

BAB I

PENDAHULUAN

I.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ internal multifungsi terbesar dalam tubuh. Menurut *World Health Organization* (WHO), penyakit ginjal kronis (CKD) telah menjadi penyebab utama kematian kesepuluh di dunia. Kematian pada penderita CKD telah meningkat dari 813 ribu pada tahun 2000 menjadi 1,3 juta pada tahun 2019 (WHO, 2020). Prediksi menunjukkan bahwa penyakit ini akan menjadi penyebab kematian tertinggi kelima secara global pada tahun 2040 (Foreman dkk., 2018). Studi *Global Burden of Disease* (GBD) melaporkan bahwa pada tahun 2017 terdapat 697,5 juta (95% indeks ketidakpastian) kasus CKD. Lebih dari setengah penderita CKD hidup di Asia dengan kasus terbanyak ada di China (132,3 juta) dan India (115,1 juta). Secara khusus, jumlah penderita CKD di Indonesia tergolong tinggi, yakni sebanyak 27,2 juta (Bikbov dkk., 2020).

Akibat yang umum terjadi pada penderita CKD adalah uremia, yakni akumulasi kadar toksin uremik dalam darah. Toksin uremik merupakan produk akhir metabolisme protein yang seharusnya diekskresikan melalui urin (Gingway & Cynober, 2020; Kashani dkk., 2020). Urea dan kreatinin merupakan senyawa toksin uremik yang memiliki berat molekul rendah, mudah larut dalam air, dan umum digunakan sebagai *biomarker* fungsi glomerulus karena kelimpahannya yang tinggi dalam darah. Peningkatan kadar urea dan kreatinin dalam darah berhubungan erat dengan peningkatan produksi *reactive oxygen species* (ROS) secara intraselular yang menyebabkan terjadinya stres oksidatif (Giardino dkk., 2017; F. Liu dkk.,

2022). Selain itu, urea sendiri juga berperan sebagai agen *caotropic* yang dapat mendestabilisasi protein (Kuczera dkk., 2020).

Salah satu solusi untuk menangani uremia adalah hemodialisis, yaitu proses medis yang dilakukan untuk membersihkan penumpukan toksin uremik melalui pertukaran antara darah pasien dan cairan dialisat. Prinsip utama hemodialisis adalah difusi, yaitu transpor toksin uremik melalui membran semipermiabel melawan gradien konsentrasi. Perbedaan konsentrasi dalam darah dan dialisat serta koefisien difusi toksin uremik memengaruhi laju transpor difusi (Man dkk., 1995). Dalam hal ini, solvasi atau interaksi pelarut-terlarut berperan penting dalam difusi. Namun, sebagian besar penelitian sebelumnya lebih berfokus pada pengembangan membran hemodialisis, baik melalui pendekatan *in vitro* maupun *in silico*, tanpa mengeksplorasi mekanisme transpor molekul urea dan kreatinin (Lusiana, Sangkota, et al., 2020; Lusiana, Sasongko, et al., 2020; Sasongko et al., 2020; Siahaan et al., 2021). Meskipun telah ada studi yang membahas struktur urea dalam larutan, penelitian tersebut cenderung berfokus pada konsentrasi tinggi (Lovrinčević et al., 2020; Stumpe & Grubmüller, 2007). Sebaliknya, struktur kreatinin dalam larutan, termasuk pengaruh konsentrasinya, belum dieksplorasi secara mendalam (Panić et al., 2019). Oleh karena itu, pemahaman molekular mengenai mekanisme solvasi dan difusi urea serta kreatinin dengan variasi konsentrasi dalam air menjadi penting sebagai dasar proses hemodialisis. Pendekatan molekular ini secara khusus berfokus pada kondisi darah, di mana terjadi peningkatan konsentrasi urea dan kreatinin akibat gangguan fungsi ginjal. Air dipilih sebagai pelarut karena 90% komposisi darah adalah air.

Metode kimia komputasi dapat menjelaskan struktur dan sifat-sifat makroskopik suatu zat melalui pendekatan molekular. Simulasi dinamika molekul (MD) klasik merupakan metode kimia komputasi yang dapat digunakan untuk mendeskripsikan perilaku dinamika suatu sistem dengan menyelesaikan persamaan Newton (Melzer dkk., 2022). Interaksi antarmolekul dalam simulasi MD klasik digambarkan oleh *force field*. *General Amber Force Field* (GAFF) merupakan *force field* yang dirancang khusus untuk molekul organik yang diperoleh dari perhitungan mekanika kuantum, sehingga dapat merepresentasikan interaksi antarmolekul secara akurat. Metode MD klasik dengan GAFF telah banyak digunakan dalam pemodelan molekul dan memberikan hasil dengan akurasi yang baik dibandingkan terhadap hasil eksperimen. Beberapa penelitian sebelumnya telah menggunakan simulasi dinamika molekul dengan GAFF untuk menjelaskan struktur dan dinamika molekul organik. Anker dkk. (2024) telah melakukan simulasi dinamika molekul dengan GAFF dan OPLS/AA untuk meramalkan struktur dan dinamika urea dalam larutan dan kristal. Sprenger dkk. (2015) telah melakukan simulasi dinamika molekul untuk memprediksi sifat-sifat transpor dan termodinamika cairan ionik.

Berdasarkan uraian di atas, penelitian ini difokuskan pada simulasi dinamika molekul urea dan kreatinin dalam pelarut air pada konsentrasi tertentu untuk mempelajari pengaruhnya terhadap solvasi dan difusi urea dan kreatinin, sebagai dasar dalam peningkatan efisiensi hemodialisis.

I.2 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh konsentrasi urea dan kreatinin terhadap solvasi urea dan kreatinin dalam pelarut air.
2. Menentukan pengaruh konsentrasi urea dan kreatinin terhadap koefisien difusi urea dan kreatinin dalam pelarut air.