

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

### **I.1. Latar Belakang**

Penyakit ginjal kronis atau *Chronic Kidney Disease* (CKD) menjadi salah satu penyebab kematian tidak menular yang terjadi pada lebih dari 800 juta individu di dunia (Kovesdy, 2022). Berdasarkan data *World Health Organization* (WHO), penyakit CKD menjadi penyebab utama kematian urutan kesembilan dengan peningkatan jumlah kematian sebesar 95% antara tahun 2000 hingga 2021 (WHO, 2024). CKD disebabkan karena disfungsi salah satu atau kedua ginjal, yang menyebabkan penurunan kemampuan ginjal untuk menyaring produk limbah atau racun. Akibatnya, tubuh akan menumpuk limbah berupa zat yang tidak dimetabolisme, toksin uremik, metabolit hidrofilik dan zat lain yang memicu masalah kesehatan lebih lanjut. Urea merupakan salah satu toksin uremik dan dikenal juga sebagai agen *caotropic* yang dapat mendestabilisasi protein (Kuczera dkk., 2020). Pada pasien CKD, konsentrasi urea yang tinggi dapat meningkatkan produksi *reactive oxydative stress* (ROS), menyebabkan penyakit kardiovaskular dan kematian pada pasien CKD (Pieniazek dkk., 2021). Produksi ROS terjadi di berbagai jenis sel, yaitu antara lain sel endotel vascular, sel beta, sel tubulus ginjal, epitel ginjal dan endotelial. Peningkatan konsentrasi urea sebesar 10 nmol/L secara signifikan dapat meningkatkan produksi ROS. Pada pasien gagal ginjal tahap awal, konsentrasi urea yang terdeteksi dapat mencapai 10 nmol/L (Giardino dkk., 2017). Terapi pengganti ginjal berupa hemodialisis merupakan salah satu solusi untuk

mengeluarkan urea dari dalam tubuh, dan diperkirakan sebanyak 5,4 juta pasien CKD membutuhkan hemodialisis pada tahun 2030 (Yan dkk., 2024). Hemodialisis menjadi salah satu teknik dalam terapi pengganti ginjal selain transplantasi dan dialisis peritoneal (Martins dkk., 2025). Hemodialisis merupakan metode universal yang digunakan dalam pengobatan pasien CKD dengan menghilangkan senyawa metabolisme beracun seperti urea (Zhou dkk., 2024). Prinsip difusi digunakan dalam proses hemodialisis untuk memfasilitasi pertukaran zat melalui membran semipermeable, sehingga zat beracun berpindah dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah (Mohamed dkk., 2024). Membran semipermeable menjadi komponen paling penting dalam proses hemodialisis yang memfasilitasi difusi selektif zat beracun dengan berat molekul rendah seperti urea dari darah menuju cairan dialisat (Lusiana dkk., 2020). Membran hemodialisis yang digunakan harus bersifat biokompatibel terhadap darah, permeabel untuk difusi senyawa sisa metabolisme, tidak menyerap protein, selektif, dan ukuran pori sesuai dengan senyawa yang diserap (Annisa dkk., 2024; Siahaan dkk., 2021).

Polimer alami dan sintetis yang umum digunakan sebagai membran hemodialisis yaitu selulosa asetat (CA), selulosa eter, polisulfon (PSf), poliakrilonitril (PAN), asam polilaktat (PLA), polietersulfon (PES), polimetil metakrilat (PMMA), polivinil alkohol (PVA), polipropilen (PP), dan poliamida. (Azhar dkk., 2021). Kekurangan polimer sintetis adalah dapat mengadsorpsi protein dan kurang hemokompatibel sehingga diperlukan modifikasi tambahan yang kompleks dan meningkatkan biaya produksi (Zhong dkk., 2021). CA merupakan polimer alami yang paling umum digunakan, namun memiliki kelemahan yaitu

kurangnya selektivitas dan hemokompabilitas (Domke dkk., 2025). Keterbatasan pada CA sebagai material membran telah mendorong pengembangan membran berbasis biopolimer alami yang bersifat lebih hemokompatibel. Salah satu biopolimer yang potensial adalah kitosan. Kitosan merupakan salah satu biomaterial yang mendapat perhatian luas karena memiliki sifat hemokompatibel dan meningkatkan transport urea (Mazhar dkk., 2024). Penelitian yang dilakukan oleh Lusiana dkk., (2020) menunjukkan bahwa kitosan mampu melakukan transport urea lebih baik daripada membran sintesis (polisulfon/PSf). Modifikasi membran PSf dengan kitosan juga meningkatkan kinerjanya dalam mentransport urea dibandingkan dengan PSf murni. Peningkatan transport urea terjadi dari 2,3 mg/dL menjadi 3,07 mg/dL. Penelitian yang dilakukan oleh Siahaan dkk., (2021) dan Sasongko dkk., (2020) melalui pendekatan komputasi turut mendukung kemampuan kitosan dengan mengkaji interaksi urea terhadap dimer kitosan dan PSf. Hasil yang diperoleh yaitu dimer kitosan...urea dan PSf...urea memiliki energi interaksi masing-masing sebesar -35,15 kJ/mol dan -26,40 kJ/mol. Hal ini menunjukkan bahwa kekuatan interaksi pada kitosan lebih tinggi dibandingkan PSf, sehingga kitosan lebih selektif dalam mengadsorpsi urea.

Peningkatan kemampuan membran dalam transport senyawa urea dapat dilakukan dengan modifikasi kitosan menjadi karboksimetil kitosan (CMCs). Gugus karboksimetil pada CMCs menambah jumlah situs aktif sehingga dapat meningkatkan energi interaksi antara CMCs...urea dibandingkan kitosan...urea. Energi interaksi kitosan...urea pada penelitian sebelumnya yaitu hanya -4,76 kJ/mol yang berada pada rentang energi interaksi lemah (Siahaan dkk. 2021).

Penelitian mengenai tingkat transport urea melalui CMCs telah dilakukan oleh Annisa dkk., (2024). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kemampuan transport urea pada membran kitosan murni dan modifikasi dengan CMCs masing-masing yaitu 27,81% dan 33,68%. Hal ini mengindikasikan bahwa jumlah situs aktif yang lebih banyak dibandingkan kitosan akan meningkatkan difusi urea. Gugus karboksimetil menjadi situs aktif tambahan untuk pembentukan ikatan hidrogen, yang memungkinkan interaksi lebih banyak dan kuat dengan molekul urea (Chaiwong dkk., 2020). Hal ini mendukung kinerja CMCs yang lebih baik dalam melakukan transport senyawa urea. CMCs memiliki sifat antibakteri, antijamur, antimikroba, hemokompatibel dan dapat meningkatkan adsorpsi sehingga berpotensi untuk dijadikan membran (Abd El-Hack dkk., 2020; Zajac dkk., 2023). Perbedaan posisi gugus fungsi karboksimetil pada CMCs dapat mempengaruhi kemampuan CMCs sebagai membran hemodialisis. Metode kimia komputasi digunakan untuk analisis lebih lanjut mengenai pengaruh perbedaan posisi gugus fungsi karboksimetil pada CMCs terhadap interaksi antara CMCs...urea, celah energi, solvasi dan koefisien difusi urea. Energi interaksi dan celah energi untuk mengetahui kekuatan interaksi antara CMCs...urea dan kemampuan jenis CMCs untuk melepaskan urea. Analisis solvasi untuk mengetahui interaksi dan jumlah keberadaan urea disekitar CMCs untuk mendukung analisis koefisien difusi.

Penelitian ini dilakukan dengan pendekatan mekanika kuantum dan mekanika klasik. Mekanika kuantum dilakukan dengan metode *Density Functional Theory* (DFT) untuk menghasilkan interaksi antara posisi gugus fungsi karboksimetil pada CMCs sebagai membran dengan molekul urea dan celah energi. Simulasi dinamika

molekul (MD) klasik, interaksi antarmolekul digambarkan oleh *force field* berupa *Optimized Potentials for Liquid Simulations - All Atom* (OPLS-AA). MD menggunakan OPLS-AA telah dilakukan dalam penelitian terdahulu untuk mengkaji struktur dan dinamika molekul organik. Penelitian Anker dkk. (2024), pendekatan simulasi MD dilakukan dengan menggunakan metode OPLS-AA untuk menganalisis struktur serta dinamika urea dalam larutan maupun padatan kristal. Pada penelitian ini, MD dilakukan untuk menentukan RDF, jumlah ikatan hidrogen, MSD, dan koefisien difusi dari molekul urea terhadap perbedaan posisi gugus karboksimetil pada membran CMCs dalam larutan.

## **I.2. Tujuan Penelitian**

1. Menentukan pengaruh posisi gugus fungsi karboksimetil pada CMCs terhadap energi interaksi dengan urea, celah energi, solvasi dan koefisien difusi untuk meningkatkan kemampuan difusi urea.
2. Menentukan posisi gugus fungsi CMCs paling potensial untuk membran hemodialisis dengan nilai koefisien difusi tertinggi.