

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Saat ini, dunia telah menghadapi pandemi yang disebabkan oleh *Severe Acute Respiratory Syndrome-Coronavirus-2* (SARS-CoV-2) yang menyebabkan penyakit COVID-19. Berdasarkan data yang didapatkan pada akhir bulan juni 2020, disebutkan bahwa 9 miliar masyarakat telah terkontaminasi dan lebih dari 450.000 kasus kematian (Azevedo *et al.*, 2021).

SARS-CoV-2 akan menginfeksi melalui penggabungan protein S di permukaan virus dengan *angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2), yang bertindak sebagai reseptor virus. Sebagian besar ACE2 berada di paru-paru dan menjadi pintu utama virus masuk (Azevedo *et al.*, 2021). Sehingga, gejala yang ditimbulkan akan seperti flu ringan hingga gangguan pernafasan akut (Bansal, 2020).

Berdasarkan hasil analisis data dan epidemiologi COVID-19 didapatkan komorbiditas tertentu yang dapat meningkatkan risiko infeksi yang lebih buruk. Komorbiditas yang umum banyak dilaporkan adalah hipertensi, penyakit kardiovaskular, dan diabetes (Ejaz *et al.*, 2020).

Pada pasien dengan penyakit kardiovaskular dan yang memiliki faktor risiko kardiovaskular dapat meningkatkan kerentanan terhadap COVID-19 (Bansal, 2020). Penelitian yang dilakukan di Wuhan menyatakan bahwa 17% dari pasien yang tidak selamat dari COVID-19 telah memiliki penyakit kardiovaskular. Pada pasien penyakit kardiovaskular memiliki kerentanan yang tinggi mungkin disebabkan karena reseptor ACE2 di sel otot jantung (Ejaz *et al.*, 2020). Sehingga, pada pasien kondisi ini dapat meningkatkan risiko sindrom koroner akut di infeksi akut. Sindrom ini dapat menyebabkan infark miokar, iskemi dan thrombosis (Ejaz *et al.*, 2020).

Pada pasien COVID-19 dengan penyakit kardiovaskular dapat meningkatkan pembentukan *thrombus* dengan cara pengaktifan platelet.

Ketika virus berikatan dengan reseptor ACE 2, platelet dapat mendeteksi adanya infeksi virus. Sehingga, platelet akan membentuk agregasi dan mikrotrombi dengan meningkatkan pembentukan *neutrophil extracellular traps* (NETs). Namun, pada kasus tertentu, pasien dapat mengalami fase protrombotik dengan ditandai peningkatan aktivitas endotel dan trombosit (Cenko *et al.*, 2021). Sehingga, pada pasien covid dengan kardiovaskular perlu diberikan obat antitrombotik untuk mencegah terbentuknya thrombus tersebut.

Salah satu contoh antiplatelet yang beredar saat ini adalah aspirin. Aspirin bekerja dengan mengasetilasi situs aktif pada enzim COX-1 di platelet yang menghambat produksi *thromboxane A₂* (TXA₂). TXA₂ terlibat pada agregasi platelet dan vasokonstriksi, sehingga aspirin dapat menghambat hemostasis primer. Namun, aspirin memiliki efek samping utama, yaitu meningkatkan pendarahan pada saluran pencernaan (*bleeding*) dan dispepsia. Efek samping *bleeding* pada saluran pencernaan juga dapat muncul pada penggunaan antiplatelet lain, seperti *clopidogrel* dan Aggrenox. Efek samping ini juga terdapat pada obat penghambat pembentukan gumpalan lainnya, seperti pada warfarin, dabigatran dan pada golongan *factor Xa inhibitors*. Sedangkan, pada kombinasi antara aspirin dan warfarin, akan memberikan efek samping yang lebih serius, yaitu *intracerebral hemorrhage* (ICH) (Kapil *et al.*, 2017). Sehingga, perlu dilakukan sintesis obat baru untuk mendapatkan obat yang lebih aman dari obat yang beredar saat ini.

(*E*)-3-(4-hidroksi-2-metoksifenil)akrilat, asam propenoat, atau asam ferulat adalah turunan asam sinamat yang memiliki aktivitas sebagai penghambat agregasi platelet (Ekowati *et al.*, 2018; Shuai dan Yue, 2018). Selain itu, asam ferulat dapat meningkatkan jumlah trombosit dan melindungi sel endotel pembuluh darah. Sehingga, senyawa ini dapat dikembangkan lebih lanjut sebagai antitrombotik dengan efikasi tinggi dan efek samping yang lebih sedikit (Shuai dan Yue, 2018).

Berdasarkan Ekowati *et al.*, 2018, asam ferulat memiliki Log P sebesar 1,50 dan MDS (*Molecular Docking Score*) sebesar -111,140 kcal/mol, tetapi jika dilakukan metilasi pada OH fenolik dan OH karboksilat dapat meningkatkan Log P sebesar 1,89 dan menurunkan MDS hingga -119,074

kcal/mol. Dengan meningkatnya Log P diharapkan dapat meningkatkan absorpsi dan aktivitasnya sebagai antitrombotik. Sedangkan, dengan menurunnya MDS, menandakan bahwa ikatan antara gugus fungsional ligan dengan protein (reseptor P_2Y_{12}) akan semakin stabil. Sehingga, dengan dilakukannya metilasi pada OH fenolik dan OH karboksilat akan didapatkan senyawa Metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil)akrilat. sebagai antitrombotik.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ekowati *et al.*, 2018 pada pengujian *in silico* menggunakan program pkCSM, menunjukkan bahwa pemilihan turunan asam ferulat ini dapat menurunkan distribusi obat ke dalam *blood brain barrier* (BBB). Dihitungnya distribusi ke BBB untuk menghindari efek samping dan toksisitas yang dapat terjadi di dalam otak. Sedangkan, untuk mengamati ikatan antara turunan asam ferulat dengan reseptor P_2Y_{12} manusia dilakukan *molecular docking* menggunakan program Molergo Virtual Docker. Pada hasil analisis menyatakan bahwa sebangian besar turunan asam ferulat memiliki nilai MDS lebih kecil dibandingkan asam ferulat dan memiliki ikatan dengan P_2Y_{12} lebih stabil, sehingga dapat menghambat agregasi platelet.

Modifikasi struktur yang dapat dilakukan pada asam ferulat adalah dengan mengubah gugus OH fenolik dan OH karboksilat menjadi eter dan ester menggunakan pereaksi dimetil sulfat dalam suasana basa. Perubahan OH fenolik dilakukan dengan reaksi substitusi nukleofilik biomolekuler, sedangkan pada OH karboksilat dengan reaksi substitusi pada gugus asil.

Pembentukan Metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil) akrilat terjadi reaksi metilasi menggunakan dimetil sulfat seperti yang dilakukan oleh (Yaqin *et al.*, 2021). Dimetil sulfat memiliki dua gugus metil yang mudah putus. Kedua metil tersebut akan bersifat elektrofil dan dibutuhkan nukleofil untuk membuatkan reaksi berjalan. Asam ferulat yang memiliki gugus asam karboksilat akan berubah menjadi nukleofil apabila bereaksi dengan basa (K_2CO_3).

Radiasi gelombang mikro telah banyak digunakan sebagai sumber energi pada kimia. Telah dilaporkan bahwa, iradiasi menggunakan gelombang mikro memberikan efisiensi yang lebih tinggi dibandingkan dengan pemanasan secara konvensional (De La Hoz *et al.*, 2016). Pada metode konvensional memberikan persentase hasil sebesar 93% dalam 5 jam, sedangkan reaksi esterifikasi

menggunakan gelombang mikro memberikan persentase hasil sebesar 97% dalam 3 menit. Hal ini menunjukkan bahwa metode gelombang mikro lebih efisien dibandingkan metode konvensional (Ekowati, *et al.*, 2019). Iradiasi gelombang mikro dapat memberikan beberapa keuntungan dibandingkan dengan pemanasan secara konvensional. Beberapa keuntungan tersebut, seperti pemanasan yang homogen dan cepat (pemanasan secara internal), percepatan reaksi yang spektakuler, dan pemanasan selektif (De La Hoz *et al.*, 2016).

Proses dengan gelombang mikro menjadi lebih cepat karena panas timbul melalui penyerapan gelombang dan emisi oleh sampel, yang menyebabkan suhu sampel lebih tinggi dibandingkan suhu permukaan dinding reactor (Yaqin *et al.*, 2021). Pemanasan pada gelombang mikro dipengaruhi oleh besarnya daya yang digunakan, sehingga, pada penelitian ini sintesis senyawa Metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil) akrilat dipilih beberapa daya, yaitu 200 watt, 400 watt, dan 800 watt. Proses reaksi sintesis diamati menggunakan profil KLT pada setiap daya, dan dilakukan analisis menggunakan densitometer (Yaqin *et al.*, 2021).

1.2 Rumusan Masalah

1. Apakah metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil) akrilat dapat disintesis senyawa dari bahan awal asam ferulat menggunakan gelombang mikro?
2. Bagaimana sifat fisikokimia senyawa metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil) akrilat dibandingkan dengan asam ferulat?
3. Apakah ada pengaruh daya iradiasi gelombang mikro dengan kecepatan reaksi pembentukan metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil) akrilat

1.3 Tujuan Penelitian

1. Memperoleh senyawa metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil) akrilat dari senyawa awal asam ferulat dengan menggunakan gelombang mikro.
2. Mengetahui perbedaan sifat fisikokimia antara metil (*E*)-3-(3,4-dimetoksifenil) akrilat dengan asam ferulat.

3. Membuktikan adanya pengaruh iradiasi gelombang mikro dengan kecepatan reaksi pembentukan metil (E)-3-(3,4-dimetoksifenil)akrilat.

1.4 Manfaat Penelitian

Memperoleh senyawa turunan asam ferulat yang dapat digunakan sebagai antitrombosis.