

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ginjal merupakan organ tubuh pada manusia yang berfungsi untuk menyaring zat sisa metabolisme pada tubuh. Ketika seseorang mengalami gagal ginjal, maka terjadi penurunan fungsi pada ginjal sehingga tidak bisa membuang racun dan zat-zat sisa dalam tubuh dengan baik (Namekawa *et al.*, 2013). Gagal ginjal ini terbagi menjadi dua macam, yaitu gagal ginjal akut dan gagal ginjal kronik. Gagal ginjal akut adalah penurunan fungsi pada ginjal yang terjadi secara mendadak dan diikuti dengan kenaikan kadar kreatinin dalam tubuh. Sedangkan gagal ginjal kronik adalah penurunan fungsi ginjal yang terjadi secara bertahap dan tidak terdapat gejala pada awalnya (Lakhmir *et al.*, 2014)

Transplantasi ginjal dan dialisis merupakan treatment yang dapat digunakan oleh penderita gagal ginjal akut. Dialisis dibagi menjadi dua yaitu Peritoneal Dialisis dan Hemodialisis (HD). Kelemahan dari transplantasi ginjal yakni keterbatasan mendapatkan ginjal yang sesuai dengan tubuh pasien serta membutuhkan waktu yang relatif lama. Perbedaan antara hemodialisis dengan peritoneal dialisis yaitu berada pada proses pembersihan darah, hemodialisis menggunakan dializer sedangkan Peritoneal Dialisis menggunakan jaringan pada rongga perut. Selain itu, hemodialisis dapat menghilangkan kelebihan cairan dan zat sisa seperti urea dan kreatinin dalam aliran darah, sementara Peritoneal Dialisis hanya memperbaiki ketidakseimbangan elektrolit dengan membuang racun dalam aliran darah. Ketiga pilihan treatment yang dapat dilakukan oleh pasien gagal ginjal, hemodialisis merupakan pengobatan yang lebih efektif untuk dilakukan dan yang paling sering digunakan oleh masyarakat adalah penanganan secara hemodialisis (Lakhmir *et al.*, 2014). Perawatan pada kasus gagal ginjal, selain transplantasi ginjal, hemodialisis merupakan solusi terbaik (Tawada *et al.*, 2016).

Hemodialisis merupakan terapi pengganti fungsi ginjal dengan menggunakan teknologi canggih yang bertujuan untuk menghilangkan sisa-sisa metabolisme tubuh khususnya racun uremik dari sirkulasi darah manusia seperti kelebihan air; sodium; potassium; hidrogen; urea; kreatinin; asam urat; dan substansi lain yang tidak bisa dikeluarkan oleh urin (Raharjo *et al.*, 2019). Prinsip hemodialisis merupakan pembersihan sisa-sisa metabolisme yang melewati membran *semi-permeable* melalui mekanisme difusi dan ultrafiltrasi. Membran yang digunakan dibagi menjadi dua yaitu *low flux* dan *high flux*. Membran *low flux*, menggunakan dialyzer dengan permeabilitas rendah terhadap air, sedangkan membran *high flux*, menggunakan membran non-selulosa dengan meningkatkan permeabilitas dan mampu menghilangkan molekul berukuran sedang (10000 - 15.000 Dalton) termasuk protein inflamasi, β_2 microglobulin, dan lipoprotein (Oshvandi *et al.*, 2014). Membran difusi berfokus pada filtrasi di molekular berukuran kecil yang larut dalam air seperti urea dan kreatinin, sedangkan membran adsorpsi seperti hemoperfusi yang biasanya digunakan untuk membersihkan *protein-bounded uremic toxin* (PBUT) (Raharjo *et al.*, 2019).

Urea dan kreatinin merupakan racun uremik umum yang terakumulasi pada penderita gagal ginjal. Konsentrasi rata-rata urea dan kreatinin pada penderita yaitu sebesar $38,333 \pm 18,333$ and 1204 ± 407 μmol , sedangkan pada orang normal yang sehat masing-masing kurang dari 6700 and 106 μmol (Lu *et al.*, 2015). Kadar normal kreatinin pada pria adalah 0,7-1,3 mg/dL dan wanita 0,6-1,1 mg/dL (David C dan Dugdale, 2013). Kadar normal kreatinin dalam darah yaitu sebesar 40-150 μM sedangkan pada anak-anak dan pasien penderita tertentu memiliki kadar kreatinin yang lebih rendah (Tajarrood *et al.*, 2016). Untuk menurunkan kadar kreatinin serum dalam tubuh dapat dilakukan dengan memperbaiki kembali fungsi ginjal, perlu dilakukan cuci darah (hemodialisis) (Purnawinadi, 2021).

Efek toksik disebabkan oleh senyawa yang sulit dihilangkan dengan dialisis (Liabeuf *et al.*, 2011). *Indoksil sulfat* dan *p-cresyl sulfat* atau *p-cresol* merupakan salah satu contoh dari PBUT (*Protein Bounded Uremic Toxin*). Kedua senyawa ini menjadi salah satu faktor yang menyebabkan penyakit gagal ginjal

(Ito & Yoshida, 2014). Diantara racun uremik yang terikat protein, indoksil sulfat sulit dihilangkan melalui dialisis biasa, karena kemampuan pengikatan proteinnya yang kuat. Selain itu, adsorben racun uremik dapat digunakan untuk mengikat prekursor indoksil sulfat dan p-cresyl sulfat. Oleh karena itu, adanya adsorben racun uremik dapat memperbaiki gejala yang disebabkan oleh racun uremik (W. C. Liu et al., 2018).

Indoksil sulfat sebagai racun uremik yang tidak dapat dihilangkan dengan menggunakan membran hemodialysis konvensional, senyawa ini dapat dihilangkan dengan proses adsorpsi. Material yang efisien untuk adsorpsi harus memiliki luas permukaan yang tinggi, stabilitas, keamanan toksikologis, dan selektivitas. Luas permukaan internal yang tinggi dari adsorben akan meningkatkan kapasitas yang dibutuhkan untuk proses pemisahan atau pemurnian yang sukses. Adsorben dapat dibuat dengan luas permukaan berkisar $100 \text{ m}^2/\text{g}$ hingga lebih dari $3000 \text{ m}^2/\text{g}$. Dalam pengaplikasiannya biasanya dalam rentang $300\text{--}1200 \text{ m}^2/\text{g}$ (Crittenden *et al.*, 1998). Beberapa material diteliti untuk adsorpsi racun uremik. Percobaan *in vitro* telah menunjukkan bahwa beberapa material seperti karbon aktif, *hydrous aluminosilikat* seperti *phyllosilicates clays*, zeolit dan sepiolit dapat digunakan sebagai adsorben racun uremik (Koubaissy *et al.*, 2017).

Karbon aktif dan zeolit telah menjadi adsorben yang paling umum digunakan, karena kedua material tersebut bisa menyerap berbagai jenis racun uremik dan relative murah dibandingkan dengan material yang lain (Ma *et al.*, 2021). Adapun hal yang harus diperhatikan pada proses adsorpsi, yaitu adsorpsi yang tidak spesifik adalah masalah utama pada material adsorben yang akan kontak langsung dengan darah. Selain itu, adsorpsi yang tidak spesifik akan menyebabkan peningkatan efek samping karena material adsorben akan menghilangkan biomolekul yang diperlukan untuk menjaga kesehatan tubuh (Ma *et al.*, 2021).

Pada proses hemodialisis, darah dari pasien gagal ginjal disaring keluar tubuh melalui membran filtrasi (membran hemodialisis) kemudian dikembalikan lagi kedalam tubuh pasien. Pori-pori kecil pada membran hemodialisis dengan

diameter 0,6 hingga 1,5 mm berfungsi untuk mengeluarkan racun-racun yang berada di dalam tubuh dan protein yang masih dibutuhkan oleh tubuh tetap tertinggal (Furtado *et al.*, 2015). Kriteria membran dialisis yaitu memiliki permeabilitas zat terlarut yang tinggi, permeabilitas air yang tinggi, keseimbangan antara permeabilitas zat terlarut dan air, kekuatan mekanis saat basah, biokompatibilitas, dan biaya yang rendah. Penelitian yang dilakukan oleh (Idris & Irfan, 2015) menyatakan bahwa membran *hollow fiber* dengan menggunakan bahan dasar PES dalam penggunaan hemodialisis memiliki permeabilitas sebesar 1,2 L/m²jam.

Para peneliti mengembangkan konsep *Mixed Matrix Membrane* (MMM) untuk memperoleh perangkat pemurnian darah yang efisien. Dalam beberapa konsep MMM, material adsorpsi digabungkan dengan membran *hollow fiber*, sehingga difusi dan adsorpsi bisa terjadi dalam satu waktu (Raharjo *et al.*, 2019). MMM sudah dikembangkan dengan luas seperti mengkombinasikan *Ethylene Vynyl Alcohol*(EVOH)-zeolite (Namekawa *et al.*, 2013), polimetil metakrilat(PMMA)-zeolite (Lee *et al.*, 2016), PES-Hidroksiapatit(HAP) (Sun, J. & Wu, 2014), PES-PVP (Tijink *et al.*, 2012), PES-*Multi-Walled Carbon Nanotube* (MWCNT) (Abidin *et al.*, 2016), dan *Peroxi Acetil Nitrates* (PAN) – *Zeolite Socony Mobil-5* (ZSM5) (Lu *et al.*, 2016). Pencampuran antara polimer dengan material anorganik dapat meningkatkan performa dari suatu membran. Penggunaan material anorganik terutama nanopartikel lebih disukai karena preparasi membrannya yang tidak sulit untuk dilakukan (Zinadini *et al.*, 2015).

Material yang akan digunakan sebagai membran HD harus memenuhi persyaratan utama yaitu memiliki biokompatibilitas yang baik dan efektif untuk menghilangkan racun uremik (Raharjo *et al.*, 2019). Polietersulfon (PES) merupakan salah satu material yang paling umum digunakan untuk membran HD. Material lainnya yang biasa digunakan yaitu selulosa triasetat, *polysulfone*, *polyamide*, *polyacrylonite*, dan *polymethylmethacrylate* (Sakai & Matsuda, 2011). PES memiliki beberapa keuntungan diantaranya yaitu polimer ini memiliki sifat oksidatif yang bagus, kekuatan termal yang stabil, dan mempunyai sifat kimia dan mekanik yang baik (Zhao *et al.*, 2013). Selain itu, PES juga merupakan membran

sinestis yang memiliki permeabilitas yang baik dan memiliki dinding yang lebih tipis. Material ini juga terbukti digunakan untuk proses difusi (Ronco & Clark, 2018). Membran PES memiliki kelemahan yakni mudahnya terjadi *fouling* karena sifat dari PES yang hidrofobik (Pourjafar *et al.*, 2012).

Untuk meningkatkan sifat hidrofilitas dan sifat *antifouling* yaitu dilakukan modifikasi membran dalam pembuatannya. Salah satu metode yang dapat dilakukan yaitu *polimer blending*. Metode ini dilakukan yaitu dengan cara melakukan pencampuran polimer yang berbeda menjadi satu dalam suatu membran. Dari beberapa peneliti sebelumnya melaporkan bahwa adanya modifikasi membran dengan penambahan aditif hidrofilik ke dalam larutan dapat mencegah terjadinya *fouling* (Wang *et al.*, 2014).

Polivinyl pyrrolidone (PVP) adalah salah satu bahan aditif yang dapat ditambahkan pada polimer untuk meningkatkan kualitas dan sifat dari suatu polimer. Dengan adanya penambahan PVP sebagai polimer hidrofilik organik dalam pembuatan membran berpori secara inversi fasa dapat meningkatkan permeabilitas dan selektifitas membran ultrafiltrasi (Wang *et al.*, 1999). PVP merupakan polimer yang larut dalam air yang baik dan banyak digunakan sebagai agen pembentuk pori dalam persiapan membran karena karakteristiknya seperti sifat kelarutannya, stabilitas lingkungan, mudah diproses, mampu meningkatkan porositas membran dan kemampuan dalam menghubungkan pori-pori (Cranford *et al.*, 1999; Mallakpour & Naghdi., 2016; Torrestiana-Sanchez *et al.*, 1999). PVP secara fisiologis bersifat inert, polimer yang larut dalam air, non-ionik, dan sangat polar baik dalam bentuk cair maupun bubuk (Irfan *et al.*, 2014). PVP menunjukkan pembentukan *film* yang sangat baik dan memiliki karakteristik perekat, memberikan stabilitas pH dan ketahanan yang kuat terhadap dekomposisi termal dalam air, dan dilaporkan tidak beracun dan hemokompatibel (Koczur *et al.*, 2015; Liu *et al.*, 2013). Peran PVP dalam membran sintesis tergantung pada berat molekulnya. Pada berat molekul rendah, PVP bertindak sebagai pembentuk pori sementara pada berat molekul tinggi, perannya akan berubah menjadi agen hidrofilisasi bukan sebagai aditif pembentuk pori (Dehghan & Barzin, 2021).

Pada umumnya, membran yang digunakan untuk hemodialisis lebih banyak menggunakan membran *hollow fiber* dibandingkan membran *flat*. Membran *flat* memiliki berbagai kelemahan yaitu sering terjadinya *fouling* yang menyebabkan kinerja membran menjadi berkurang. Selain itu, membran *flat* juga mempunyai luas permukaan yang relatif kecil apabila diaplikasikan untuk hemodialisis (Baker, 2004).

Jika dibandingkan dengan membran *flat*, membran *hollow fiber* memiliki beberapa keunggulan untuk hemodialisis yaitu ukuran serat berongga yang lebih kecil. Hal ini menyebabkan kinerja membran *hollow fiber* lebih tinggi (Baker, 2004). Kinerja membran *hollow fiber* lebih tinggi karena luas permukaan membran *hollow fiber* yang lebih besar dari pada permukaan membran datar. Luas area membran *hollow fiber* lebih besar tiap satu satuan volume sehingga lebih efektif untuk pemisahan. Luas permukaan ini yang membuat membran *hollow fiber* memiliki massa jenis total $3000 \text{ m}^2/\text{m}^3$ dibandingkan membran *flat* yang memiliki massa jenis total $400 \text{ m}^2/\text{m}^3$ (Pabby *et al.*, 2009). Membran *hollow fiber* juga mempunyai struktur mekanik yang lebih kuat jika dibandingkan membran *flat* (Peng *et al.*, 2012).

Modifikasi membran yang dilakukan dengan adanya pencampuran material anorganik terutama nanopartikel telah banyak diteliti karena mudah dilakukan baik dalam pengoperasiannya maupun saat preparasi membran. Selain itu juga dapat dilakukan proses modifikasi hidrofilik. Material anorganik yang biasa digunakan yaitu TiO_2 (L. Liu *et al.*, 2012; Vatanpour *et al.*, 2012), ZrO_2 (Pang *et al.*, 2014), Al_2O_3 (F. Liu *et al.*, 2011), ZnO (Liang *et al.*, 2012), dan SiO_2 (Yu *et al.*, 2009), sehingga material tersebut secara signifikan mampu meningkatkan hidrofililitas (Zinadini *et al.*, 2015).

Nanopartikel yang ditambahkan juga dapat berupa adsorben yang dapat menyerap racun uremik. Zeolit terbukti sebagai material yang berpotensi, dan telah dipilih oleh para peneliti sebagai material adsorpsi (Lu *et al.*, 2016). Sifat kristal dari kerangka zeolit dijamin adanya keseragaman dalam pembukaan pori-pori sehingga pori-pori tersebut mampu menyerap racun uremik dalam darah (Raharjo *et al.*, 2019), Zeolit merupakan material yang paling umum digunakan

sebagai adsorben karena mudah didapatkan di alam dan mudah untuk disintesis di laboratorium (Lu *et al.*, 2015). Masalah utama dari suatu material dalam aplikasi hemodialisis adalah selektivitas ukuran pori oleh karena itu dibutuhkan peningkatan dalam selektivitas ukuran pori. Zeolit memiliki ukuran pori dan bentuk yang berbeda-beda sehingga zeolit dapat menjadi adsorben yang selektif dan berguna (Zaarour *et al.*, 2014). Selain pori-pori yang dihasilkan, zeolit juga tidak beracun dan *non-degrade* pada kondisi fisiologis. Keunggulan yang dimiliki oleh zeolit ini menjadikan zeolit baik dikombinasikan dengan polimer lain untuk aplikasi hemodialisis.

Pada penelitian ini digunakan jenis Zeolit-Y. Zeolit ini dipilih karena hidrofilitasnya, biokompatibilitasnya, dan merupakan material yang tidak beracun (Namekawa *et al.*, 2014). Menurut hasil penelitian Purnomo *et al.* (2018) Zeolit-Y memiliki biokompatibilitas yang bagus dan merupakan material antibakteri. Pada penelitian ini, jarak *air gap* yang divariasikan menentukan waktu yang dibutuhkan *fiber* untuk terpapar dengan udara selama proses *spinning*. Jarak *air gap* dari *spinneret* dan bak koagulan merupakan bagian krusial dalam pembentukan membran HF terutama pada bagian dalam dan luar morfologi membran. Semakin tinggi jarak *air gap* menandakan *fiber* yang terpapar dengan udara dan efek gravitasi menyebabkan rata-rata ukuran pori lebih besar daripada jarak *air gap* yang rendah. Semakin besar ukuran pori tersebut juga mempengaruhi peningkatan porositas membran (Peng *et al.*, 2008).

Pada penelitian ini telah dihasilkan membran dengan bahan Polietersulfon (PES) dan Zeolit-Y. Polivinilporilidon (PVP) digunakan sebagai bahan aditif pembentuk pori. Selain itu *N-methyl pyrrolidone* (NMP) digunakan sebagai pelarut. Metode yang digunakan pada penelitian ini yaitu metode *dry-wet spinning*. Metode ini digunakan karena dinilai mudah dan efektif untuk pembuatan membran *hollow fiber*. Karakterisasi dari membran *hollow fiber* dan Zeolit-Y yang dilakukan pada penelitian ini yaitu terdiri dari *X-Ray Diffraction* (XRD), *Fourier Transformation Infrared* (FTIR), dan *Field-Emission Scanning Electron Microscopy* (FE-SEM). *Scanning Electron Microscopy* (SEM), pengukuran ketebalan, dan uji hidrofilitas membran. Adapun uji yang dilakukan

untuk melihat kinerja dari membran *hollow fiber* yaitu uji fluks air, rejeksi protein, dan penghapusan zat terlarut. Untuk uji biokompatibilitas yang akan dilakukan yaitu uji hemolisis.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang di atas, rumusan masalah pada penelitian ini adalah;

1. Bagaimana pengaruh jarak *air gap* pada kinerja membran terhadap pengurangan kreatinin dan indoksil sulfat?
2. Bagaimana hasil dari karakterisasi membran *hollow fiber* PES/Zeolit-Y?
3. Bagaimana sifat biokompatibilitas dari membran *hollow fiber* PES/Zeolit-Y?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu;

1. Menentukan pengaruh jarak *air gap* pada kinerja membran terhadap pengurangan kreatinin dan indoksil sulfat.
2. Menentukan hasil dari karakterisasi membran *hollow fiber* PES/Zeolit-Y yang telah dikembangkan.
3. Menentukan sifat biokompatibilitas membran *hollow fiber* PES/Zeolit-Y.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan menambah wawasan tentang pembuatan membran *hollow fiber* dan diperoleh komposisi baru dalam membuat membran hemodialisis dengan kemampuan mencuci darah lebih baik. Pengembangan membran ini akan mampu mengurangi racun uremik yang larut dalam air dan terikat dengan protein bagi penderita gagal ginjal. Membran yang dihasilkan akan bermanfaat di bidang kesehatan terutama pada peningkatan kualitas hidup penderita gagal ginjal.