan struktur-aktivitas (SAR). Analisis ini mengungkapkan bahwa gugus hidroksil, meskipun penting, harus ditempatkan secara strategis untuk memaksimalkan potensi antioksidan tanpa mempengaruhi sifat farmakokinetik. Modifikasi struktural tertentu, seperti penggantian gugus hidroksil dengan gugus metoksi atau fluor, juga dapat meningkatkan kestabilan senyawa atau memperpanjang efek bioaktifnya. Oleh karena itu, dalam desain senyawa polifenol sintetik, tidak hanya stabilitas struktur yang harus diperhatikan, tetapi juga bagaimana senyawa tersebut berinteraksi dengan biomolekul dan jalur pensinyalan dalam tubuh (Febriana, 2020).

Secara keseluruhan, hubungan antara struktur kimia senyawa polifenol dan aktivitas antioksidannya sangat kompleks dan membutuhkan pemahaman mendalam tentang kimia medisinal untuk mengoptimalkan sifat-sifat tersebut guna aplikasi terapeutik.

### **Bioavailabilitas dan Stabilitas Senyawa Polifenol**

Bioavailabilitas senyawa polifenol menjadi faktor penting yang mempengaruhi efektivitas terapi senyawa ini sebagai antioksidan dalam tubuh manusia. Meskipun polifenol memiliki potensi besar dalam menangkal radikal bebas dan mencegah kerusakan oksidatif, bioavailabilitasnya seringkali rendah, yang membatasi efektivitasnya. Secara umum, polifenol memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sehingga penyerapannya melalui saluran pencernaan menjadi terbatas. Selain itu, setelah diserap, polifenol sering kali dimetabolisme cepat oleh enzim-enzim di hati, menghasilkan metabolit yang berbeda dari senyawa induknya, yang bisa memengaruhi aktivitas biologisnya. Faktor lain yang berperan dalam bioavailabilitas adalah keberadaan matriks makanan yang mempengaruhi absorpsi dan ketersediaan senyawa di dalam tubuh (Simanjuntak, 2020).

Metabolisme senyawa polifenol di dalam tubuh sangat dipengaruhi oleh mikroflora usus yang dapat mengubah struktur polifenol menjadi bentuk yang lebih mudah diserap. Namun, proses ini juga bisa mengurangi potensi antioksidan dari senyawa tersebut. Sehingga, tantangan besar dalam meningkatkan bioavailabilitas polifenol adalah menjaga stabilitas senyawa dalam saluran pencernaan dan mengoptimalkan absorpsinya. Beberapa pendekatan dalam kimia medisinal telah dirancang untuk mengatasi masalah ini, seperti modifikasi struktur kimia senyawa polifenol untuk meningkatkan kelarutan atau kestabilannya dalam sistem pencernaan, serta penggunaan sistem penghantaran terkontrol seperti liposom atau nanopartikel untuk meningkatkan penyerapan dan mengurangi metabolisme awal (Habiburrohman, 2018).

Selain bioavailabilitas, stabilitas senyawa polifenol juga merupakan aspek yang sangat penting. Senyawa polifenol cenderung sangat reaktif terhadap perubahan lingkungan, seperti paparan oksigen, cahaya, atau suhu tinggi, yang dapat menyebabkan degradasi senyawa tersebut dan mengurangi aktivitas antioksidannya. Stabilitas kimia polifenol dapat dipengaruhi oleh struktur kimianya, dengan senyawa polifenol yang memiliki banyak gugus hidroksil lebih rentan terhadap oksidasi dan kehilangan potensi antioksidan. Oleh karena itu, dalam pengembangan polifenol sebagai agen terapeutik, diperlukan modifikasi struktural untuk meningkatkan stabilitasnya, baik melalui sintesis senyawa derivatif yang lebih stabil maupun pengembangan formulasi yang melindungi senyawa tersebut dari degradasi (Sumarlin, 2023).

Peningkatan stabilitas dan bioavailabilitas senyawa polifenol memerlukan pendekatan multi-disipliner, termasuk penggunaan teknologi baru dalam formulasi obat dan desain senyawa baru yang lebih efisien dalam memberikan manfaat terapeutik. Selain itu, penelitian lebih lanjut juga diperlukan untuk memahami secara mendalam mekanisme metabolisme polifenol dalam tubuh manusia dan mencari solusi untuk meningkatkan efektivitas penggunaannya dalam terapi berbagai penyakit terkait stres oksidatif.

### **Aplikasi Terapeutik dan Potensi Klinis**

Senyawa polifenol memiliki potensi terapeutik yang luas berkat sifat antioksidannya yang kuat, yang dapat memberikan perlindungan terhadap berbagai penyakit degeneratif yang dipicu oleh stres oksidatif. Penelitian *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa polifenol memiliki manfaat dalam pencegahan dan terapi beberapa kondisi medis, termasuk penyakit neurodegeneratif, kardiovaskular, dan kanker. Dalam konteks penyakit neurodegeneratif seperti Alzheimer dan Parkinson, polifenol diketahui dapat mengurangi peradangan dan akumulasi plak protein, seperti beta-amiloid, yang menjadi karakteristik Alzheimer. Polifenol juga terbukti melindungi neuron dari kerusakan oksidatif yang terjadi selama perkembangan penyakit tersebut. (Sumarlin, 2023) Salah satu senyawa yang menarik perhatian adalah resveratrol, yang telah menunjukkan kemampuan untuk meningkatkan aktivitas enzim antioksidan tubuh, seperti superoksida dismutase (SOD), serta mengaktifkan jalur pensinyalan seluler yang berhubungan dengan perlindungan saraf.

Dalam penyakit kardiovaskular, senyawa polifenol, seperti yang terdapat dalam teh hijau (katekin) dan anggur merah (resveratrol), dapat mengurangi stres oksidatif dan

meningkatkan fungsi endotelium, yang sangat penting untuk menjaga kesehatan pembuluh darah. Selain itu, polifenol juga dapat menurunkan kadar kolesterol jahat (LDL) dan meningkatkan kolesterol baik (HDL), serta mencegah agregasi trombosit, yang berkontribusi pada pengurangan risiko aterosklerosis dan trombosis. Penurunan oksidasi lipoprotein berjenis LDL menjadi sangat penting dalam mengurangi pembentukan plak di dinding pembuluh darah, yang pada gilirannya mengurangi risiko penyakit jantung koroner (Yuliani, 2025).

Di bidang kanker, polifenol berfungsi dengan beberapa mekanisme, seperti penghambatan proliferasi sel kanker, induksi apoptosis (kematian sel terprogram), serta penghambatan metastasis dan angiogenesis (pembentukan pembuluh darah baru yang mendukung tumor). Resveratrol, misalnya, telah diteliti untuk kemampuannya dalam menghambat pertumbuhan tumor melalui modulasi jalur pensinyalan seperti p53, yang merupakan protein yang mengontrol siklus sel dan respons terhadap kerusakan DNA. Selain itu, senyawa polifenol juga dapat meningkatkan sensitivitas sel kanker terhadap kemoterapi dan radiasi, yang memungkinkan pengobatan kanker yang lebih efektif dengan dosis terapi yang lebih rendah.

Namun, meskipun potensi terapeutik polifenol terlihat menjanjikan, tantangan besar tetap ada dalam penerapannya secara klinis. Salah satu kendala utama adalah bioavailabilitas yang rendah dari banyak senyawa polifenol ketika dikonsumsi melalui jalur oral. Polifenol seringkali terdegradasi di saluran pencernaan atau dimetabolisme dengan cepat sebelum mencapai targetnya di dalam tubuh. Oleh karena itu, pengembangan formulasi yang dapat meningkatkan penyerapan dan kestabilan polifenol, seperti penggunaan nanoenkapsulasi atau sistem penghantaran lainnya, menjadi area penelitian yang sangat penting. Selain itu, diperlukan studi klinis lebih lanjut untuk menentukan dosis optimal, keamanan jangka panjang, serta interaksi polifenol dengan obat-obatan lain yang sedang digunakan pasien. (Udayani, 2023)

Secara keseluruhan, meskipun tantangan ini ada, potensi polifenol dalam pengobatan dan pencegahan berbagai penyakit serius tetap sangat besar. Dengan riset yang terus berkembang dalam bidang kimia medisinal dan formulasi farmasi, penggunaan senyawa polifenol dalam terapi modern bisa menjadi alternatif atau terapi tambahan yang sangat berguna bagi pengelolaan penyakit degeneratif yang terkait dengan stres oksidatif.

### **Tinjauan Kimia Medisinal: Strategi Optimasi Aktivitas**

Dalam bidang kimia medisinal, optimasi aktivitas senyawa polifenol sebagai antioksidan berfokus pada modifikasi struktur molekul untuk meningkatkan efisiensi dan stabilitasnya. Salah satu pendekatan utama adalah identifikasi dan analisis farmakofor, yaitu komponen struktural yang esensial untuk aktivitas antioksidan. Pada senyawa polifenol, gugus hidroksil (-OH) yang terikat pada cincin aromatik sering kali berperan sebagai situs utama untuk donasi atom hidrogen atau elektron. Oleh karena itu, modifikasi posisi dan jumlah gugus hidroksil dapat mempengaruhi kekuatan aktivitas antioksidan. Penambahan substituen yang meningkatkan konjugasi atau planaritas molekul dapat memperkuat stabilitas radikal yang terbentuk setelah donasi hidrogen. Sebagai contoh, pengenalan gugus

metil atau etil pada posisi tertentu dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas tanpa mengurangi kemampuan antioksidannya (Amin, 2025).

Selain itu, pendekatan Quantitative Structure-Activity Relationship (QSAR) digunakan untuk memahami hubungan antara struktur molekul dan aktivitas antioksidan. Dengan teknik ini, para peneliti dapat memodelkan dan memprediksi efek substituen pada senyawa polifenol berdasarkan data eksperimental sebelumnya. Penggunaan algoritma komputasional dalam QSAR memungkinkan peneliti untuk mengeksplorasi variasi struktur secara sistematis dan memilih kandidat senyawa dengan potensi tertinggi. Misalnya, perubahan pada gugus fenolik atau struktur cincin yang lebih besar dapat diteliti untuk meningkatkan aktivitas antioksidan, serta memperbaiki kestabilan metabolik senyawa tersebut dalam tubuh. Pendekatan ini mempercepat penemuan senyawa yang lebih efektif dan memiliki profil keamanan yang baik (Widiasriani, 2022).

Selanjutnya, dalam rangka meningkatkan potensi terapeutik polifenol, penelitian juga mengarah pada pengembangan sistem penghantaran (*delivery system*) yang lebih efektif. Salah satu pendekatan adalah nanoenkapsulasi, di mana senyawa polifenol dikemas dalam nanopartikel untuk meningkatkan bioavailabilitasnya dan melindunginya dari degradasi metabolik yang cepat. Sistem penghantaran ini juga memungkinkan polifenol untuk mencapai organ target dengan lebih efisien. (Malinda, 2020) Selain itu, kombinasi polifenol dengan agen farmakologis lainnya, seperti senyawa antiinflamasi atau antikanker, dapat menghasilkan efek sinergis yang lebih kuat. Oleh karena itu, pendekatan integratif ini menjadi kunci dalam mengoptimalkan potensi terapeutik senyawa polifenol, tidak hanya sebagai antioksidan, tetapi juga sebagai agen terapeutik untuk berbagai penyakit degeneratif.

### **Kesimpulan**

Senyawa polifenol, yang ditemukan secara alami dalam berbagai sumber tanaman, memainkan peran yang sangat penting dalam mekanisme antioksidan tubuh. Struktur kimia polifenol, yang ditandai dengan adanya gugus hidroksil pada cincin aromatik, memungkinkan mereka untuk bertindak sebagai donor elektron atau atom hidrogen, mengurangi radikal bebas, serta melindungi sel dari kerusakan oksidatif yang berpotensi menyebabkan berbagai penyakit degeneratif. Berdasarkan pendekatan kimia medisinal, struktur dan aktivitas antioksidan senyawa polifenol dapat dimodifikasi untuk meningkatkan stabilitas dan bioavailabilitasnya, yang sangat penting untuk aplikasi terapeutik yang efektif.

Dalam hal ini, pemahaman mendalam mengenai hubungan struktur-aktivitas (SAR) senyawa polifenol memberikan wawasan untuk desain senyawa yang lebih stabil dan lebih efektif dalam mencegah atau mengobati penyakit terkait stres oksidatif, seperti kanker, penyakit neurodegeneratif, dan gangguan kardiovaskular. Meskipun banyak penelitian telah menunjukkan potensi polifenol dalam uji *in vitro* dan *in vivo*, tantangan terbesar masih terletak pada penerjemahan temuan ini ke dalam terapi klinis yang dapat diterima oleh pasien. Faktor-faktor seperti bioavailabilitas yang rendah, metabolisme yang cepat, dan stabilitas senyawa dalam tubuh harus menjadi perhatian utama dalam penelitian selanjutnya.

Melalui pendekatan kimia medisinal yang lebih mendalam dan penggunaan teknologi pengantaran yang inovatif, seperti nanoformulasi dan liposom, potensi terapeutik senyawa polifenol dapat lebih dioptimalkan. Oleh karena itu, penelitian lebih lanjut

di bidang ini sangat penting untuk menggali aplikasi klinis yang lebih luas, serta untuk mengembangkan strategi pengobatan berbasis polifenol yang lebih aman dan efektif.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Amin, Saeful. Nabila, Salsa L. (2025). Peran Pendekatan *In Silico* Dalam Kimia Medisinal Untuk Perancangan Senyawa Antibiotik Baru. *Indonesian Journal of Science*, 1(6). 1345-1349
- Amin, Saeful. (2015). "Uji Aktivitas Antioksidan Dan Telaah Fitokimia Sargassum Crassifolium J. G. Agardh. Rumpat Laut Alam Asal Pantai Batu Karas Kecamatan Cijulang Kabupaten Ciamis." *Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada: Jurnal Ilmu-Ilmu Keperawatan, Analisis Kesehatan Dan Farmasi* 14 (1): 1. <https://doi.org/10.36465/jkbth.v14i1.131>.
- Asang, T. M. (2017). Ekstraksi senyawa phenolic Pandanus amaryllifolius Roxb. sebagai antioksidan alami. *Jurnal Kimia*, 11(2), 1-10.
- Diniyah, N., & Lee, S.-H. (2020). Komposisi senyawa fenol dan potensi antioksidan dari kacang-kacangan: Review. *Jurnal Agroteknologi*, 14(1), 91-102.
- Febriana, E., Tamrin, T. R. H., & Faradillah, F. (2020). Analisis kadar polifenol dan aktivitas antioksidan yang terdapat pada ekstrak buah: Studi kepustakaan. *Edible: Jurnal Penelitian Ilmu-ilmu Teknologi Pangan*, 1(1), 1-9.
- Habiburrohman, D., & Sukohar, A. (2018). Aktivitas antioksidan dan antimikrobal pada polifenol teh hijau. *Jurnal Kesehatan dan Agromedicine*, 5(2), 1-7.
- Malinda, O., & Syakdani, A. (2020). Potensi antioksidan dalam kelopak bunga rosella (*Hibiscus sabdariffa* L.) sebagai anti-aging. *Jurnal Kinetika*, 11(3), 60-65.
- Pratama, Eka, D, Amin, Saeful. (2025). Peran Kimia Medisinal Dalam Pengembangan Obat Antikanker: Pendekatan Komputasi Dan Eksplorasi Senyawa Bioaktif Dari Sumber Alam. *Indonesian Journal of Science*, 1(6). 1356-1361
- Riskianto, R., Windi, M., Karnelasatri, K., & Aruan, M. (2022). Aktivitas antioksidan ekstrak etanol 96% daun pepaya Jepang (*Cnidocolus aconitifolius* (Mill.) I. M. Johnst) menggunakan metode DPPH. *Borneo Journal of Pharmacy*, 5(4), 315-324.
- Sari, M., Ulfa, R. N., Marpaung, M. P., & Purnama. (2021). Penentuan aktivitas antioksidan dan kandungan flavonoid total ekstrak daun papasan (*Coccinia grandis* L.) berdasarkan perbedaan pelarut polar. *KOVALEN: Jurnal Riset Kimia*, 7(1), 30-41.
- Simanjuntak, E. J., & Zulham, Z. (2020). Superoksida dismutase (SOD) dan radikal bebas. *Jurnal Keperawatan dan Fisioterapi*, 2(2), 124-129.
- Sumarlin, L. O., Muawanah, A., Istiqomah, A., & Hajar, H. (2023). Aktivitas penangkapan radikal DPPH (1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) ekstrak madu sebelum dan sesudah pemanasan. *Jurnal Ilmu dan Teknologi Pangan*, 5(1), 15-22.
- Udayani, N. N. W., Wiguna, P. D. S., Cahyaningsih, E., & Wardani, I. G. A. A. K. (2023). Skrining fitokimia dan aktivitas antioksidan ekstrak daun benalu jeruk (*Dendrophthoe glabrescens* (Blakely) Barlow) dengan pelarut n-heksan dan etanol. *Jurnal Ilmiah Medicamento*, 9(2), 150-157.

- Widiasriani, A. P. (2022). Artikel review: Peran antioksidan flavonoid dalam menghambat radikal bebas. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research (JSSCR)*, 3(1), 45–52.
- Yuliani, Renny, Amin, Saeful. (2025). Peran Kimia medisinal dalam Pandemi covid 19 pada senyawa Turunanin-4-BENZOIL-N'-(4 FLUOROFENIL) TIOUREA. *Indonesian Journal of Science*, 1(6). 1389-1394