

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit Ginjal Kronis (CKD) merupakan masalah kesehatan global dengan prevalensi sekitar 8–10% penduduk dunia, ditegakkan bila laju filtrasi glomerulus (GFR) <60 mL/menit/1,73 m² selama minimal tiga bulan (Bikbov et al., 2020). Pada kondisi ini, kemampuan ginjal mengeliminasi obat menurun signifikan sehingga risiko akumulasi dan toksisitas meningkat.

Pada tubulus proksimal, senyawa kationik ditransfer secara aktif melalui dua sistem transporter utama: Organic Cation Transporter 2 (OCT2, SLC22A2) di membran basolateral sebagai jalur *uptake*, serta Multidrug and Toxin Extrusion Protein 1 dan 2-K (MATE1/MATE2-K, SLC47A1/SLC47A2) di membran apikal sebagai jalur efluks. Cisplatin, agen kemoterapi berbasis platinum yang banyak digunakan, merupakan substrat utama sistem OCT2–MATE. Filipski et al. (2009) dan Ciarimboli et al. (2010) membuktikan bahwa OCT2 memediasi *uptake* cisplatin ke sel tubulus, sedangkan MATE1 berperan dalam efluks menuju lumen tubulus. Gangguan pada jalur efluks ini berujung pada akumulasi cisplatin intraseluler yang memicu stres oksidatif, apoptosis, dan nekrosis—dasar patofisiologis nefrotoksitas cisplatin.

Pada pasien CKD, ekspresi MATE1 dan MATE2-K menurun (Saad et al., 2022; Liabeuf et al., 2025), sehingga kapasitas efluks cisplatin berkurang dan risiko akumulasi intraseluler meningkat. Varian genetik MATE dengan kehilangan fungsi transport (Kajiwarra et al., 2009) memperkuat hubungan antara gangguan fungsi transporter dan risiko nefrotoksitas. Relevansi klinis lebih lanjut tercermin pada interaksi obat: cimetidine (inhibitor OCT2) dilaporkan memengaruhi efikasi dan klirens cisplatin (Mody et al., 2022), sedangkan ondansetron memperburuk nefrotoksitas melalui inhibisi MATE (Li et al., 2013).

Meskipun peran OCT2 dan MATE dalam transpor cisplatin telah banyak diteliti secara *in vitro* dan *in vivo*, kajian yang mengintegrasikan simulasi *molecular docking* secara komprehensif terhadap ketiga transporter dalam konteks CKD masih terbatas. Pendekatan *in silico* memungkinkan analisis afinitas ikatan, pola interaksi, dan residu kritis secara atomik dengan efisiensi waktu dan biaya, sebelum dilakukan validasi eksperimental.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola interaksi molekuler cisplatin dengan transporter ginjal OCT2, MATE1, dan MATE2-K melalui simulasi *molecular docking*?
2. Transporter mana yang menunjukkan afinitas pengikatan paling kuat terhadap cisplatin, dan apa makna biologisnya dalam konteks mekanisme uptake-efluks?
3. Bagaimana hasil docking dapat menjelaskan mekanisme nefrotoksisitas cisplatin, khususnya pada pasien CKD dengan penurunan ekspresi transporter MATE?
4. Apa implikasi klinis dari pola interaksi cisplatin–transporter terhadap strategi nefroprotektif dan interaksi obat?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Menganalisis interaksi molekuler cisplatin dengan transporter ginjal OCT2, MATE1, dan MATE2-K melalui pendekatan *molecular docking* sebagai dasar prediksi mekanisme nefrotoksisitas pada kondisi CKD.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Melakukan simulasi *molecular docking* cisplatin terhadap struktur tiga dimensi OCT2, MATE1, dan MATE2-K menggunakan AutoDock Vina.
2. Mengidentifikasi residu asam amino kritis pada situs aktif masing-masing transporter yang berinteraksi dengan cisplatin.

3. Membandingkan afinitas relatif dan pola interaksi cisplatin pada ketiga transporter secara komparatif.
4. Menafsirkan hasil docking dalam konteks mekanisme nefrotoksisitas cisplatin pada CKD dan implikasinya bagi strategi nefroprotektif.
5. Menghubungkan hasil simulasi dengan data biologis ekspresi transporter pada CKD untuk memperkuat interpretasi mekanistik.

1.4 State of the Art

Tabel 1 merangkum studi-studi relevan yang menjadi dasar identifikasi kesenjangan penelitian ini.

Tabel 1 State of the Art Penelitian Terkait Transpor Cisplatin oleh Transporter Ginjal

Peneliti (Tahun)	Metode	Target	Temuan Utama	Gap / Keterbatasan
Ciarimboli et al., 2010	In vitro (HEK293)	OCT2	Cisplatin adalah substrat utama OCT2 dengan afinitas tinggi	Tidak ada analisis interaksi struktural atomik
Filipski et al., 2009	In vivo (tikus)	OCT2, MATE1	Inhibisi MATE1 memperparah nefrotoksisitas cisplatin	Mekanisme binding MATE1 belum diteliti secara in silico
Freitas-Lima et al., 2020	In vivo (knockout)	PPAR- α , OCT2, MATE1	Deplesi PPAR- α melindungi ginjal via modulasi OCT2/MATE1	Tidak spesifik pada interaksi molekuler cisplatin–transporter
Hucke et al., 2024	In vitro (HEK293, MDCK)	OCT2	Inhibisi OCT2 oleh obat kationik menurunkan toksisitas cisplatin	Tidak ada analisis docking; fokus pada regulasi farmakologis

Dari tabel di atas, belum ada kajian yang secara menyeluruh mengintegrasikan molecular docking terhadap ketiga transporter (OCT2, MATE1, MATE2-K) dalam konteks CKD, sehingga penelitian ini memiliki tingkat kebaruan yang tinggi.

1.5 Hipotesis

1. Cisplatin diprediksi memiliki afinitas ikatan yang berbeda di antara ketiga transporter, dengan kecenderungan afinitas terkuat pada salah satu transporter MATE; perbedaan afinitas ini ditafsirkan secara hati-hati mengingat keterbatasan resolusi metode docking.
2. Cisplatin dikenali sebagai substrat oleh OCT2, MATE1, dan MATE2-K melalui interaksi residu yang konsisten dengan mekanisme pengenalan kation, namun tiap transporter menampilkan perbedaan kekuatan afinitas.
3. Penurunan ekspresi MATE1 dan MATE2-K pada CKD memperburuk akumulasi cisplatin di sel tubulus proksimal sehingga memicu stres oksidatif, apoptosis, dan nekrosis.
4. Integrasi hasil simulasi docking dengan data biologis CKD memperkuat penjelasan mekanistik nefrotoksisitas cisplatin dan membuka peluang pengembangan strategi nefroprotektif berbasis modulasi transporter.

1.6 Manfaat Penelitian

1. Menyajikan data prediktif *in silico* mengenai peran OCT2 dan MATE dalam mediasi nefrotoksisitas cisplatin pada kondisi CKD.
2. Menyediakan landasan ilmiah bagi pengembangan strategi nefroprotektif dan modifikasi regimen kemoterapi yang mempertimbangkan interaksi cisplatin–transporter.
3. Mendukung pemanfaatan molecular docking sebagai metode presisi untuk mengevaluasi risiko toksisitas obat sebelum validasi eksperimental.
4. Memberikan kontribusi ilmiah bagi farmakoterapi yang lebih aman pada pasien kanker dengan komorbiditas CKD.
5. Menawarkan model integratif *in silico*–data biologis CKD sebagai referensi penelitian translasi di bidang farmasi klinik.