

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini, pengembangan obat baru di dunia kesehatan cukup pesat, terutama pada penyakit - penyakit yang masih belum bisa diatasi. Menurut WHO, penyebab kematian yang paling tinggi di dunia adalah penyakit kardiovaskular yaitu sebesar 31%, sedangkan di Indonesia adalah sebesar 37% (WHO, 2014). Di Indonesia, prevalensi penderita jantung koroner pada tahun 2013 berdasarkan diagnosis dokter diperkirakan sekitar 2.650.340 orang (Infodatin, 2014).

Data WHO tahun 2015 menunjukkan bahwa 70% (39,5 juta dari 56,4 kematian) kematian di dunia disebabkan oleh penyakit tidak menular, dan 45% nya (17,7 juta dari 39,5 juta kematian) disebabkan oleh penyakit jantung. Riskesdas 2018 menunjukkan bahwa angka kejadian penyakit jantung meningkat dari tahun ke tahun, dan prevalensinya di Indonesia berdasarkan diagnosis dokter adalah sebesar 1.5% dengan prevalensi tertingginya adalah di provinsi Kalimantan Utara sebesar 2,2%, DIY sebesar 2%, Gorontalo 2%, DKI Jakarta dan Kalimantan Timur serta Sulawesi Tengah 1,9%, Sulawesi Utara 1,8%, Aceh ; Sumatera Barat ; Jawa Barat ; Jawa Tengah adalah 1,6% (Wong, 2019 ; PERKI, 2019.)

Prevalensi tinggi abnormalitas trombosis menjadi fokus utama dalam sektor kesehatan. Hal ini dipicu oleh agregasi platelet yang tidak terkontrol yang menyebabkan terbentuknya trombus patologis di pembuluh darah vena, arteri dan ruang jantung, yang kemudian mengarah pada terjadinya komplikasi hingga kematian (Nofianti dan Ekowati, 2019). Untuk mengatasi kondisi tersebut maka diberikanlah obat antitrombosis, yaitu obat yang mengurangi pembekuan darah di arteri, vena atau jantung. Obat ini diresepkan oleh dokter untuk membantu mencegah serangan jantung dan stroke yang disebabkan oleh pembekuan darah (AHA, 2020).

Antitrombosis penting untuk diberikan dikarenakan salah satunya adalah untuk mencegah terjadinya serangan jantung atau stroke. Serangan jantung terjadi dikarenakan adanya gumpalan yang menghalangi aliran ke jantung dan dapat pula menjadi stroke apabila aliran ke otak terganggu karena adanya gumpalan tersebut (AHA, 2020). Selain itu, antiplatelet juga telah terbukti dapat menurunkan angka kejadian kardiovaskuler sekitar 20 – 25% pada orang-orang dengan penyakit kardiovaskuler atau yang berisiko tinggi menderita penyakit kardiovaskuler (Wong, 2019).

Hingga saat ini terdapat beberapa obat yang telah digunakan sebagai antitrombosis, seperti aspirin, clopidogrel, prasugrel, dipiridamol, antagonis IIb/IIIa dan tienopirirdin (Koduru & Vanita, 2014). Aspirin selalu diresepkan oleh dokter untuk diberikan kepada hampir setiap orang dengan penyakit arteri coroner, termasuk yang pernah mengalami serangan jantung, pemasangan sten atau CABG. Aspirin diberikan karena dapat membantu mencegah stroke iskemik (AHA, 2020). Aspirin sebagai antitrombosis dapat diberikan sebagai terapi tunggal ataupun juga dikombinasikan dengan antitrombosis lainnya. Aspirin diberikan sebagai terapi tunggal karena sesuai untuk *primary* dan *secondary prevention* penyakit kardiovaskuler dan menjadi sebuah terapi yang tepat bila dikombinasikan dengan antitrombosis lain pada indikasi - indikasi tertentu (Wong, 2019).

Selain aspirin, alternatif antitrombosis yang sering digunakan adalah clopidogrel. Clopidogrel merupakan pengganti aspirin yang efektif untuk *secondary prevention* dan merupakan tambahan antitrombosis yang tepat bersama dengan aspirin untuk sindrom koroner akut, pemasangan sten atau *angioplasty*. Selain itu kombinasi bersama aspirin dapat menurunkan angka mortalitas bila dibandingkan dengan aspirin monoterapi (Wong, 2019). Adapun kondisi dimana clopidogrel dikombinasikan dengan antitrombosis lainnya adalah sebagai berikut:

1. Menderita infark miokard akut.
2. Mengalami nyeri dada ≥ 20 menit.
3. Nilai troponin T dan troponin I melebihi batas.
4. Menjalani ataupun menunggu prosedur revaskulari.
5. Pasca pemasangan sten atau yang memiliki riwayat sten thrombosis.
6. Alergi terhadap aspirin.

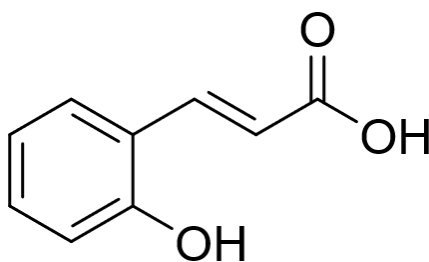
Selain aspirin dan clopidogrel terdapat antitrombosis dipiridamol yang digunakan pada pasien yang alergi aspirin, memiliki katup jantung palsu ataupun pasien yang telah melakukan operasi CABG. Adapun efek samping dari dipiridamol adalah sakit kepala, mual, pusing dan diare, tapi biasanya hanya berlangsung sebentar dan bahkan kebanyakan pasien dapat mengatasinya (Wong, 2019).

Sama halnya dengan obat modern lainnya, antitrombosis aspirin dan clopidogrel juga memiliki efek samping yang tidak diinginkan yang mungkin timbul ketika dikonsumsi, seperti pendarahan dan gangguan hemostatis (Lichtenstein, 2016). Aspirin dengan dosis rendah namun dikonsumsi secara berkepanjangan memiliki efek samping pendarahan mayor, terutama pada GIT (*Gastrointestinal*) bagian atas (Wong, 2019; Hall

dan Mazer, 2011). Risiko pendarahan tersebut dapat meningkat hingga 2x lipat bila pasien menderita hipertensi yang tidak terkontrol dan bahkan meningkat hingga 5x lipat pada pasien yang mengonsumsi NSAID (Wong, 2019).

Melihat adanya ESO peendarahan tersebut, maka dalam peresepannya antitrombosis dipilih yang terbaik berdasarkan risiko penggumpalan darah dan pendarahannya (AHA, 2020). Selain itu, pengembangan obat menjadi salah satu hal yang bisa dilakukan untuk mengatasi permasalahan tersebut yaitu dengan ditemukannya obat baru yang memiliki efek terapi yang sama atau lebih baik dengan efek samping yang ringan.

Asam *o*-kumarat adalah suatu turunan asam sinamat yang merupakan sebuah asam monohidrksisinamat dimana substituen hidroksi berada pada C-2 cincin fenil. Selain itu, asam *o*-kumarat juga merupakan konjugasi dari asam 2-kumarat (Pubchem, 2020). Asam *o*-kumarat memiliki beberapa aktivitas yakni sebagai anti dislipidemia, hepatosteatosi dan stress oksidatif (Hsu dkk, 2009). Selain itu, berdasarkan uji *in silico* diketahui bahwa asam ***o*-kumarat** dan derivatnya juga memiliki aktivitas sebagai anti platelet (Nofianti dan Ekowati, 2019).

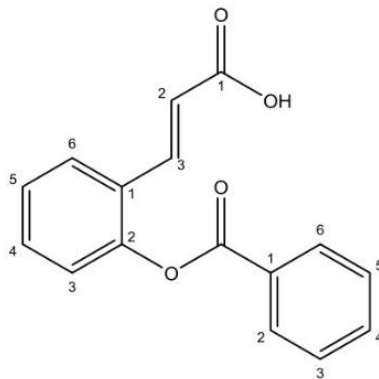


Gambar 1.1 Struktur Asam *o*-kumarat

Asam *o*-kumarat memiliki aktivitas antiplatelet dan antitrombosis yang lebih rendah dibandingkan dengan aspirin, sehingga perlu dilakukan modifikasi struktur. Penggantian gugus hidroksil menjadi ester dan cincin aromatis dapat meningkatkan jumlah gugus farmokor yang dapat meningkatkan hambatan terhadap aktivitas dari enzim COX-1 dan reseptor P2Y₁₂. Hal ini dikarenakan gugus karbonil dan ester akan mengadakan ikatan hidrogen dengan asam amino pada COX-1 dan P2Y₁₂ (Nofianti dan Ekowati, 2019).

Berdasarkan ChemBioDraw 17.0, nilai log p asam *o*-kumarat adalah 1,56, dan itu lebih rendah dari nilai log p membran semi permeable tubuh (log p = 2 – 3), sehingga perlu dilakukan modifikasi struktur untuk meningkatkan aktivitas asam *o*-kumarat dengan meningkatkan nilai log p tersebut.

Ekowati dkk. (2019) telah melakukan reaksi sintesis turunan asam *o*-kumarat dengan mereaksikannya bersama benzoil klorida dengan menggunakan katalis piridin untuk menghasilkan senyawa asam 2-benzoiloksisinamat yang mempunyai nilai log p sebesar 3.33.



Gambar 1.2 Struktur Asam 2-Benzoiloksisinamat

Dalam melakukan proses sintesis suatu senyawa, biasanya produk yang dihasilkan merupakan suatu campuran. Oleh karena itu, untuk dapat memperoleh senyawa yang murni, maka langkah selanjutnya yang dilakukan adalah pemisahan dan pemurnian (Gilbert dan Martin, 2010). Demikian juga sintesis senyawa asam 2-benzoiloksisinamat dari proses mereaksikan *o*-kumarat dan benzoil klorida yang dilakukan oleh Nofianti dan Ekowati (2019) belum didapatkan senyawa murni meskipun telah dilakukan proses pemisahan dengan cara rekristalisasi.

Dalam memilih metode pemisahan dan pemurnian senyawa, terdapat hal yang harus diperhatikan, yaitu sifat bahan dan senyawa yang dipisahkan dan dimurnikan (Mukhriani, 2014). Selain itu, hal lain yang penting untuk diperhatikan juga adalah pemilihan pelarut. Adapun syarat-syarat yang harus dipenuhi dalam memilih pelarut adalah pelarut harus bersifat inert atau tidak bereaksi dengan campuran senyawa, pelarut-pelarut harus tidak bias bercampur satu sama lain dan pelarut yang digunakan harus dapat dipisahkan dengan solut (Gilbert dan Martin, 2010).

Pada penelitian ini metode pemisahan yang digunakan dengan kromatografi kolom. Prosesnya adalah kolom diisi dengan adsorben (silika gel) yang berfungsi sebagai fase diam, kemudian sampel dimasukkan ke dalam kolom dan pelarut dilewatkan melalui kolom untuk memisahkan pengotor dari campuran (Isac-Garcia dkk., 2015). Tahapan dari metode kromatografi kolom ini adalah komponen senyawa yang awalnya teradsorpsi pada fase diam akan bergerak turun ke bawah bersama

dengan eluen, kemudian komponen senyawa akan terpisah dan pelarut dapat diuapkan sehingga akan diperoleh komponen yang murni. Pergerakan senyawa yang teradsorpsi pada fase diam didasarkan pada afinitas senyawa tersebut, semakin rendah afinitas adsorpsi senyawa pada fase diam, maka akan semakin cepat elusi senyawa dari kolom (Gilbert dan Martin, 2010).

Pada penelitian ini dilakukan pemisahan senyawa campuran dari asam *o*-kumarat dan benzoil klorida dengan katalis piridin untuk memperoleh senyawa asam 2-benzoiloksisinamat menggunakan kromatografi kolom. Penelitian ini perlu dilakukan untuk mendapatkan senyawa target hasil reaksi asam *o*-kumarat dan benzoil klorida. Untuk mendapatkan pemisahan yang baik dengan kromatografi kolom perlu dilakukan optimasi eluen untuk menentukan eluen mana yang optimal untuk pemisahan campuran tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

1. Komposisi eluen manakah yang memberikan pemisahan paling baik?
2. Apakah campuran dari reaksi antara asam *o*-kumarat dan benzoil klorida dapat terpisah dengan baik menggunakan kromatografi kolom?
3. Apakah nama senyawa yang didapatkan setelah proses pemisahan?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Melakukan pemisahan yang baik terhadap campuran hasil reaksi antara asam *o*-kumarat dan benzoil klorida dengan metode kromatografi kolom.
2. Memperoleh senyawa target yang merupakan senyawa murni.
3. Menentukan rumus struktur senyawa yang didapat dari pemisahan campuran hasil reaksi antara asam *o*-kumarat dan benzoil klorida dengan metode kromatografi kolom.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan sumbangan informasi bagi pengembangan sintesis bahan obat khususnya pembuatan asam *o*-benzoiloksisinamat.