

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA *TARGET MEDIATED
DRUG DISPOSITION* (TMDD)**

SKRIPSI

**OLEH
SIRAJATUN NUR
NIM. 13610005**



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA *TARGET MEDIATED
DRUG DISPOSITION* (TMDD)**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**Oleh
Sirajatun Nur
NIM. 13610005**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2020**

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA *TARGET MEDIATED
DRUG DISPOSITION* (TMDD)**

SKRIPSI

Oleh
Sirajatun Nur
NIM. 13610005

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 07 Februari 2020

Pembimbing I,

Pembimbing II,



Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001



Mohammad Jamhuri, M.Si
NIP. 19810502 200501 1 004

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA *TARGET MEDIATED
DRUG DISPOSITION* (TMDD)**

SKRIPSI

Oleh
Sirajatun Nur
NIM. 13610005

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Tanggal 10 Juni 2020

Penguji Utama : Ari Kusumastuti, M.Si., M.Pd

Ketua Penguji : Dr. Heni Widayani, M.Si

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Anggota Penguji : Mohammad Jamhuri, M.Si



Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sirajatun Nur

NIM : 13610005

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD)

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri, bukan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 07 Februari 2020
Yang membuat pernyataan



Sirajatun Nur
NIM.13610005

MOTO

“Hiduplah untuk memberi sebanyak-banyaknya bukan menerima sebanyak-banyaknya”



PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Ayahanda Sunardin (Almarhum) dan Ibunda Jaleha yang senantiasa ikhlas dan istiqomah mendoakan, memberi nasihat, semangat, dan kasih sayang yang tak ternilai. Untuk Ayahanda Arsyad dan ibunda Aisah (Almarhumah) yang selalu sabar merawat dan memberi teladan yang baik bagi penulis. Serta kakanda Yusuf yang selalu memberikan motivasi dan doa.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji bagi Allah Swt yang selalu melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayahNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada Nabi Muhammad Saw yang telah menuntun manusia dari jalan kegelapan menuju ke jalan yang terang benderang yaitu *ad-Din al-Islam*.

Dalam penyusunan skripsi ini tidak lepas dari petunjuk dan bimbingan serta masukan dari berbagai pihak. Untuk itu, penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Abd. Haris, M.Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku ketua Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan arahan, nasihat, dan pengalaman berharga kepada penulis.
4. Mohammad Jamhuri, M.Si, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan ilmunya kepada penulis.
5. Orang tua serta semua keluarga yang telah memberi dukungan selama ini.

6. Dosen Jurusan Matematika yang telah banyak memberikan arahan dan berbagi ilmunya kepada penulis.
7. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini baik materil maupun moril.

Semoga Allah Swt melimpahkan rahmat dan karuniaNya kepada kita semua. Selain itu, penulis juga berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat khususnya bagi penulis dan pembaca pada umumnya. *Aamiin Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Malang, 07 Februari 2020

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGANTAR	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
ملخص	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	2
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.5 Batasan Masalah.....	3
1.6 Metode Penelitian.....	3
1.7 Sistematika Penulisan.....	4
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Persamaan Differensial.....	7
2.2 Sistem Persamaan Diferensial.....	8
2.3 Analisis Kestabilan.....	9
2.3.1 Titik Tetap.....	10
2.3.2 Linierisasi.....	10
2.3.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen.....	11
2.3.4 Kestabilan Titik Tetap.....	12
2.3.5 Jenis Kestabilan dan Trayektor.....	14
2.3.6 Kriteria <i>Routh-Hurwitz</i>	15
2.4 Model Matematika.....	17

2.4.1 Model Target Mediated Drug Disposition (TMDD).....	18
2.4.2 Interaksi Obat-Reseptor (farmakodinamika)	22
2.4.3 Mekanisme Efek Obat	23
2.4.4 Transduksi Sinyal.....	25
2.4.5 Model Farmakokinetik	27
2.4.6 Reseptor	30
2.5 Perspektif Islam Mengenai obat	32
 BAB III PEMBAHASAN	
3.1 Diagram Alir Model Matematika Target Mediated Drug Disposition .	33
3.1.1 Konstruksi Model Matematika	36
3.2 Analisis Kestabilan Model	37
3.2.1 Titik Tetap	37
3.2.2 Kestabilan Titik Tetap	41
3.2.3 Simulasi Numerik.....	49
 BAB IV PENUTUP	
4.1 Kesimpulan.....	64
4.2 Saran.....	64
 DAFTAR RUJUKAN	 65
 LAMPIRAN-LAMPIRAN	
RIWAYAT HIDUP	

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Jenis-jenis Kestabilan	14
Tabel 3.1 Nilai Awal Variabel Model TMDD	21
Tabel 3.2 Nilai Parameter Model TMDD	22



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Node Stabil.....	14
Gambar 2.2 Node Tidak Stabil.....	14
Gambar 2.3 Spiral Stabil.....	15
Gambar 2.4 Spiral Tidak Stabil.....	15
Gambar 2.5 Trayektori Sadel.....	15
Gambar 2.6 Trayektori Titik Pusat.....	15
Gambar 2.7 Model TMDD.....	19
Gambar 2.8 Disposisi Obat Empat Fase.....	21
Gambar 2.9 Transduksi Sinyal Intraseluler.....	25
Gambar 2.10 Transduksi Sinyal Secara Umum.....	27
Gambar 2.11 Model Satu Kompartemen Terbuka.....	29
Gambar 2.12 Model Dua Kompartemen Terbuka.....	30
Gambar 3.1 Diagram Alir Model TMDD.....	33
Gambar 3.2 Grafik Konsentrasi Molekul.....	52
Gambar 3.3 Grafik Konsentrasi Ligan Terhadap Waktu.....	53
Gambar 3.4 Grafik Disposisi yang Kompleks Terhadap Waktu.....	55
Gambar 3.5 Grafik Konsentrasi Reseptor Terhadap Waktu.....	57
Gambar 3.6 Grafik Konsentasi Reseptor-Ligan Kompleks Terhadap Waktu.....	58
Gambar 3.7 Grafik Konsentrasi L dengan Dosis Obat yang Berbeda.....	60
Gambar 3.8 Grafik Konsentrasi R dengan Dosis Obat yang Berbeda.....	61
Gambar 3.9 Grafik Konsentrasi P dengan Dosis Obat yang Berbeda.....	62

ABSTRAK

Nur, Sirajatun. 2020. **Analisis Dinamik Model Matematika Target Mediated Drug Disposition (TMDD)**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si, (2) Mohammad Jamhuri, M.Si.

Kata kunci: Analisis Dinamik, Sistem Nonlinier, Model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD)

Penelitian ini membahas tentang analisis dinamik model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD) yang dibentuk dalam sistem persamaan diferensial biasa nonlinier. Model TMDD terdiri dari tiga persamaan masing-masing memiliki variabel terikat yakni ligan, reseptor atau target, dan ligan-reseptor kompleks. Ligan-reseptor kompleks terbentuk karena ligan berikatan secara reversibel dengan reseptor. Analisis kestabilan diamati melalui titik tetap, nilai eigen, dan solusi umum dari model yang telah dilinierkan di sekitar titik tetap, maka diperoleh bahwa model tersebut stabil menuju titik tetapnya. Nilai eigen yang diperoleh semuanya merupakan bilangan riil negatif yang berarti titik tetapnya bersifat stabil asimtotik. Simulasi numerik dari model TMDD serta grafik konsentrasi masing-masing variabel diperoleh dengan menggunakan metode ODE-45. Berdasarkan simulasi numerik, dinamika model TMDD menunjukkan adanya pengaruh mediator yang disebut sebagai reseptor terhadap perubahan konsentrasi ligan ketika terjadi ikatan antara ligan dan reseptor.

ABSTRACT

Nur, Sirajatun. 2020. **Dynamic Analysis of Mathematical Model of Target Mediated Drug Disposition (TMDD)**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisors: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si, (2) Mohammad Jamhuri, M.Si.

Keyword: Dynamic Analysis, Nonlinear System, Target Mediated Drug Disposition (TMDD)

This study discusses about the dynamic analysis of the Target Mediated Drug Disposition (TMDD) mathematical model formed in a nonlinear regular differential equation system. The TMDD Model consists of three equations with each bound variable consisting of ligand, receptor or target, and ligand-receptor complex. Ligand-receptor complex formed due to reversible bind ligand with receptor. Stability analysis is observed through fixed points, eigen values, and general solutions of models that have been instituted around a fixed point, hence it is derived that the model is stable towards its fixed point. The resulting Eigen value all consists of a negative real which means that the fixed point is asymptotic stable. Numerical simulations of the Target Mediated Drug Disposition (TMDD) models as well as the concentration graphs of each variable are obtained using the ODE-45 method. Based on numerical simulations that, the dynamics of the TMDD model indicates the influence of a mediator referred to as a receptor against changes in the concentration of ligand when bonding occurs.

ملخص

نور، سراجة. ٢٠٢٠. التحليل الديناميكي للنماذج الرياضية للتصرف بوساطة الهدف للمخدرات. البحث الجامعي. شعبة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية بمالانج. المشرف : (١) الدكتور عثمان باغالي، الماجستير (٢) محمد جمهوري الماجستير.

الكلمات الرئيسية : التحليل الديناميكي، أنظمة غير الخطية، الهدف النموذجي التلخص من المخدرات بوساطة

تتناقش هذه الدراسة التحليلية الديناميكية للنموذج الرياضي للتصرف بوساطة المخدرات التي تتشكل في نظام معادلة تفاضلية منتظمة غير خطية. يتكون هذا النموذج من ثلاث معادلات مع كل متغير مقيد يتكون من الأدوية أو المستقبلات أو الأهداف ومجمعات مستقبلات الأدوية. تتشكل مجمعات مستقبلات الأدوية لأن الليغاندات تربط عكسها مع المستقبلات. ويلاحظ تحليل الاستقرار من خلال النقاط الثابتة والقيم والحلول العامة للنموذج الذي تم وضع حول نقطة ثابتة، وبالتالي يتم اشتقاق أن النموذج مستقر نحو نقطة ثابتة. تتكون القيمة الناتجة جميعها من رقم حقيقي سالب مما يعني أن النقطة الثابتة مستقرة بشكل غير صحيح. يتم الحصول على المحاكاة العددية لهذا النموذج وكذلك الرسم البياني للتركيز كل مغير باستخدام الطريقة ODE-45 واستنادا إلى المحاكاة العددية، وشكل ديناميكية هذه النموذج تؤثر إلى تأثير الوسيط المشار إليه باسم المستقبلات على التغيرات في تركيز الأدوية أو الليغان عند حدوث الترابط.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Gambaran umum mekanisme interaksi obat dengan organ target dan sel target di dalam tubuh merupakan bahasan dalam farmakologi molekuler. Salah satu permasalahan dalam farmakologi molekuler yakni pada model *Target Mediated Drug Disposition* yang disingkat dengan TMDD. Menurut Levy (1994), *Target Mediated Drug Disposition* adalah fenomena dimana obat mengikat dengan afinitas tinggi ke target farmakologis, seperti reseptor. Sedemikian sehingga hal ini mempengaruhi karakteristik farmakokinetik. Selanjutnya Levy (1994) menyatakan bahwa konsep TMDD merupakan fenomena distribusi obat melalui mengikat dengan target farmakologis di dalam tubuh dalam konteks perilaku farmakokinetik dan farmakodinamik.

Model TMDD terdapat tiga persamaan diferensial biasa nonlinier yang membentuk sebuah sistem. Pada sistem persamaan diferensial TMDD terdiri dari tiga variabel terikat yakni *Ligan (L)* atau obat, *Reseptor (R)* atau target, dan *Reseptor-Ligan complex (RL)* atau ligan target (Levy, 1994).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Peletier Lambertus dkk pada tahun 2009 model *target mediated drug disposition* terdiri dari model yang lengkap dan model yang sudah direduksi. Sejalan dengan penelitian tersebut, Graaf dkk (2015) dalam karya tulis yang berjudul "*Topics in Mathematical Pharmacology*" membahas mengenai model *target mediated drug disposition* yang sudah direduksi dalam bentuk sederhana. Salah satu topik bahasan dalam

penelitian tersebut yakni tentang interaksi obat dengan reseptor, menggunakan parameter yang terdiri dari laju eliminasi obat, tingkat asosiasi obat dengan reseptor, tingkat disosiasi, laju sintesis reseptor, laju eliminasi reseptor, dan laju eliminasi reseptor kompleks.

Berdasarkan penjelasan sebelumnya, maka kajian penelitian ini tentang analisis dinamik sistem persamaan diferensial nonlinier biasa pada model matematika *target mediated drug disposition*. Dalam penelitian ini fokus pada analisis kestabilan model dan simulasi dari sistem menggunakan metode ODE-45.

Penelitian ini diharapkan dapat bermanfaat pada bidang farmakologi dalam hal penakaran dosis obat yang dapat dikonsumsi oleh tubuh yang membutuhkan atau yang sedang sakit. Adanya obat suatu penyakit merupakan bukti kebenaran yang disebutkan dalam hadist sahih riwayat Imam Bukhari, bahwa Rasulullah SAW bersabda,

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya.”
(HR. Imam Bukhari).

Oleh karena itu, penulis berkeinginan untuk mengkaji dan menganalisa perilaku dinamik pada model TMDD. Sehingga judul skripsi dalam penulisan ini yakni “*Analisis Dinamik Model Matematika Target Mediated Drug Disposition (TMDD)*”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka rumusan masalah skripsi ini adalah bagaimana analisis dinamik pada model matematika *Target Mediated Drug Disposition (TMDD)*.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan dari penyusunan skripsi ini, adalah untuk mengetahui dinamika model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD).

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi manfaat pada bidang Farmakologi, serta mengetahui analisis dinamik pada model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD).

1.5 Batasan Masalah

Dalam skripsi ini, penulis memberikan batasan masalah sebagai berikut:

1. Penggunaan sistem persamaan pada model *target mediated drug disposition* yang sudah direduksi.
2. Analisis dinamik yang dimaksud pada penelitian ini yakni tentang penentuan titik tetap model, analisis kestabilan dari titik tetap, dan menginterpretasi setiap grafik hasil simulasi pada model TMDD yang diperoleh menggunakan ODE-45.

1.6 Metode Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini yakni studi literatur dengan mempelajari dan mengkaji beberapa jurnal, buku, skripsi, dan referensi lain yang mendukung penelitian ini.

Adapun langkah-langkah yang dilakukan dalam membahas penelitian ini yaitu:

1. Konstruksi model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD).
 - a. Menganalisis perpindahan obat yang dimediasi reseptor (*Target*).
 - b. Mengidentifikasi variabel yang berpengaruh pada penyebaran model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD).
 - c. Menjelaskan model dari masalah nyata menjadi sebuah persamaan
2. Analisis dinamik.
 - a. Menentukan titik tetap.
 - b. Melakukan linierisasi model
 - c. Menentukan nilai Eigen dan vektor Eigen.
 - d. Menentukan kestabilan.
 - e. Melakukan simulasi numerik dengan bantuan aplikasi MATLAB
 - f. Menarik kesimpulan.

1.7 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan penelitian ini terdiri dari empat bab dengan uraiannya sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Bab pendahuluan terdiri dari latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian, dan sistematika penelitian.

Bab II Kajian Pustaka

Bab kajian pustaka menjelaskan teori tentang persamaan diferensial, sistem persamaan diferensial, titik tetap, linierisasi sistem di sekitar titik tetap dengan pendekatan deret Taylor, nilai eigen, vektor eigen, jenis kestabilan titik kesetimbangan, model matematika *target mediated drug disposition*, dan perspektif Islam mengenai obat.

Bab III Pembahasan

Bab pembahasan menjelaskan diagram alir model matematika *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD), konstruksi model, analisis kestabilan model TMDD dan simulasi numerik dengan menggunakan aplikasi MATLAB.

Bab IV Penutup

Bab penutup berisi tentang kesimpulan dari penelitian yang sudah dilakukan serta saran untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Differensial

Persamaan diferensial adalah sebuah persamaan yang mengandung turunan dari satu atau lebih peubah tak bebas dengan satu atau lebih peubah bebas (Ross, 1984:3). Menurut Baiduri (2002) persamaan yang memuat turunan suatu fungsi satu atau lebih variabel terikat disebut persamaan diferensial. Jika derivatif fungsi tersebut hanya bergantung pada satu variabel bebas maka disebut Persamaan Diferensial Biasa (PDB) namun jika bergantung pada lebih dari satu variabel bebas disebut Persamaan Diferensial Parsial (PDP). Contoh persamaan diferensial biasa yaitu

$$\frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R + k_{off}P - k_{el}L \quad (2.1)$$

Menurut (Waluyo, 2006:6) persamaan diferensial biasa dapat dinyatakan dalam bentuk sebagai berikut:

$$F(t, \dot{y}, y, \dots, y^{(n)}) = 0 \quad (2.2)$$

Dikatakan linear jika F adalah linear dalam variabel-variabel $y, \dot{y}, \dots, y^{(n)}$. Definisi serupa juga berlaku untuk persamaan diferensial sebagian. Jadi secara umum persamaan diferensial biasa linier order n diberikan dengan

$$a_0(t)y^{(n)} + a_1(t)y^{(n-1)} + \dots + a_n(t)y = g(t) \quad (2.3)$$

Persamaan (2.3) merupakan persamaan diferensial orde- n dikatakan linier jika memiliki ciri-ciri sebagai berikut:

1. Variabel terikat dan derivatifnya hanya berderajat satu.

2. Tidak ada perkalian antara variabel terikat dan derivatifnya.
3. Variabel terikat bukan merupakan fungsi transenden.

Dimisalkan bahwa koefisien-koefisien $a_n(x), a_{n-1}(x), \dots, a_0(x)$ dan fungsi $f(x)$ merupakan fungsi-fungsi yang kontinu. Jika fungsi $f(x) = 0$ maka persamaan (2.3) disebut persamaan linier homogen. Bila semua koefisien $a_n(x), a_{n-1}(x), \dots, a_0(x)$ adalah suatu konstanta, maka persamaan disebut persamaan linier konstanta, jika semua variabelnya berupa fungsi maka disebut persamaan linier koefisien variabel (Finizio dan Ladas, 1988:58).

Apabila suatu persamaan tidak memenuhi syarat yang telah disebutkan sebagai syarat dinyatakan suatu persamaan linier, maka persamaan tersebut merupakan persamaan nonlinier.

2.2 Sistem Persamaan Diferensial

Suatu sistem persamaan diferensial dikatakan linier jika sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan linier yang saling terkait. Koefisiennya dapat berupa konstanta ataupun fungsi. Sedangkan sistem persamaan diferensial dikatakan nonlinier jika sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan nonlinier yang saling terkait (Boyce dan Diprima, 2000:263).

Menurut Kartono (2012) Sistem persamaan diferensial merupakan suatu sistem yang memuat n buah fungsi yang tidak diketahui. Bentuk umum dari suatu sistem n persamaan orde pertama yaitu:

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, t)$$

⋮

$$\frac{dx_n}{dt} = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \quad (2.4)$$

dengan x_1, x_2, \dots, x_n adalah variabel bebas dan t merupakan variabel terikat, sehingga $x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), \dots, x_n = x_n(t)$, dengan $\frac{dx_n}{dt}$ merupakan derivatif fungsi x_n terhadap t .

Contoh sistem persamaan yakni pada model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD) yang diperkenalkan oleh Levy (1994) yang dimodelkan dalam sistem persamaan diferensial biasa (PDB) sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= -k_{on}L \cdot R + k_{off}P - k_{el}L \\ \frac{dR}{dt} &= k_{syn} - k_{deg}R - k_{on}L \cdot R + k_{off}P \\ \frac{dP}{dt} &= k_{on}L \cdot R - (k_{off} + k_{int})P \end{aligned} \quad (2.5)$$

2.3 Analisis Kestabilan

Menurut Iswanto (2012), langkah pertama dalam analisis kestabilan adalah menentukan titik kesetimbangan dari model. Setelah itu, metode linierisasi dengan mengevaluasi nilai Eigen dari matriks Jacobi.

Kestabilan titik tetap dari sistem persamaan diferensial biasa nonlinier terlebih dahulu dengan melakukan linierisasi di sekitar titik tetapnya. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pelinieran yakni dengan deret Taylor. Kestabilan titik tetap dan jenis kestabilan ditentukan berdasarkan nilai eigen yang dihasilkan dari persamaan (Boyce dan Diprima, 2000:487).

Keadaan seimbang pertumbuhan populasi dikenal dengan istilah titik tetap. Kondisi titik tetap mempunyai dua keadaan yaitu stabil dan tidak stabil. Istilah kestabilan sangat umum digunakan untuk menggambarkan keadaan dinamika suatu sistem yang tidak mengalami gejolak. Perubahan-perubahan yang berlangsung dalam sistem dianggap sangat kecil dan tidak terlihat gejolak-gejolak yang berarti (Darmawansyah, 2012).

2.3.1 Titik Tetap

Misalkan diberikan persamaan difrensial sebagai berikut

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y)\end{aligned}\tag{2.6}$$

Dengan g dan f merupakan fungsi kontinu dari x dan y , serta derivatif parsial pertama juga kontinu. Titik kritis sistem persamaan tersebut adalah titik (x^*, y^*) , dari (x, y) sedemikian hingga $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. Titik tetap x^* dan y^* diperoleh jika $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut keadaan setimbang. Sehingga titik kritis tersebut disebut titik tetap (Edward dan Penney, 2008)

2.3.2 Linierisasi

Linierisasi adalah proses pendekatan persamaan diferensial nonlinier dengan persamaan diferensial linier untuk membantu memahami persamaan diferensial nonlinier. Suatu sistem dimana f dan g adalah nonlinier, selanjutnya akan dicari pendekatan sistem linier di sekitar titik tetap (x^*, y^*) dengan

melakukan ekspansi menurut deret Taylor di sekitar (x^*, y^*) dan menghilangkan suku nonlinier sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \quad (2.7)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \quad (2.8)$$

Pada keadaan setimbang $f(x^*, y^*) = 0$ dan $g(x^*, y^*) = 0$. Sehingga diperoleh persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \quad (2.9)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \quad (2.10)$$

Sistem tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = A_0 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \text{ di mana } A_0 = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix}, A_0 \text{ pada } x = x^* \text{ dan } y = y^*. \text{ Matriks}$$

tersebut disebut matriks *Jacobian* (Boyce dan Diprima, 2000:117-119).

2.3.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Jika A adalah matriks $n \times n$, maka sebuah vektor tak nol x di dalam R^n , dinamakan vektor eigen dari A jika Ax adalah kelipatan scalar dari x , yakni $Ax = \lambda x$. Untuk suatu skalar λ yang dinamakan nilai eigen dari A . Dalam hal ini dikatakan x adalah vektor eigen yang bersesuaian dengan nilai eigen λ . Andaikan bahwa λ adalah nilai eigen dari matriks A , dalam hal ini dikatakan x adalah vektor eigen yang terkait dengan nilai eigen λ maka $Ax = \lambda x = \lambda Ix$, dimana I adalah matriks identitas $n \times n$, sedemikian hingga $(A - \lambda I)x = 0$ karena $x \in R^n$ tidak nol, sehingga diperoleh hasil sebagai berikut:

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.11)$$

atau dengan kata lain

$$A = \begin{bmatrix} a_{11}-\lambda & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22}-\lambda & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn}-\lambda \end{bmatrix}$$

Persamaan tersebut disebut persamaan karakteristik matriks A . Skalar-skalar yang memenuhi persamaan ini adalah nilai eigen dari A . Apabila diperluas lagi determinan $(A - \lambda I)$ adalah sebuah polynomial p dalam variabel λ yang disebut sebagai polynomial karakteristik matriks A . persamaan tersebut merupakan persamaan polynomial. Untuk menyelesaikan persamaan tersebut diberikan nilai eigen dari matriks A , atau sebarang nilai eigen λ dari matriks A , himpunan $\{x \in R^n : (A - \lambda I)x = 0\}$ adalah ruang nul dari matriks $(A - \lambda I)$ (Anton, 2004:99-101).

2.3.4 Kestabilan Titik Tetap

Menurut Finizio dan Ladas (1988:21) Penentuan kestabilan titik tetap dapat diperoleh dengan melihat nilai-nilai eigennya, yaitu $\lambda_i, i = 1, 2, 3 \dots n$ yang diperoleh dari persamaan karakteristik dari A , yaitu $(A - \lambda I) = 0$. Secara umum kestabilan titik tetap mempunyai tiga perilaku sebagai berikut

a. Stabil

Suatu titik tetap x^* stabil jika

- 1) Setiap nilai eigen real adalah negatif ($\lambda_i < 0, i = 1, 2, 3, \dots n$).

- 2) Setiap komponen nilai eigen kompleks, bagian realnya lebih kecil atau sama dengan nol $Re(\lambda_i \leq 0$, untuk setiap i).

b. Tidak Stabil

Suatu titik tetap x^* tidak stabil jika

- 1) Setiap nilai eigen real adalah positif ($\lambda_i > 0$, untuk setiap i)
- 2) Setiap komponen nilai eigen kompleks. Bagian realnya lebih besar dari nol $Re(\lambda_i > 0$, untuk setiap i).

c. Sadel

Suatu tetap x^* dari suatu sistem otonomus adalah pelana jika perkalian dua nilai eigen real adalah negatif ($\lambda_i, \lambda_j < 0$, untuk setiap i dan j sebarang).

Secara umum x^* merupakan titik tetap dari sistem kontinu $x' = f(x)$ karena x^* merupakan titik tetap maka $f(x^*) = 0$. Pertama dimisalkan $f'(x^*) > 0$. Karena f' sistem kontinu untuk semua nilai x mendekati x^* . Sehingga di sekitar x^* , f merupakan fungsi yang akan semakin bertambah. Karena $f(x^*) = 0$ dan terdapat $x < x^*$ maka diperoleh $f(x) < 0$ dan saat $x > x^*$ maka diperoleh $f(x) > 0$. Berarti untuk x di bawah x^* maka diperoleh $x' = f(x) < 0$ sehingga sistem menurun dan menjauh dari x^* . Dan demikian pula untuk x di atas x^* maka diperoleh $x' = f(x) > 0$, sehingga sistem ini meningkat dan menjauh dari x^* . Jadi titik tetap x^* merupakan titik tetap tidak stabil. Kedua dimisalkan $f'(x^*) < 0$. Karena f' sistem kontinu untuk setiap nilai x mendekati x^* . Sehingga disekitar x^* , f merupakan fungsi yang akan semakin berkurang. Kemudian untuk $x < \bar{x}$ maka diperoleh $x' = f(x) > 0$ dan untuk $x > x^*$ maka diperoleh $x' = f(x) < 0$. Hal

ini berarti bahwa untuk x di sekitar x^* yang semakin mendekati x^* , maka x^* merupakan titik tetap yang stabil (Scheinerman, 2000:81).

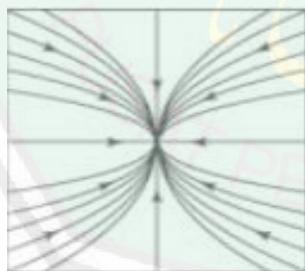
2.3.5 Jenis Kestabilan dan Trayektor

Adapun jenis-jenis kestabilan menurut Iswanto (2012) berdasarkan nilai eigen dan bentuk bidang fasenya dapat dilihat pada tabel di bawah ini:

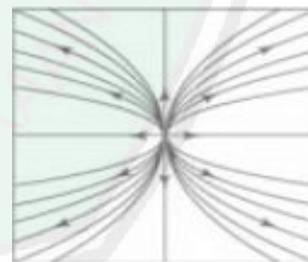
Tabel 2.1 Jenis-jenis Kestabilan

Nilai Eigen	Tipe	Kestabilan
$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Node	Tak stabil
$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Node	Stabil asimtotik
$\lambda_1 < 0 < \lambda_2$	Tidak sadel	Tak stabil
$\lambda_2 < 0 < \lambda_1$	Tidak sadel	Tak stabil
λ_1, λ_2 kompleks, $\text{Re}(\lambda_1) < 0$	Spiral	Stabil asimtotik
λ_1, λ_2 kompleks, $\text{Re}(\lambda_1) > 0$	Spiral	Tak stabil
λ_1, λ_2 kompleks, $\text{Re}(\lambda_1) = 0$	Node	Stabil

Jika λ_1 dan λ_2 adalah dua buah nilai Eigen dengan $\lambda_1 \neq \lambda_2$, arah trayektori pada bidang fase dibedakan menjadi dua yaitu menjauhi dan mendekati. Arah trayektori yang mendekati maka stabil dan begitu pula sebaliknya.

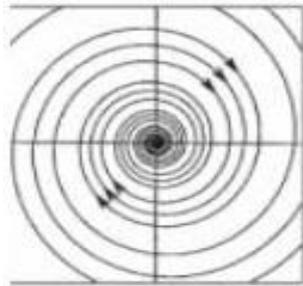


Gambar 2.1 Node Stabil

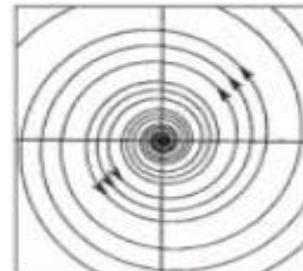


Gambar 2.2 Node Tidak Stabil

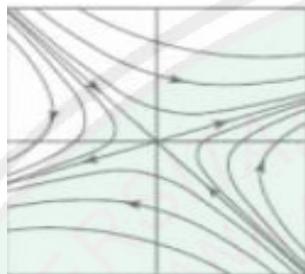
Jika nilai Eigen merupakan bilangan kompleks dan lawannya, seperti $\lambda_1 = \lambda + i\omega, \lambda_2 = \lambda - i\omega$ yang penyelesaiannya dapat ditulis dalam bentuk kombinasi fungsi sinus dan kosinus maka arah trayektori untuk melihat jenis kestabilannya dapat berupa:



Gambar 2.3 Spiral Stabil



Gambar 2.4 Spiral Tidak Stabil



Gambar 2.5 Trayektori Sadel



Gambar 2.6 Trayektori Titik Pusat

2.3.6 Kriteria *Routh-Hurwitz*

Menurut Olsder dan Woulde (2004) nilai eigen dari matriks A merupakan akar-akar dari persamaan karakteristik $\det(\lambda I - A) = a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_n$. Namun sering muncul masalah dalam menentukan akar-akar persamaan karakteristik, sehingga diperlukan suatu kriteria yang menjamin nilai dari akar-akar suatu persamaan karakteristik bernilai negatif atau ada yang bernilai positif. Tanda negatif atau positif dapat digunakan untuk menentukan sifat kestabilan dari suatu titik ekuilibrium. Salah satu kriteria yang efektif untuk menguji kestabilan sistem adalah kriteria *Routh-Hurwitz*. Misal diberikan persamaan karakteristik nilai eigen λ dari matriks A yang berukuran $n \times n$ sebagai berikut:

$$a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_n = 0$$

dengan $a_i, i = 0, 1, 2, \dots, n$ dan $a_0 \neq 0$ merupakan koefisien dari persamaan karakteristik. Dalam kriteria *Routh-Hurwitz* semua akar-akar dari persamaan

tersebut mempunyai bagian real negatif jika dan hanya jika semua elemen memiliki tanda yang sama (semua bernilai positif atau semua bernilai negatif).

Menurut Iswanto (2012) teknik standar mengenai kestabilan langsung dari koefisien tersebut dapat gagal jika sistem tersebut tidak stabil. Perlakuan tes selanjutnya yakni dengan menggunakan metode yang dinamakan kriteria Routh Hurwitz. Hal ini dilakukan dengan cara melakukan pengtesan masing-masing koefisien $p(\lambda)$. Jika diberikan polinomial yang kemudian dapat dituliskan dalam bentuk $n \times n$ matriks H_i berikut ini:

$$H_i = \begin{bmatrix} k_1 & k_0 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ k_3 & k_2 & k_1 & k_1 & \dots & 0 \\ k_5 & k_4 & k_3 & k_2 & \dots & 0 \\ k_7 & k_6 & k_5 & k_4 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ k_{2n-1} & k_{2n-2} & k_{2n-3} & \cdot & \dots & c_n \end{bmatrix}$$

Semua unsur dengan $> n$ atau < 0 dapat digantikan dengan 0. Prinsip subdeterminant dari polinomial penting ditemukan untuk stabilitas. Sehingga setelah didapatkan subdeterminan dari polinomial maka dapat digunakan masing-masing kriteria untuk kuadrat, kubik, dan kuartik. Dapat dimuali dari kriteria untuk kuadratik sebagai berikut.

$$p(\lambda) = k_0\lambda^2 + k_1\lambda + k_2$$

diperoleh matriks Hurwitz sebagai

$$D_1 = k_1 > 0,$$

dan

$$D_2 = \begin{vmatrix} k_1 & k_0 \\ 0 & k_2 \end{vmatrix} = k_1 k_2 > 0,$$

sehingga lebih mudah mengetes bahwa semua nilai masing-masing koefisien tersebut adalah positif.

Hal tersebut sama halnya dalam bentuk kubik atau $p(\lambda) = k_0\lambda^3 + k_1\lambda^2 + k_2\lambda + k_3$. Maka kriteria Routh Hurwitz yang berlaku ada tiga, yaitu

$$D_1 = k_1 > 0,$$

$$D_2 = \begin{vmatrix} k_1 & k_0 \\ k_3 & k_2 \end{vmatrix} = k_1k_2 - k_0k_3 > 0,$$

dan

$$D_3 = \begin{vmatrix} k_1 & k_0 & 0 \\ k_3 & k_2 & k_1 \\ 0 & 0 & k_3 \end{vmatrix} = k_3D_2 > 0.$$

dalam hal ini menjadi bentuk tunggal yaitu $k_1k_2 - k_0k_3 > 0$ sehingga syarat perlu dan kondisi cukup bahwa polinomial kubik menjadi stabil adalah semua koefisien positif dan nilai $D_2 > 0$.

2.4 Model Matematika

Menurut Iswanto (2012) model matematika dibuat untuk memberikan deskripsi dengan persamaan atau dengan logika secara fisik terhadap fenomena yang terkadang kompleks. Umumnya model matematika dikembangkan berdasarkan metode yang mengatur terhadap simulasi dengan efektif tanpa observasi dan eksperimen. Model matematika ini dirancang untuk menggambarkan perubahan variabel sebagai langkah untuk mendeskripsikan sistem tersebut.

Jumlah persamaan dan dimensi variabel haruslah sama sehingga model tersebut konsisten. Dikatakan konsisten jika jumlah variabel dependen yang tidak diketahui sama dengan jumlah variabel independen pada persamaan tersebut.

Variabel independen merupakan variabel yang memengaruhi suatu keadaan secara bebas, umumnya berupa ruang dan waktu. Sedangkan, variabel

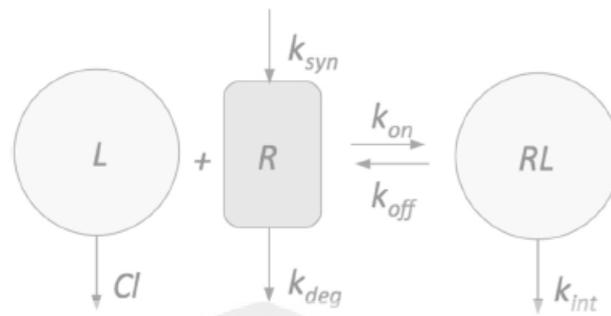
dependen berupa variabel keadaan yang nilainya dipengaruhi oleh variabel independen (Iswanto, 2012).

2.4.1 Model Target Mediated Drug Disposition (TMDD)

Menurut Levy (1994) *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD) adalah fenomena dimana obat mengikat dengan afinitas tinggi ke target farmakologis, seperti reseptor. Sedemikian sehingga hal ini mempengaruhi karakteristik farmakokinetik. Selanjutnya Levy (1994) menyatakan bahwa konsep TMDD merupakan fenomena distribusi obat melalui mengikatan dengan target farmakologis di dalam tubuh dalam konteks perilaku farmakokinetik dan farmakodinamik (PKPD).

Farmakokinetika menentukan bagian dosis-konsentrasi. Proses-proses farmakokinetik penyerapan, distribusi dan eliminasi menentukan seberapa cepat dan berapa lama obat akan ada di organ sasaran/target. Sedangkan farmakodinamika adalah mekanisme kerja obat. Farmakodinamika menentukan bagian konsentrasi-efek dari interaksi tersebut. Konsep farmakodinamika respons maksimal dan sensitivitas menentukan besar efek pada konsentrasi tertentu (Katzung dkk, 2013:41). Pada proses-proses farmakokinetik dan farmakodinamik tersebut terjadi perpindahan obat atau perjalanan obat mulai sejak diminum hingga keluar melalui organ ekskresi di dalam tubuh manusia, fase-fase tersebut dikenal dengan istilah disposisi atau *drug disposition*.

Graaf dkk (2015) dalam karya tulis yang berjudul “*Topics in Mathematical Pharmacology*” menggambarkan skema model TMDD sebagai berikut:



Gambar 2.7 Model TMDD

Graaf dkk (2015) menyatakan Model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD) dapat diformulasikan dalam sistem persamaan diferensial biasa nonlinier sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R + k_{off}RL - k_{el}L \quad (2.12)$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R - k_{on}L \cdot R + k_{off}RL \quad (2.13)$$

$$\frac{dRL}{dt} = k_{on}L \cdot R - (k_{off} + k_{int})RL \quad (2.14)$$

Pada model *Target mediated drug disposition* atau dalam artian perpindahan/distribusi obat yang dimediasi oleh target tersebut terdapat variabel-variabel yang terdiri dari L , R dan RL . Dimana L adalah *Ligan* (Obat), R adalah *Target* (Reseptor), dan RL adalah *Ligan-Target Complex*.

Gambar 2.8 model TMDD sesudah direduksi tersebut menggambarkan distribusi obat yang dimediasi oleh target (reseptor) melibatkan umpan balik oleh ligan-target kompleks. Ligan dieliminasi melalui proses orde pertama yang melibatkan konstanta laju $k_{el} = Cl / V_c$ dimana Cl merupakan pembersihan ligan dari kompartemen pusat dan V_c adalah volume kompartemen (dapat dilihat pada gambar 2.7). Ligan L berikatan reversibel (k_{on}/k_{off}) dengan target/reseptor R untuk membentuk ligan-target/reseptor kompleks RL (dimana k_{on} menunjukkan order

kedua on dan k_{off} menunjukkan order kedua dari ligan), dan RL secara ireversibel dieliminasi melalui proses tingkat orde pertama dengan laju konstanta (k_{int}) Sehingga terjadi sintesis reseptor dengan laju k_{syn} dan degradasi reseptor dengan laju k_{deg} .

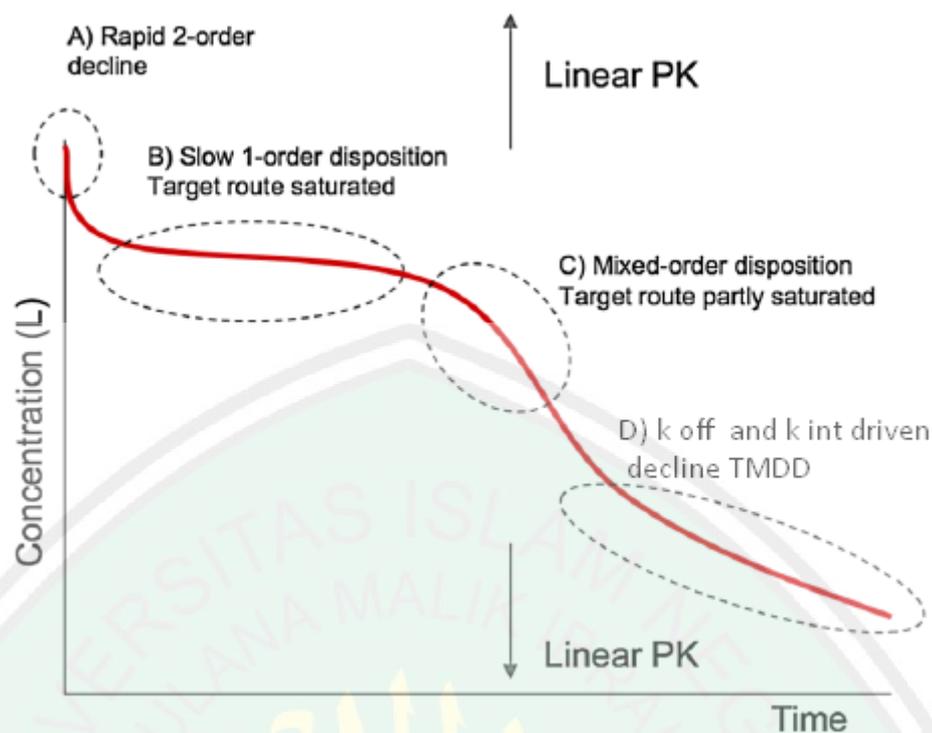
Pada model tersebut terdapat tiga variabel yang bergantung terhadap waktu (t), yang didefinisikan sebagai berikut:

1. $L(t)$ adalah konsentrasi ligan terhadap waktu
2. $R(t)$ adalah konsentrasi reseptor terhadap waktu
3. $RL(t)$ adalah konsentrasi reseptor-ligan terhadap waktu

Adapun parameter-parameter yang digunakan dalam pembentukan model tersebut sebagai berikut:

1. k_{el} adalah laju eliminasi obat
2. k_{on} adalah tingkat asosiasi ligan dengan reseptor
3. k_{off} adalah tingkat disosiasi/tingkat pemisahan reseptor-ligan kompleks
4. k_{syn} adalah laju sintesis reseptor/tingkat pergantian reseptor
5. k_{deg} adalah laju eliminasi reseptor/ tingkat pergantian pemecahan reseptor
6. k_{int} adalah laju eliminasi reseptor kompleks
7. R_0 adalah konsentrasi awal reseptor

Grafik disposisi obat dapat ditambihkan dalam empat fase sebagai berikut:



Gambar 2.8 Disposisi Obat Empat Fase

Gambar 2.8 menunjukkan serangkaian proses yang berbeda pada disposisi obat, masing-masing dengan skala waktu tertentu. Dimana fase A) ligan dan reseptor berikatan, fase B) reseptor internalisasi (target internalization), fase C) sintesis dan degradasi reseptor, dan fase D) eliminasi ligan. Ligan dan reseptor berikatan untuk membentuk kompleks ligan-reseptor (Graaf dkk, 2015)

Nilai awal dan parameter yang digunakan pada sistem persamaan diferensial model TMDD bersumber dari karya tulis Graaf dkk (2015:1339-1341) yang berjudul “*Topics in Mathematical Pharmacology*” yang disajikan dalam bentuk tabel sebagai berikut:

Tabel 2.2 Nilai Awal Variabel Model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD)

Variabel	Definisi	Nilai Awal	Satuan
$L(t)$	Konsentrasi ligan terhadap waktu	$L(0) = 30$	mg/L
$R(t)$	Konsentrasi target/reseptor terhadap waktu	$R(0) = R_0 = 12$	mg/L

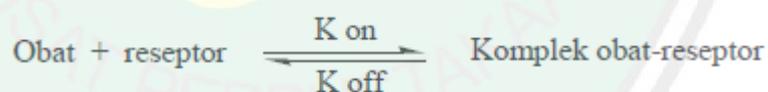
$P(t)$	Konsentrasi target/ reseptor-ligan terhadap waktu	$P(0) = 0$	mg/L
--------	---	------------	------

Tabel 2.3 Nilai Parameter Model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD)

Parameter	Definisi	Nilai	Satuan
k_{el}	Laju eliminasi obat	0.0015	h^{-1}
k_{on}	Tingkat asosiasi ligan dengan reseptor	0.091	$\{(mg/L)h\}^{-1}$
k_{off}	Tingkat disosiasi/tingkat pemisahan reseptor-ligan kompleks	0.001	h^{-1}
k_{syn}	Laju sintesis reseptor/tingkat pergantian reseptor	0.11	$(mg/L)/h$
k_{deg}	Laju eliminasi reseptor/ tingkat pergantian pemecahan reseptor	0.0089	h^{-1}
k_{int}	Laju eliminasi reseptor kompleks	0.003	h^{-1}
R_0	Konsentrasi awal reseptor $= k_{syn}/k_{deg}$	12	mg/L

2.4.2 Interaksi Obat-Reseptor (farmakodinamika)

Gaya yang terlibat dalam interaksi obat-reseptor dapat diasumsikan berada dalam keadaan energi yang rendah, seperti energi kompleks obat-reseptor. Sehingga kompleks obat-reseptor dapat ditulis sebagai berikut (Rollando, 2017:9):



Dimana k_{on} adalah konstanta kecepatan pembentukan kompleks obat-reseptor yang tergantung pada konsentrasi obat dan konsentrasi reseptor. k_{off} adalah konstanta kecepatan peruraian kompleks obat-reseptor yang bergantung pada konsentrasi kompleks obat-reseptor.

Aktivitas biologis suatu obat berhubungan dengan afinitasnya terhadap reseptor yang diukur dari nilai konstanta disosiasi dalam kesetimbangan. Nilai

konstanta disosiasi yang kecil menunjukkan konsentrasi kompleks obat-reseptor yang besar dan afinitas obat yang besar terhadap reseptor, nilai konstanta disosiasi yang kecil berarti aktivitas obat meningkat (Rollando, 2017:10)

Secara umum ikatan yang terjadi antara obat dengan reseptor merupakan ikatan non kovalen yang lemah. Akibatnya, efek yang dihasilkan bersifat reversibel (Rollando, 2017:11).

2.4.3 Mekanisme Efek Obat

Rollando (2017:30-35) menyatakan ada beberapa teori yang dikemukakan untuk mengetahui kemampuan suatu obat untuk berikatan dengan reseptor dan menimbulkan suatu respon biologis diantaranya yang dianggap penting sebagai berikut:

1. Teori *Occupancy*

Teori *occupancy* oleh Gaddum dan Clark menyatakan bahwa intensitas efek farmakologis secara langsung proporsional dengan jumlah reseptor yang diduduki obat. Respon biologis hilang ketika kompleks obat reseptor mengalami disosiasi. Konsep asli Langley mengenai reseptor menyatakan bahwa interaksi obat-reseptor terjadi dalam dua tahap. Tahap pertama terjadi kompleksasi obat dengan reseptor yang disebut dengan afinitas. Kedua terjadi inisiasi efek biologis, oleh Ariens disebut dengan aktivitas *intrinsic* dan oleh Stephenson disebut dengan efikasi. Afinitas merupakan suatu ukuran kapasitas obat untuk berikatan dengan reseptor dan tergantung pada komplemen obat dan reseptor. Aktivitas *instrinsik* merupakan ukuran kemampuan kompleks obat-reseptor untuk menimbulkan respon. Aktivitas *instrinsik* dari suatu obat dianggap konstan.

2. Teori *Rate*

Teori kecepatan yang dikemukakan oleh Paton bahwa suatu obat yang efektif hanya pada saat obat bertemu atau bertumbukan dengan reseptor. Aktivitas reseptor sebanding dengan jumlah pertemuan atau tumbukkan obat dengan reseptor tiap suatu waktu. Oleh karena itu teori kecepatan menyatakan bahwa aktivitas farmakologis merupakan suatu fungsi dari kecepatan pembentukan dan peruraian obat dengan reseptor

3. Teori *Induced-Fit*

Koshland mengemukakan teori *Induced-Fit* bahwa reseptor (enzim) tidak perlu berada pada konformasi yang tepat (yang diperlukan) untuk berikatan dengan obat (substrat). Ketika suatu obat (substrat) mendekati reseptor (enzim) akan menginduksi perubahan konformasi yang mengarah pada sisi ikatan yang penting (katalitik).

Perubahan konformasi reseptor merupakan awal dari respon biologis. Reseptor (enzim) bersifat elastis dan bisa kembali ke bentuk konformasi, asalkan obat (substrat) telah dilepaskan. Jika kompleks obat-reseptor tidak mengakibatkan perubahan konformasi pada reseptor, maka kompleks obat-reseptor akan stabil.

4. Teori Aktivasi Agregasi

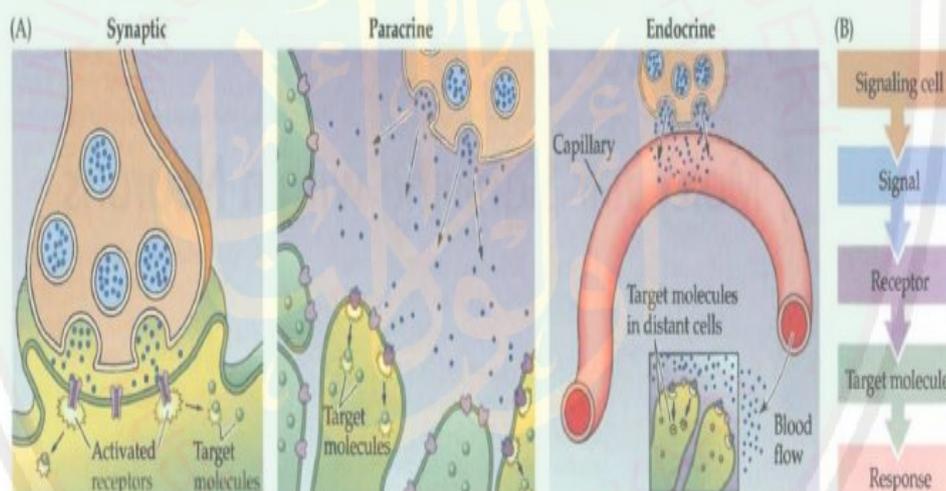
Teori ini dikemukakan oleh Changeux dan Karlin, berdasarkan teori ini meskipun dalam keadaan tidak ada obat, suatu reseptor berada dalam kesetimbangan dinamik antara bentuk aktif (R_0) yang berperan untuk menimbulkan efek respon biologis dan bentuk tidak aktif (T_0).

2.4.4 Transduksi Sinyal

Menurut Kurniawan (2015:86-87) Dalam transduksi sinyal kimia dari berbagai macam membutuhkan tiga komponen yakni terdiri dari:

1. Sinyal molekular, yang bertugas menyampaikan informasi dari satu sel ke sel lainnya.
2. Molekul reseptor, yang mentransduksikan informasi yang diperlukan dengan dengan.
3. Sebuah molekul target, yang memediasi respon seluler.

Sehingga bagian dari proses yang terjadi pada sel target tersebut disebut transduksi sinyal seluler. Dapat dilihat pada gambar sebagai berikut:

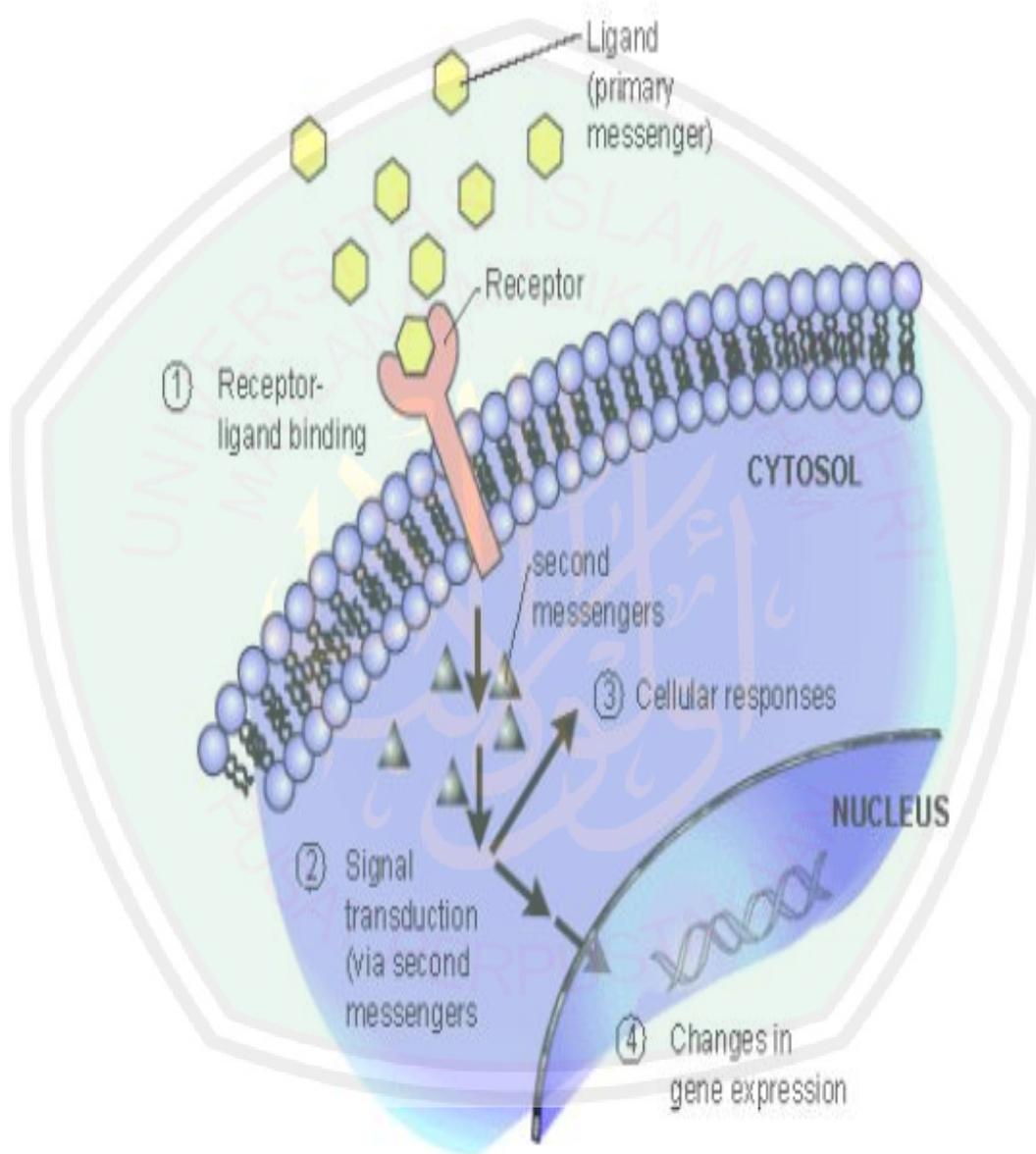


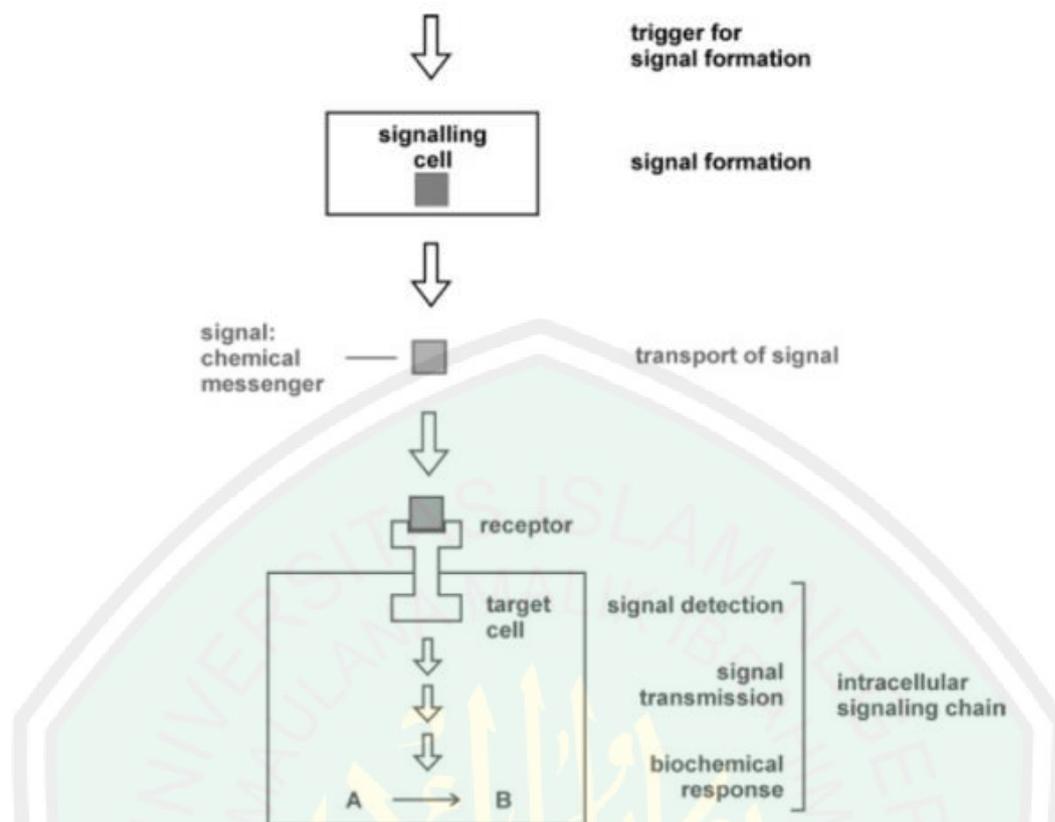
Gambar 2.9 Transduksi Sinyal Intraseluler

Proses intraseluler dimulai ketika sinyal kimia intraseluler, seperti neurotransmitter, hormon, dan faktor tropik, berikatan dengan reseptor spesifik baik pada permukaan maupun di dalam sitoplasma atau nukelus dari sel target. Ikatan ini mengaktifasi reseptor dan menstimulasi kaskade reaksi intraseluler yang melibatkan protein *binding-GTP*, molekul '*second messenger*', protein kinase, kanal ion, dan banyak protein efektor lainnya yang memodulasi perubahan temporer dari kondisi fisiologis sel target. Jalur transduksi sinyal intraseluler ini

juga dapat menyebabkan perubahan gen transkripsi. Sehingga mempengaruhi komposisi protein dari sel target.

Secara umum proses transduksi sinyal digambarkan sebagai berikut:





Gambar 2.10 Transduksi Sinyal Secara Umum

Proses transduksi sinyal tersebut menggambarkan, dimana terjadi pelepasan molekul *signaling* (ligan) oleh sel *signaling*, selanjutnya terjadi transport ligan ke sel target, sehingga terjadi ikatan antara ligan dengan reseptor yang menyebabkan pembentukan ligan-reseptor kompleks. Kemudian reseptor yang teraktivasi akan menyebabkan satu atau lebih transduksi sinyal intraseluler. Hal ini menyebabkan terjadinya perubahan secara spesifik pada metabolisme dan perkembangan sel. Dan terakhir proses penghapusan ligan.

2.4.5 Model Farmakokinetik

Menurut Shargel dan Wu (2005:225) farmakokinetik adalah ilmu yang mempelajari kinetik zat aktif dalam tubuh (*in vivo*) dari absorpsi, distribusi, dan ekskresi. Obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengikuti suatu model

farmakokinetik yang khas. Model tersebut dapat berupa model satu kompartemen dan multi kompartemen yang sangat tergantung pada proses yang dialami zat aktif selama dalam tubuh.

Profil dan model farmakokinetik yang didapat dari penelitian umumnya dilakukan pemberian obat secara intravena. Tubuh manusia dapat diwakili sebagai suatu jaringan yang tersusun secara sistem seri dari kompartemen-kompartemen yang berhubungan secara reversibel antara organ yang satu dengan yang lainnya. Sehingga model kompartemen adalah pendekatan dari seluruh jaringan di dalam tubuh ke dalam satu atau dua kompartemen, yang menggambarkan pergerakan obat di dalam tubuh (Shargel & Wu, 2005:445).

1. Model satu kompartemen terbuka

Pada model satu kompartemen terbuka, obat hanya dapat memasuki darah dan mempunyai volume distribusi kecil, atau dapat juga memasuki cairan ekstra sel atau bahkan menembus hingga menghasilkan volume distribusi yang besar (Gibson & Skett, 1991). Pada model ini seolah tidak ada fase distribusi, disebabkan karena distribusinya sangat cepat. Ketika obat masuk ke dalam tubuh dan dengan cepat didistribusikan dari darah ke jaringan atau cairan tubuh lain. Keadaan kesetimbangan diasumsikan sangat cepat, obat mungkin menempati seluruh cairan ekstrasel, jaringan lunak atau seluruh tubuh, kemudian dikeluarkan lewat urin, feses, dan keringat (Ritschel, 1976)

Model satu kompartemen, tubuh dianggap sebagai satu kompartemen, tempat menyebar dengan seketika dan merata keseluruh jaringan dan cairan tubuh. Dikatakan model satu kompartemen jika obat setelah diabsorpsi

didistribusikan secara merata. Jika proses eliminasi terjadi maka disebut model satu kompartemen terbuka (Mutschler, 1986).

Model satu kompartemen terbuka dianggap bahwa berbagai perubahan yang sebanding dengan kadar obat dalam jaringan. Tetapi model ini tidak menganggap bahwa konsentrasi obat dalam tiap jaringan adalah sama pada berbagai waktu. Disamping itu obat dalam tubuh tidak dapat ditentukan secara langsung, melainkan dapat ditentukan konsentrasi obatnya dengan menggunakan cuplikan-cuplikan cairan tubuh, seperti darah. Adapun model satu kompartemen terbuka sebagai berikut (Shargel & Wu, 2005):



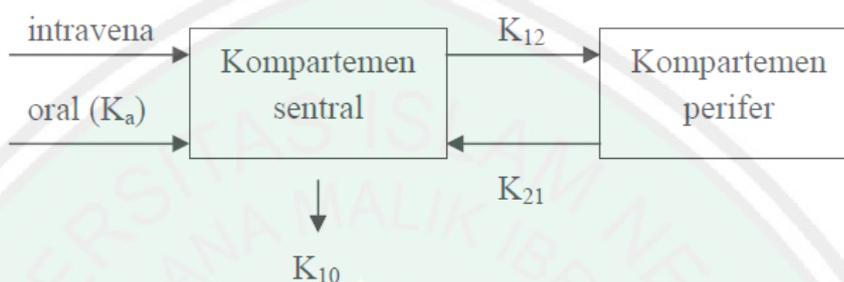
Gambar 2.11 Model Satu Kompartemen Terbuka

Dimana k_e menyatakan konstanta kecepatan eliminasi dari kompartemen sentral dan k_a menyatakan konstanta kecepatan absorpsi.

2. Model dua kompartemen terbuka

Pada model ini dianggap bahwa obat terdistribusi ke dalam dua kompartemen, yaitu kompartemen sentral dan kompartemen perifer. Kompartemen sentral meliputi darah, cairan ekstraseluler, dan jaringan-jaringan dengan perfusi tinggi seperti paru-paru hati dan ginjal. Akibatnya kadar obat dalam tempat-tempat tersebut akan segera mencapai kesetimbangan dengan kadar obat dalam tubuh. Kompartemen perifer adalah berbagai jaringan yang kurang dialiri darah misalnya otot, kulit, dan jaringan lemak sehingga obat lambat masuk ke dalamnya. Kompartemen perifer terdiri dari organ dan jaringan tubuh yang

sifat perfusinya rendah. Model kompartemen dua ini prinsipnya sama seperti model kompartemen satu, namun bedanya terdapat dalam proses distribusi karena terdapat kompartemen perifer, eliminasi tetap dari kompartemen sentral (Setiawati, 1995). Adapun model dua kompartemen dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 2.12 Model Dua Kompartemen Terbuka

Dimana k_{12} menyatakan konstanta laju perpindahan obat dari kompartemen satu (kompartemen sentral) ke kompartemen dua (kompartemen tepi), k_{21} menyatakan konstanta laju perpindahan obat dari kompartemen dua ke kompartemen satu, dan k_{10} menyatakan konstanta laju perpindahan obat dari kompartemen satu (kompartemen pusat) ke luar tubuh atau bisa disebut proses eliminasi (Shargel & Wu, 2005).

2.4.6 Reseptor

Menurut Katzung dkk (2013:17) Reseptor adalah komponen sel atau organisme yang berinteraksi dengan obat dan memicu rangkaian kejadian yang berujung pada efek obat yang dapat diamati. Reseptor telah menjadi fokus sentral penelitian tentang efek obat serta mekanisme kerjanya (farmakodinamika). Banyak reseptor obat telah berhasil diisolasi dan diketahui karakteristiknya secara

rinci, dan hal ini membuka jalan untuk memahami secara presisi dasar molekular kerja obat.

Konsep reseptor memiliki konsekuensi praktis untuk pengembangan obat dan untuk mencapai keputusan terapeutik dalam praktik sehari-hari. Konsekuensi-konsekuensi ini membentuk dasar bagi pemahaman tentang kerja dan pemakaian klinis obat.

Konsekuensi-konsekuensi tersebut dapat diringkas sebagai berikut:

- 1) Reseptor sebagai penentu hubungan kuantitatif antara dosis atau konsentrasi obat dan efek farmakologi. Afinitas reseptor mengikat suatu obat menentukan konsentrasi obat yang diperlukan untuk menghasilkan kompleks reseptor obat dalam jumlah signifikan, dan jumlah total reseptor dapat membatasi efek maksimal yang dapat ditimbulkan oleh suatu obat.
- 2) Reseptor sebagai penentu selektivitas kerja obat. Ukuran, bentuk, dan muatan listrik molekul obat menentukan apakah (dan dengan afinitas apa) obat itu akan berikatan dengan reseptor tertentu di antara beragam tempat pengikatan (yang secara kimiawi berbeda-beda) di sebuah sel, jaringan, atau pasien. Karenanya, perubahan struktur kimiawi suatu obat dapat secara drastis meningkatkan atau menurunkan afinitas obat terhadap berbagai kelas reseptor, yang menyebabkan perubahan efek terapeutik dan toksiknya.
- 3) Reseptor sebagai perantara kerja agonis dan antagonis farmakologik. Sebagai obat dan banyak ligan alami, misalnya hormon dan neurotransmitter, mengatur fungsi makromolekul reseptor sebagai agonis; hal ini berarti bahwa mereka mengaktifkan reseptor untuk memberi sinyal sebagai akibat langsung dari pengikatan itu. Sebagian agonis mengaktifkan satu jenis reseptor untuk

menghasilkan semua efek biologik mereka, sementara yang lain secara selektif mengaktifkan satu fungsi reseptor lebih dari pada yang lain.

2.5 Perspektif Islam Mengenai obat

Islam merupakan agama yang mengatur segala segi kehidupan. Termasuk menetapkan prinsip-prinsip dalam penjagaan keseimbangan tubuh manusia. Sehat adalah kondisi fisik dimana semua fungsi berada dalam keadaan baik dan seimbang. Menjadi sembuh sesudah sakit adalah anugerah terbaik dari Allah kepada manusia. Tidak ada sesuatu yang begitu berharga seperti kesehatan. Karenanya, hamba Allah hendaklah bersyukur atas kesehatan yang dimilikinya dan tidak bersikap kufur. Nabi Muhammad SAW bersabda:

نِعْمَتَانِ مَغْبُورٌ فِيهِمَا كَثِيرٌ مِنَ النَّاسِ الصِّحَّةُ وَالْفَرَاغُ

“Ada dua anugerah yang karenanya banyak manusia tertipu, yaitu kesehatan yang baik dan waktu luang.” (HR. Bukhari, no: 5933)

Selain kesehatan Allah juga menguji hambanya dengan menurunkan penyakit. Namun Allah menurunkan beserta dengan penawarnya. Sebagaimana disebutkan dalam hadist sahih riwayat Imam Bukhari, bahwa Rasulullah SAW bersabda,

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

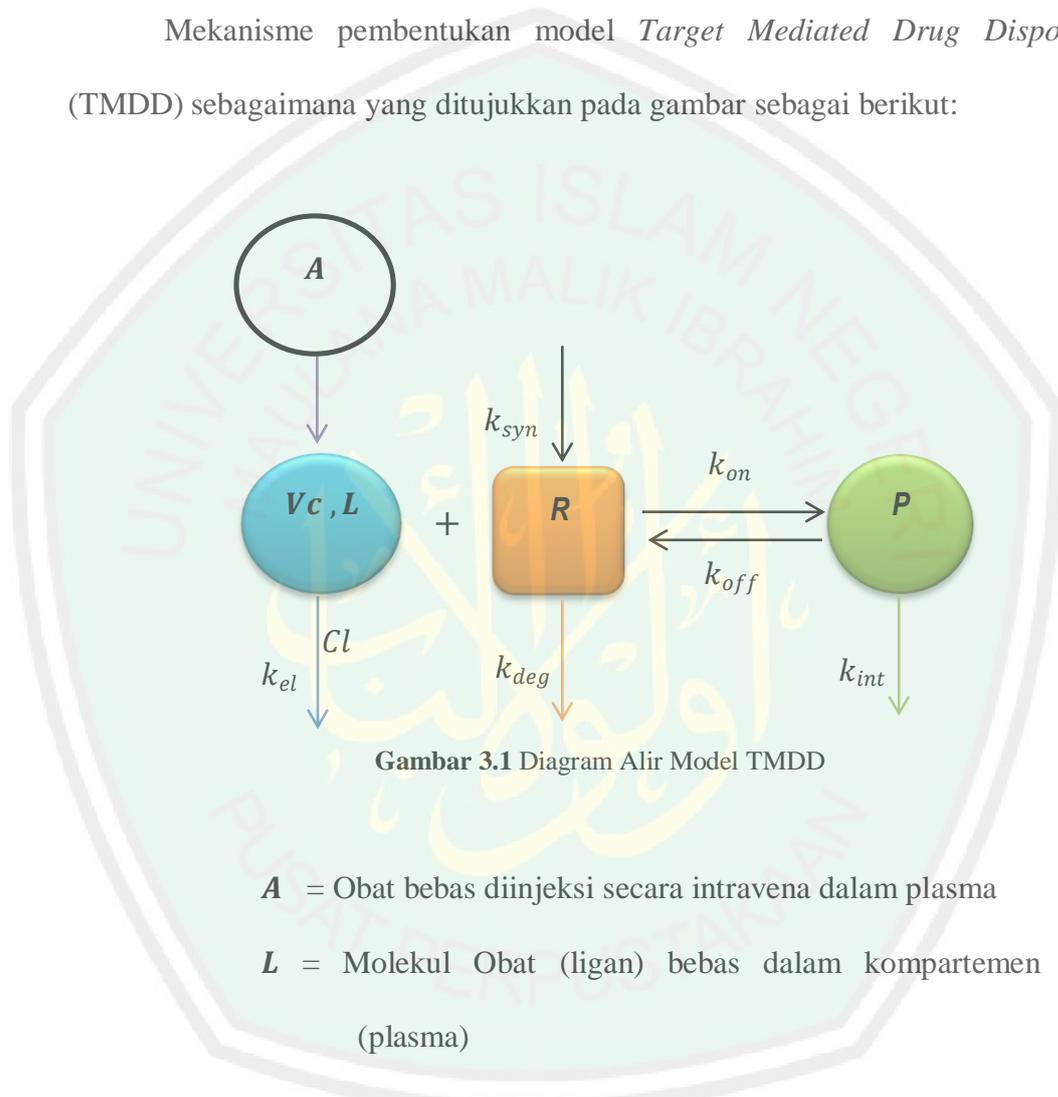
“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali dia juga menurunkan penawarnya.” (HR. Imam Bukhari).

Seperti yang diketahui ilmu farmakologi mempelajari bagaimana penakaran obat yang baik dan benar untuk kemudian dikonsumsi oleh tubuh yang sedang tidak berfungsi dengan baik atau tidak sehat. Sejalan dengan peran ilmu matematika dalam perhitungannya yang akurat. Dan juga peran matematika khususnya di bidang terapan dan farmakologi sangat penting untuk pengembangan obat.

BAB III
PEMBAHASAN

3.1 Diagram Alir Model Matematika Target Mediated Drug Disposition

Mekanisme pembentukan model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD) sebagaimana yang ditunjukkan pada gambar sebagai berikut:



A = Obat bebas diinjeksi secara intravena dalam plasma

L = Molekul Obat (ligan) bebas dalam kompartemen pusat (plasma)

R = Molekul protein plasma darah (reseptor) atau target

P = Ligan-reseptor kompleks

k_{el} = Laju eliminasi ligan (Cl / V_c)

k_{deg} = Laju eliminasi reseptor (dalam tahap pergantian atau pemecahan reseptor)

k_{syn} = Laju sintesis reseptor (dalam tahap pergantian atau pemecahan reseptor)

k_{int} = Laju eliminasi reseptor kompleks

k_{on} = Laju asosiasi ligan dengan reseptor

k_{off} = Laju disosiasi ligan-reseptor kompleks

Berdasarkan diagram alir Gambar 3.1, model TMDD terdiri dari variabel-variabel L , R , dan P . Pada diagram tersebut tahap pertama menggambarkan, obat bebas A didistribusikan ke dalam kompartemen pusat (V_C) yang disebut plasma melalui intravena (injeksi obat langsung ke pembuluh darah), kemudian molekul obat yang disebut ligan (L) memberi sinyal kepada molekul protein plasma yang disebut reseptor (R). Setelah reseptor menerima sinyal, maka terjadi ikatan antara molekul obat dengan molekul protein plasma darah atau dengan kata lain ligan dan reseptor saling mengikat atau ligan bergabung dengan reseptor dengan laju asosiasi sebesar $-k_{on}$. Adanya kemampuan molekul obat L untuk bergabung dengan molekul protein plasma R ini memungkinkan terjadi perubahan konsentrasi molekul obat seiring berjalannya waktu. Atau dengan kata lain perubahan konsentrasi ligan terhadap waktu terjadi ketika ligan berikatan dengan reseptor ($R \cdot L$), dengan laju sebesar $-k_{on}$, yang diformulasikan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R$$

Dapat dilihat ketika ligan (L) berikatan dengan reseptor (R) maka akan menciptakan ligan-reseptor kompleks (P), hal ini terjadi karena proses internalisasi (mediated internalization). Setelah membentuk ligan-reseptor kompleks (P), kemudian terjadi lagi pemisahan atau disosiasi ligan-reseptor kompleks (P) menjadi (L) dan (R), dengan laju disosiasi sebesar k_{off} . Pada keadaan ini, dapat

katakana bahwa ikatan ligan dengan reseptor bersifat reversibel (reaksi bolak-balik). Adapun formulasinya,

$$\frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R + k_{off}P$$

Selanjutnya terjadi proses eliminasi ligan dari kompartemen pusat. Atau dengan kata lain ligan dikeluarkan dari kompartemen pusat (plasma) melalui proses metabolisme. Sehingga dalam plasma, tahap pertama (*first order*) ligan (L) dieliminasi atau dikeluarkan dari kompartemen pusat, dengan laju konstanta sebesar k_{el} , dimana $k_{el} = Cl / V_c$. Cl merupakan pembersihan ligan dari kompartemen pusat, dan V_c adalah volume kompartemen. Dalam proses pengikatan dan pemisahan antara ligan dengan reseptor, dan proses eliminasi ligan dari kompartemen, tentu mengakibatkan terjadinya perubahan konsentrasi molekul obat (ligan) seiring berjalannya waktu. Maka formula untuk perubahan konsentrasi ligan terhadap waktu dapat ditulis ke dalam persamaan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R + k_{off}P - k_{el}L$$

Mengacu pada proses sebelumnya, pada proses ligan berikatan dengan reseptor ($L \cdot R$) dengan laju $-k_{on}$, dalam membentuk ligan-reseptor kompleks (P), kemudian setelah itu terjadi pemisahan ligan reseptor kompleks dengan laju k_{off} , proses tersebut juga dapat mempengaruhi konsentrasi reseptor. Kemudian tahap selanjutnya terjadi proses pemecahan atau pergantian reseptor yang mengakibatkan ada reseptor yang tereliminasi sebesar $-k_{deg}$ dan bersamaan pula dengan proses sintesis reseptor (R) yang baru, dengan laju sebesar k_{syn} (terjadi karena proses internalisasi). Adapun formula pada tahap ini dapat ditulis dalam bentuk persamaan bergantung terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R - k_{on}L \cdot R + k_{off}P$$

Ligan berikatan dengan reseptor dengan laju asosiasi k_{on} dalam membentuk ligan-reseptor kompleks kemudian terjadi pemisahan ligan-reseptor kompleks dengan laju disosiasi k_{off} . Proses tersebut dapat mempengaruhi konsentrasi ligan-reseptor kompleks (P) seiring berjalannya waktu. Tahap berikutnya terjadi proses eliminasi reseptor kompleks, dengan laju sebesar k_{int} . Proses ini dapat ditulis dalam bentuk persamaan bergantung terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dP}{dt} = k_{on}L \cdot R - (k_{off} + k_{int})P$$

Pada uraian tersebut menunjukkan adanya afinitas atau kemampuan molekul obat (ligan) untuk bergabung dengan molekul protein plasma (reseptor) dalam membentuk reseptor-ligan kompleks yang bersifat reversibel. Model TMDD yang bersifat reversibel ini memungkinkan terdapat kesetimbangan kimia atau kesetimbangan dinamis. Sehingga untuk memastikan sifat kesetimbangan pada model TMDD ini akan diuraikan pada pembahasan selanjutnya.

3.1.1 Konstruksi Model Matematika

Berdasarkan paparan di atas maka konstruksi *model target mediated drug disposition* (TMDD) terdiri dari tiga persamaan diferensial biasa bergantung terhadap waktu. Adapun model tersebut yakni:

$$\frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R + k_{off}P - k_{el}L \quad (3.1)$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R - k_{on}L \cdot R + k_{off}P \quad (3.2)$$

$$\frac{dP}{dt} = k_{on}L \cdot R - (k_{off} + k_{int})P \quad (3.3)$$

3.2 Analisis Kestabilan Model

Untuk menganalisis kestabilan, maka perlu menentukan titik kesetimbangan. Titik kesetimbangan dari sistem persamaan TMDD masing-masing dapat dituliskan dengan notasi L^* , R^* , dan P^* . Dimana L^* adalah titik kesetimbangan ligan, R^* disebut titik kesetimbangan reseptor, dan P^* merupakan titik kesetimbangan ligan-reseptor kompleks.

3.2.1 Titik Tetap

Titik tetap dari persamaan (3.1), (3.2), dan (3.3) diperoleh jika $\frac{dL}{dt} = 0$, $\frac{dR}{dt} = 0$, dan $\frac{dP}{dt} = 0$. Pada saat titik tetap diperoleh maka laju perubahan dari setiap persamaan akan tetap, atau tidak terdapat perubahan konsentrasi ligan, reseptor, dan ligan-reseptor kompleks.

a) Titik tetap pertama

Pada persamaan (3.1), (3.2), dan (3.3). Akan dicari titik tetapnya tanpa parameter dan menggunakan parameter. Pada keadaan titik tetap pertama ini terjadi disposisi ligan (L) dari luar sel ke dalam kompartemen pusat yang dimediasi oleh protein plasma darah yang disebut reseptor atau target (R) sehingga membentuk ligan-reseptor kompleks (P). Kemudian pada proses selanjutnya mengakibatkan tereliminasi ligan dari kompartemen pusat, tahap ini disebut *first order*.

Misalkan $\frac{dR}{dt} = 0$, dan $\frac{dP}{dt} = 0$ atau dapat ditulis dengan $R^* = 0$ dan $P^* = 0$,

sehingga $\frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R + k_{off}P - k_{el}L$ sama dengan

$$-k_{on}L(t) \cdot R(t) + k_{off}P(t) - k_{el}L(t) = 0$$

$$-k_{on}L(t) \cdot (0) + k_{off}(0) - k_{el}L(t) = 0$$

$$-k_{el}L(t) = 0$$

$$L^* = \frac{0}{-k_{el}}$$

$$L^* = 0$$

Kemudian untuk titik tetap reseptor R^* dimana $L^* = 0$ dan $P^* = 0$. Mengacu pada pembahasan sebelumnya, pada tahap ini terjadi proses eliminasi reseptor sekaligus proses sintesis reseptor. Maka untuk titik tetap R^* sebagai berikut:

$$\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R - k_{on}L \cdot R + k_{off}P$$

$$k_{syn} - k_{deg}R(t) - k_{on}L(t) \cdot R(t) + k_{off}P(t) = 0$$

$$k_{syn} - k_{deg}R(t) - k_{on}(0) \cdot R(t) + k_{off}(0) = 0$$

$$k_{syn} - k_{deg}R(t) = 0$$

$$R(t) = \frac{k_{syn}}{k_{deg}}$$

$$R^* = \frac{k_{syn}}{k_{deg}}$$

Selanjutnya untuk titik tetap reseptor-ligan kompleks P^* dimana $L^* = 0$ dan $R^* = 0$.

Seperti pembahasan sebelumnya, pada tahap ini terjadi proses eliminasi reseptor

kompleks sehingga berpengaruh terhadap perubahan ligan-reseptor kompleks. Adapun titik tetapnya sebagai berikut:

$$\frac{dP}{dt} = k_{on}L \cdot R - (k_{off} + k_{int})P$$

$$k_{on}L(t) \cdot R(t) - (k_{off} + k_{int})P(t) = 0$$

$$k_{on}(0) \cdot (0) - (k_{off} + k_{int})P(t) = 0$$

$$-(k_{off} + k_{int})P(t) = 0$$

$$P(t) = \frac{0}{-(k_{off} + k_{int})}$$

$$P(t) = 0$$

$$P^* = 0$$

Pada proses disposisi ligan ke dalam komparten pusat yang mengakibatkan terjadinya interaksi atau ikatan antara ligan dengan mediator yang disebut reseptor atau target, yang berada di kompartemen pusat dalam membentuk ligan-target kompleks yang bersifat reversibel, berada pada titik tetap masing-masing $L^* = 0$, $R^* = \frac{k_{syn}}{k_{deg}}$ dan $P^* = 0$. Atau dapat dituliskan sebagai $(L^*, R^*, P^*) \approx (0, \frac{k_{syn}}{k_{deg}}, 0)$, yang disebut keseimbangan pertama.

Titik tetap atau keseimbangan pertama L^* , R^* , dan P^* yang diperoleh sebelumnya diberikan nilai parameter sebagaimana yang tercantum pada tabel 2.3.

Sehingga

$$(L^*, R^*, P^*) \approx (0, 12.359551, 0).$$

b) Titik tetap kedua

Titik tetap kedua akan dicari dengan meninjau penyelesaian persamaan (3.1), (3.2), dan (3.3) sebagai berikut:

$$\frac{dP}{dt} = k_{on}L \cdot R - (k_{off} + k_{int})P$$

$$k_{on}L(t) \cdot R(t) - (k_{off} + k_{int})P(t) = 0$$

$$k_{on}L(t) \cdot R(t) = (k_{off} + k_{int})P(t)$$

$$P(t) = \frac{k_{on}L(t) \cdot R(t)}{(k_{off} + k_{int})}$$

$$\frac{dR}{dt} = k_{syn} - k_{deg}R - k_{on}L \cdot R + k_{off}P$$

$$k_{syn} - k_{deg}R(t) - k_{on}L(t) \cdot R(t) + k_{off}P(t) = 0$$

$$-k_{deg}R(t) = -k_{syn} + k_{on}L(t) \cdot R(t) - k_{off}P(t)$$

$$R(t) = \frac{-k_{syn} + k_{on}L(t) \cdot R(t) - k_{off}P(t)}{-k_{deg}}$$

$$\frac{dL}{dt} = -k_{on}L \cdot R + k_{off}P - k_{el}L$$

$$-k_{on}L(t) \cdot R(t) + k_{off}P(t) - k_{el}L(t) = 0$$

$$L(t) = k_{on}L(t) \cdot R(t) - k_{off}P(t)$$

$$L(t) = \frac{k_{on}L(t) \cdot R(t) - k_{off}P(t)}{-k_{el}}$$

Dengan bantuan maple, titik tetap masing-masing persamaan diperoleh sebagai berikut:

$$L^* = -\frac{k_{deg}k_{el}k_{int}+k_{deg}k_{el}k_{off}+k_{int}k_{on}k_{syn}}{k_{int}k_{on}k_{el}}$$

$$R^* = -\frac{k_{el}(k_{off}+int)}{k_{int}k_{on}}$$

$$P^* = \frac{k_{deg}k_{el}k_{int}+k_{deg}k_{el}k_{off}+k_{int}k_{on}k_{syn}}{k_{int}^2k_{on}}$$

Titik tetap kedua L^* , R^* , dan P^* tersebut diberikan nilai parameter pada tabel 2.3 sehingga diperoleh nilai sebagai berikut:

$$L^* = -\frac{k_{deg}k_{el}k_{int}+k_{deg}k_{el}k_{off}+k_{int}k_{on}k_{syn}}{k_{int}k_{on}k_{el}}$$

$$L^* = -\frac{0.00000004005+0.00000001335+0.00003003}{0.0000004095},$$

$$L^* = -73.46373626373626$$

$$R^* = -\frac{k_{el}(k_{off}+int)}{k_{int}k_{on}}$$

$$R^* = -\frac{0.000006}{0.000273} = -0.02197802$$

$$P^* = \frac{k_{deg}k_{el}k_{int}+k_{deg}k_{el}k_{off}+k_{int}k_{on}k_{syn}}{k_{int}^2k_{on}}$$

$$P^* = \frac{0.00000004005+0.00000001335+0.00003003}{0.000000819}$$

$$P^* = \frac{0.0000300834}{0.000000819} = 36.73186813$$

Sehingga nilai titik tetap kedua $(L^*, R^*, P^*) \approx (-73.46373626373626, -0.02197802, 36.73186813)$.

3.2.2 Kestabilan Titik Tetap

Model *Target Mediated-Drug Disposition* (TMDD) merupakan model yang berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier sehingga diperlukan linierisasi persamaan yang kemudian akan dianalisis kestabilan titik

keseimbangannya. Dalam hal ini menggunakan deret Taylor. Adapun langkah-langkahnya sebagai berikut:

Misalkan persamaan (3.1), (3.2), dan (3.3) didefinisikan sebagai,

$$\frac{dL}{dt} = f_1(L, R, P)$$

$$\frac{dR}{dt} = f_2(L, R, P)$$

$$\frac{dP}{dt} = f_3(L, R, P)$$

Selanjutnya akan dicari pendekatan sistem linier di sekitar titik tetap L^* , R^* , dan P^* menggunakan deret Taylor dan dipotong sampai orde 1 sebagai berikut:

$$f_1(L, R, P) = f_1(L^*, R^*, P^*) + \frac{\partial f_1}{\partial L}(L^*, R^*, P^*)(L - L^*) + \frac{\partial f_1}{\partial R}(L^*, R^*, P^*)(R - R^*) + \frac{\partial f_1}{\partial P}(L^*, R^*, P^*)(P - P^*)$$

$$f_2(L, R, P) = f_2(L^*, R^*, P^*) + \frac{\partial f_2}{\partial L}(L^*, R^*, P^*)(L - L^*) + \frac{\partial f_2}{\partial R}(L^*, R^*, P^*)(R - R^*) + \frac{\partial f_2}{\partial P}(L^*, R^*, P^*)(P - P^*)$$

$$f_3(L, R, P) = f_3(L^*, R^*, P^*) + \frac{\partial f_3}{\partial L}(L^*, R^*, P^*)(L - L^*) + \frac{\partial f_3}{\partial R}(L^*, R^*, P^*)(R - R^*) + \frac{\partial f_3}{\partial P}(L^*, R^*, P^*)(P - P^*)$$

Sehingga, dapat dibuat suatu matriks Jacobi sebagai berikut:

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial L} & \frac{\partial f_1}{\partial R} & \frac{\partial f_1}{\partial P} \\ \frac{\partial f_2}{\partial L} & \frac{\partial f_2}{\partial R} & \frac{\partial f_2}{\partial P} \\ \frac{\partial f_3}{\partial L} & \frac{\partial f_3}{\partial R} & \frac{\partial f_3}{\partial P} \end{pmatrix} \quad (3.4)$$

Persamaan (3.1), (3.2), dan (3.3) masing-masing diturunkan terhadap variabel-variabel L , R , dan P sebagai berikut:

- $\frac{\partial f_1}{\partial L} = -k_{on} \cdot R + k_{el}$
- $\frac{\partial f_1}{\partial R} = -k_{on} \cdot L$
- $\frac{\partial f_1}{\partial P} = k_{off}$
- $\frac{\partial f_2}{\partial L} = -k_{on} \cdot R$
- $\frac{\partial f_2}{\partial R} = -k_{deg} - k_{on} \cdot L$
- $\frac{\partial f_2}{\partial P} = k_{off}$
- $\frac{\partial f_3}{\partial L} = k_{on} \cdot R$
- $\frac{\partial f_3}{\partial R} = k_{on} \cdot L$
- $\frac{\partial f_3}{\partial P} = -(k_{off} + k_{int})$

Maka diperoleh matriks jacobian sebagai berikut:

$$J = \begin{pmatrix} -k_{on} \cdot R + k_{el} & -k_{on} \cdot L & k_{off} \\ -k_{on} \cdot R & -k_{deg} - k_{on} \cdot L & k_{off} \\ k_{on} \cdot R & k_{on} \cdot L & -(k_{off} + k_{int}) \end{pmatrix}$$

Untuk melihat kestabilan titik keseimbangan pertama dan titik keseimbangan kedua pada sistem persamaan TMDD diperoleh dengan mensubstitusi titik keseimbangan pertama, titik keseimbangan kedua, dan nilai parameter di tabel 2.3 pada matriks jacobian.

a) Matriks jacobian titik tetap pertama

Matriks jacobian yang telah diperoleh disubstitusikan dengan titik tetap pertama $(L^*, R^*, P^*) \approx (0, 12.359551, 0)$. Dan memasukkan nilai parameter pada tabel 2.3 sebagai berikut:

$$J(a) = \begin{pmatrix} -k_{on} \cdot R + k_{el} & -k_{on} \cdot L & k_{off} \\ -k_{on} \cdot R & -k_{deg} - k_{on} \cdot L & k_{off} \\ k_{on} \cdot R & k_{on} \cdot L & -(k_{off} + k_{int}) \end{pmatrix}$$

$$J(a) = \begin{pmatrix} -1.123219141 & 0 & 0.001 \\ -1.124719141 & -0.0089 & 0.001 \\ 1.124719141 & 0 & -0.004 \end{pmatrix}$$

b) Matrik jacobian titik tetap kedua

Matriks jacobian kedua diperoleh dengan mensubstitusi titik tetap kedua $(L^*, R^*, P^*) \approx (-73.46373626373626, -0.02197802, 36.73186813)$.

$$J(b) = \begin{pmatrix} -k_{on} \cdot R + k_{el} & -k_{on} \cdot L & k_{off} \\ -k_{on} \cdot R & -k_{deg} - k_{on} \cdot L & k_{off} \\ k_{on} \cdot R & k_{on} \cdot L & -(k_{off} + k_{int}) \end{pmatrix}$$

$$J(b) = \begin{pmatrix} 0.005 & 6.6852 & 0.001 \\ 0.002 & 6.6763 & 0.001 \\ -0.002 & -6.6852 & -0.004 \end{pmatrix}$$

Selanjutnya mencari nilai eigen dengan menyelesaikan $\det(\lambda I - J) = 0$.

Sehingga perhitungan nilai eigen sebagai berikut:

a) Nilai eigen matriks jacobian untuk titik tetap pertama

Titik kesetimbangan pertama dan nilai parameter pada tabel 2.3 disubstitusikan ke dalam persamaan karakteristik $\det(\lambda I - J(a)) = 0$, untuk mendapatkan nilai eigen (λ) sebagai berikut:

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -k_{on} \cdot R + k_{el} & -k_{on} \cdot L & k_{off} \\ -k_{on} \cdot R & -k_{deg} - k_{on} \cdot L & k_{off} \\ k_{on} \cdot R & k_{on} \cdot L & -(k_{off} + k_{int}) \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -1.123219141 & 0 & 0.001 \\ -1.124719141 & -0.0089 & 0.001 \\ 1.124719141 & 0 & -0.004 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda - (-1.123219141) & 0 & -0.001 \\ 1.124719141 & \lambda - (-0.0089) & -0.001 \\ -1.124719141 & 0 & \lambda - (-0.004) \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda + 1.123219141 & 0 & -0.001 \\ 1.124719141 & \lambda + 0.0089 & -0.001 \\ -1.124719141 & 0 & \lambda + 0.004 \end{bmatrix} \right) = 0$$

Untuk mencari determinan matriks tersebut, menggunakan bantuan maple.

Sehingga diperoleh hasil determinan matriks sebagai berikut:

$$(\lambda + 0.0089)(\lambda + 1.12722043525790)(\lambda + 0.00299866574209741) = 0$$

$$(\lambda + 0.0089) = 0$$

$$(\lambda + 1.12722043525790) = 0$$

$$(\lambda + 0.00299866574209741) = 0$$

Sehingga nilai eigen masing-masing adalah $\lambda_1 = -0.0089$, $\lambda_2 = -1.12722043525790$, dan $\lambda_3 = -0.00299866574209741$. Karena semua nilai eigen negatif atau $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$ maka titik tetap pertama bersifat stabil asimptotik. Atau dapat dikatakan bahwa jenis kestabilan model TMDD bersifat stabil asimptotik. Oleh karena $\lambda_1 \neq \lambda_2$ maka apabila digambarkan, arah trayektornya mendekati bidang fase.

b) Nilai eigen matriks jacobian untuk titik tetap kedua

Substitusikan nilai parameter pada tabel 2.3 dan titik tetap kedua ke dalam persamaan karakteristik $\det(\lambda I - J(b)) = 0$. Sehingga diperoleh nilai eigen sebagai berikut:

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -k_{on} \cdot R + k_{el} & -k_{on} \cdot L & k_{off} \\ -k_{on} \cdot R & -k_{deg} - k_{on} \cdot L & k_{off} \\ k_{on} \cdot R & k_{on} \cdot L & -(k_{off} + k_{int}) \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0.005 & 6.6852 & 0.001 \\ 0.002 & 6.6763 & 0.001 \\ -0.002 & -6.6852 & -0.004 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda - 0.005 & -6.6852 & -0.001 \\ -0.002 & \lambda - 6.6763 & -0.001 \\ 0.002 & 6.6852 & \lambda + 0.004 \end{bmatrix} \right) = 0$$

Dengan bantuan maple determinan matriks tersebut, diperoleh hasil determinan matriks sebagai berikut:

$$(\lambda + 0.00150221727395117)(\lambda - 6.67730133277281)$$

$$(\lambda + 0.00299911549885343) = 0$$

$$(\lambda + 0.00150221727395117) = 0$$

$$(\lambda - 6.67730133277281) = 0$$

$$(\lambda + 0.00299911549885343) = 0$$

Maka nilai eigen $\lambda_1 = -0.00150221727395117$, $\lambda_2 = 6.67730133277281$,

dan $\lambda_3 = -0.00299911549885343$.

Untuk melihat kestabilan sistem persamaan model TMDD yang telah dilinierisasi dapat ditinjau dengan mencari persamaan karakteristiknya $PK = \det(J - \lambda I) = 0$.

a) Persamaan karakteristik titik tetap pertama

Untuk persamaan karakteristik (PK) pertama diperoleh dengan meninjau nilai $|(\lambda I - J(a))|$ sebagai berikut:

$$\left| \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -k_{on} \cdot R + k_{el} & -k_{on} \cdot L & k_{off} \\ -k_{on} \cdot R & -k_{deg} - k_{on} \cdot L & k_{off} \\ k_{on} \cdot R & k_{on} \cdot L & -(k_{off} + k_{int}) \end{bmatrix} \right|$$

$$PK = \begin{vmatrix} \lambda + k_{on} \cdot R - k_{el} & k_{on} \cdot \frac{k_{syn}}{k_{deg}} & -k_{off} \\ k_{on} \cdot R & \lambda + k_{deg} + k_{on} \cdot \frac{k_{syn}}{k_{deg}} & -k_{off} \\ -k_{on} \cdot R & -k_{on} \cdot \frac{k_{syn}}{k_{deg}} & \lambda + (k_{off} + k_{int}) \end{vmatrix}$$

Dimana nilai $\frac{k_{syn}}{k_{deg}}$, sehingga diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut:

$$\begin{aligned} PK(\lambda) = & (\lambda + k_{deg})(\lambda^2 k_{deg} + \lambda k_{deg} k_{el} + \lambda k_{deg} k_{int} + \lambda k_{deg} k_{off} + \lambda k_{on} k_{syn} \\ & + k_{deg} k_{el} k_{int} + k_{deg} k_{el} k_{off} + k_{int} k_{on} k_{syn}) \lambda^2 k_{deg} + (k_{deg} k_{el} \\ & + k_{deg} k_{int} + k_{deg} k_{off} + k_{on} k_{syn}) \lambda + k_{deg} k_{el} k_{int} + k_{deg} k_{el} k_{off} \\ & + k_{int} k_{on} k_{syn} \end{aligned}$$

Berdasarkan kriteria *Routh-Hurwitz*, karena koefisien polinomial positif, maka akar-akarnya akan memiliki bagian real yang negatif. Sehingga titik tetap pertama bersifat stabil.

b) Persamaan karakteristik titik tetap kedua

Selanjutnya untuk persamaan karakteristik kedua diperoleh sebagai berikut:

$$\begin{aligned} K(\lambda) = & \lambda^3 - \frac{(k_{deg} k_{el} k_{off} + k_{el}^2 k_{off} - k_{el} k_{int}^2 - k_{el} k_{int} k_{off} + k_{int} k_{on} k_{syn}) \lambda^2}{k_{el} k_{int}} \\ & - \frac{(k_{deg} k_{el}^2 k_{int} + 2k_{deg} k_{el}^2 k_{off} + k_{el} k_{int} k_{on} k_{syn} + k_{int}^2 k_{on} k_{syn}) \lambda}{k_{el} k_{int}} \\ & - k_{deg} k_{el} k_{int} - k_{deg} k_{el} k_{off} - k_{int} k_{on} k_{syn} \end{aligned}$$

Bentuk polinom karakteristik tersebut bisa dituliskan dalam bentuk sebagai berikut:

$K(\lambda) = \lambda^3 - a\lambda^2 - b\lambda - c$, dimana

$$k_1 = -\frac{(k_{deg}k_{el}k_{off} + k_{el}^2k_{off} - k_{el}k_{int}^2 - k_{el}k_{int}k_{off} + k_{int}k_{on}k_{syn})}{k_{el}k_{int}}$$

$$k_2 = -\frac{(k_{deg}k_{el}^2k_{int} + 2k_{deg}k_{el}^2k_{off} + k_{el}k_{int}k_{on}k_{syn} + k_{int}^2k_{on}k_{syn})}{k_{el}k_{int}}$$

$$k_3 = -(k_{deg}k_{el}k_{int} - k_{deg}k_{el}k_{off} - k_{int}k_{on}k_{syn})$$

Nilai akar persamaan karakteristik kedua $|(\lambda I - J(b))| = 0$ dapat dianalisis kestabilannya menggunakan kriteria *Routh-Hurwitz* apabila memenuhi syarat sebagai berikut:

$$D_1 = k_1 > 0$$

$$D_2 = k_1k_2 - k_0k_3 > 0$$

$$D_3 = k_3D_2 > 0$$

dengan mensubstitusi nilai parameter pada tabel 2.3 ke dalam D_1 , D_2 , dan D_3 maka diperoleh nilai sebagai berikut:

$$D_1 = k_1 > 0$$

$$D_1 = -\frac{(k_{deg}k_{el}k_{off} + k_{el}^2k_{off} - k_{el}k_{int}^2 - k_{el}k_{int}k_{off} + k_{int}k_{on}k_{syn})}{k_{el}k_{int}} > 0$$

$$D_1 = -\frac{1335 \cdot 10^{-11} + 225 \cdot 10^{-11} - 135 \cdot 10^{-10} - 45 \cdot 10^{-10} + 3003 \cdot 10^{-8}}{45 \cdot 10^{-7}}$$

$$D_1 = -\frac{276 \cdot 10^{-10}}{45 \cdot 10^{-7}} > 0$$

$$D_1 = -6.6728 < 0$$

$$D_2 = k_1k_2 - k_0k_3 > 0$$

$$= -\frac{(k_{deg}k_{el}k_{off} + k_{el}^2k_{off} - k_{el}k_{int}^2 - k_{el}k_{int}k_{off} + k_{int}k_{on}k_{syn})}{k_{el}k_{int}}$$

$$\frac{(k_{deg}k_{el}^2k_{int} + 2k_{deg}k_{el}^2k_{off} + k_{el}k_{int}k_{on}k_{syn} + k_{int}^2k_{on}k_{syn})}{k_{el}k_{int}}$$

$$-(-k_{deg}k_{el}k_{int} - k_{deg}k_{el}k_{off} - k_{int}k_{on}k_{syn}) > 0$$

$$D_2 = -66728 \cdot 10^{-4}$$

$$\frac{(60075 \cdot 10^{-15} + 4005 \cdot 10^{-14} + 45045 \cdot 10^{-12} + 9009 \cdot 10^{-11})}{45 \cdot 10^{-7}}$$

$$-(-4005 \cdot 10^{-11} - 1335 \cdot 10^{-11} - 3003 \cdot 10^{-8}) > 0$$

$$D_2 = -2005326537.99997 < 0$$

$$D_3 = k_3 D_2 > 0$$

$$D_3 = (k_{deg}k_{el}k_{int} - k_{deg}k_{el}k_{off} - k_{int}k_{on}k_{syn}) > 0$$

$$D_3 = (0.00000004005 - 0.00000001335 - 0.00003003) D_2 > 0$$

$$D_3 = (-0.0000300033)(-2005326537.99997) > 0$$

$$D_3 = 60166.41371757445 > 0$$

Sehingga nilai $D_1 = -6.6728 < 0$, $D_2 = -2005326537.99997 < 0$, dan $D_3 = 60166.41371757445 > 0$

Berdasarkan kriteria *Routh Hurwitz*, titik tetap kedua bersifat tidak stabil karena tidak memenuhi syarat.

Dengan demikian model TMDD stabil pada titik tetap pertama yakni pada titik kesetimbangan $(L^*, R^*, P^*) \approx (0, 12.359551, 0)$.

3.2.3 Simulasi Numerik

a) Vektor Eigen

Pada keadaan setimbang atau titik tetap pertama diperoleh nilai eigen masing-masing $\lambda_1 = -0.0089$, $\lambda_2 = -1.12722043525790$, dan $\lambda_3 = -0.00299866574209741$. Maka untuk mencari vektor eigen diperoleh dengan mensubstitusi nilai eigen tersebut ke persamaan karakteristik $\det(\lambda I - J(a)) = 0$, dimana $J(a)$ adalah matriks jacobian titik tetap pertama, sebagaimana yang diperoleh sebelumnya. Sehingga vektor eigen masing-masing sebagai berikut:

Untuk $\lambda_1 = -0.0089$

$$\begin{bmatrix} \lambda + 1.123219141 & 0 & -0.001 \\ 1.124719141 & \lambda + 0.0089 & -0.001 \\ -1.124719141 & 0 & \lambda + 0.004 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 1.1143191 & 0 & -0.001 \\ 1.124719141 & 0 & -0.001 \\ -1.124719141 & 0 & -0.0049 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Maka vektor eigen pertama adalah sebagai berikut:

$$\vec{u}_1 = \begin{pmatrix} \vec{X}_1 \\ L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{a}_1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Kemudian untuk $\lambda_2 = -1.12722043525790$

$$\begin{bmatrix} \lambda + 1.123219141 & 0 & -0.001 \\ 1.124719141 & \lambda + 0.0089 & -0.001 \\ -1.124719141 & 0 & \lambda + 0.004 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} -0.004001294 & 0 & -0.001 \\ 1.124719141 & -1.11832 & -0.001 \\ -1.124719141 & 0 & -1.12322 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Sehingga vektor eigen kedua yakni:

$$\vec{u}_2 = \begin{pmatrix} \vec{X}_2 \\ L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -0.009999498702 \\ -0.01006566604 \\ 0.01001284061 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \vec{a}_2 \\ -0.009999498702 \\ -0.01006566604 \\ 0.01001284061 \end{pmatrix}$$

Dan untuk $\lambda_3 = -0.00299866574209741$

$$\begin{bmatrix} \lambda + 1.123219141 & 0 & -0.001 \\ 1.124719141 & \lambda + 0.0089 & -0.001 \\ -1.124719141 & 0 & \lambda + 0.004 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

$$\begin{bmatrix} 1.1202205 & 0 & -0.001 \\ 1.124719141 & 0.005901334 & -0.001 \\ -1.124719141 & 0 & 0.001001335 \end{bmatrix} \begin{pmatrix} L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Maka diperoleh vektor eigen ketiga sebagai berikut:

$$\vec{u}_3 = \begin{pmatrix} \vec{X}_3 \\ L \\ R \\ P \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -0.0008895488063 \\ 0.0002259043704 \\ -0.9991593965 \end{pmatrix} \vec{a}_3 = \begin{pmatrix} -0.0008895488063 \\ 0.0002259043704 \\ -0.9991593965 \end{pmatrix}$$

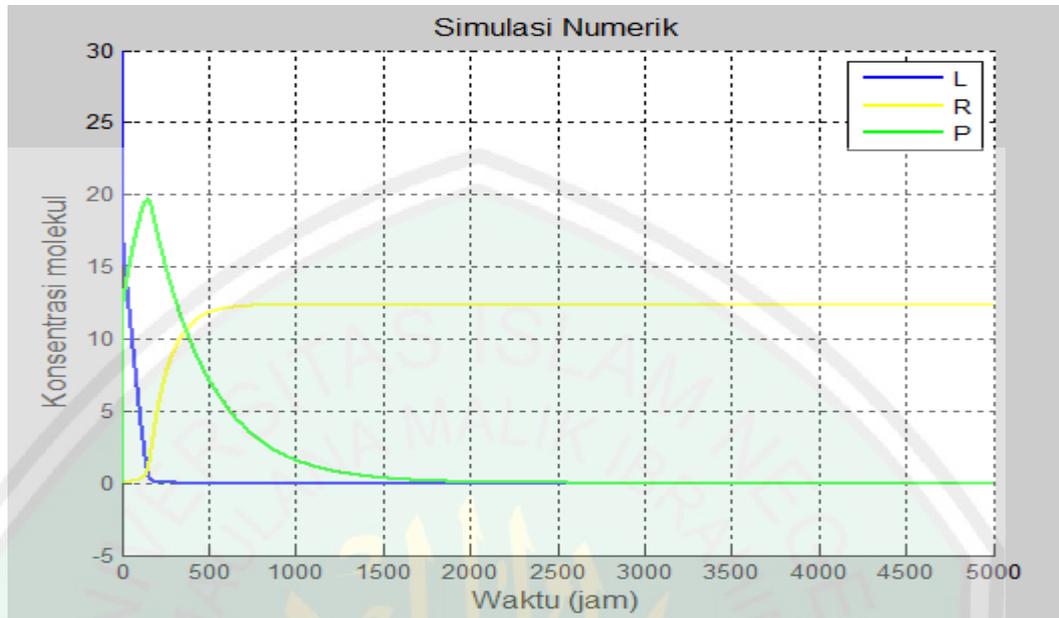
Sehingga dapat diperoleh solusi umum sistem persamaan diferensial biasa nonlinier 3.1, 3.2, dan 3.3 sebagai berikut:

$$\vec{X}(t) = c_1 e^{-\lambda_1 t} \vec{a}_1 + c_2 e^{-\lambda_2 t} \vec{a}_2 + c_3 e^{-\lambda_3 t} \vec{a}_3$$

b) Simulasi

Simulasi dilakukan untuk mengamati proses disposisi obat dan untuk melihat perubahan konsentrasi variabel-variabel yang terkait, pada proses awal obat diinjeksi secara intravena ke dalam darah sampai obat dieliminasi (metabolisme atau ekskresi) dari tubuh. Adapun variabel-variabel tersebut terdiri dari molekul obat yang disebut ligan (L), molekul protein plasma darah yang berperan sebagai reseptor (R), dan molekul ligan-reseptor kompleks (P). Oleh karena obat hanya melalui darah (kompartemen pusat) dan kemudian terjadi proses eliminasi, maka bahasan ini sejalan dengan model farmakokinetik satu kompartemen, yang diformulasikan dalam sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang selanjutnya disebut model *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD). Model TMDD yang telah disubstitusi dengan nilai awal dan nilai parameter pada tabel 3.1 dan 3.2. Secara numerik dapat digambarkan dalam

grafik, menggunakan metode ODE45 dengan bantuan aplikasi MATLAB. Adapun hasilnya dapat ditunjukkan pada grafik sebagai berikut:

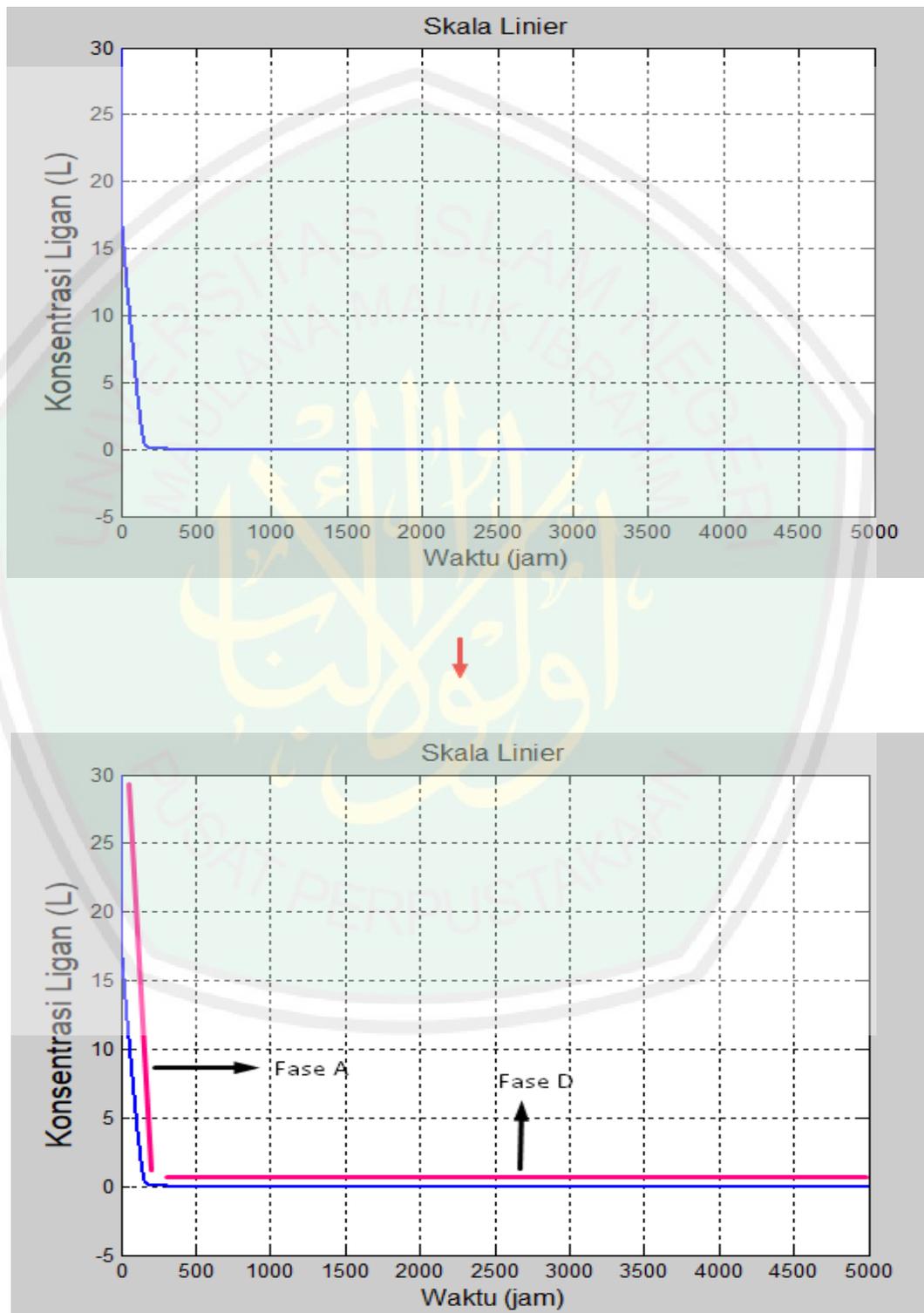


Gambar 3.2 Grafik Konsentrasi Molekul

Gambar 3.2 menunjukkan dinamika konsentrasi ligan (L), reseptor (R) dan ligan-reseptor kompleks (P). Dengan parameter yang diberikan pada tabel 2.3 dan nilai awal variabel L , R , dan P pada tabel 2.2, selama kurung waktu 5000 jam. Grafik L (warna biru) menunjukkan keadaan stabil pada titik nol, grafik R (warna kuning) bersifat stabil pada nilai 12.359551, dan grafik P (warna hijau) terlihat stabil pada titik nol. Hal ini berarti ligan, reseptor, dan ligan-reseptor kompleks bersifat stabil pada titik kesetimbangan $(L^*, R^*, P^*) \approx (0, 12.359551, 0)$ saat obat disuntikkan ke dalam plasma darah (kompartemen pusat) sampai dieliminasi atau dikeluarkan dari tubuh.

Sesuai dengan fokus model TMDD, pada pembahasan ini akan dijabarkan proses disposisi obat (dalam bentuk molekul) ketika obat diinjeksikan ke dalam kompartemen pusat (plasma) sampai obat dieliminasi dari tubuh, yang bergantung pada dosis yang diberikan, dengan mengacu pada titik kesetimbangan model yang

telah diperoleh sebelumnya. Adapun dinamika konsentrasi molekul obat (ligan) yang berubah seiring berjalannya waktu dapat dilihat pada gambar sebagai berikut:



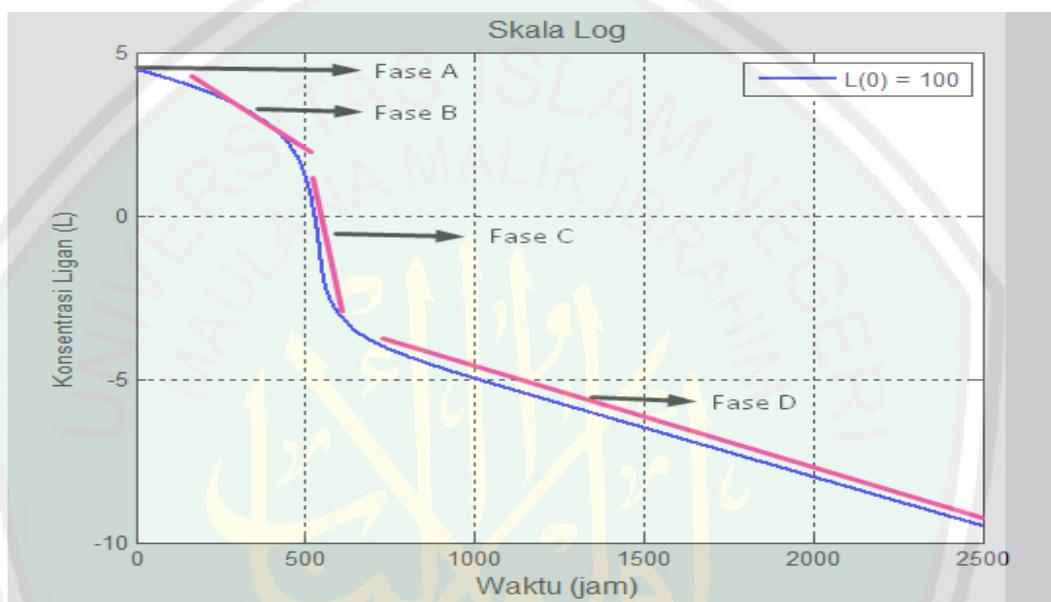
Gambar 3.3 Grafik Konsentrasi Ligan Terhadap Waktu

Gambar 3.3 menunjukkan grafik konsentrasi molekul obat (ligan) saat diberikan dosis awal sebanyak 30 mg/L selama 5000 jam (h). Pada fase A menggambarkan, ketika obat bebas dengan dosis 30 mg/L didistribusikan secara intravena (pemberian obat melalui injeksi langsung ke pembuluh darah), maka molekul obat yang disebut ligan akan memberi sinyal kepada molekul protein yang ada di plasma darah (yang merupakan komponen darah) yang disebut kompartemen pusat, dimana molekul protein ini diistilahkan sebagai reseptor. Setelah reseptor menerima sinyal maka terjadi ikatan antara ligan dengan reseptor, tahap ini termasuk dalam istilah *first order*, dimana laju asosiasi (*first order on*) yang diketahui pada tabel 2.3 yakni $k_{on} = 0.091 \left\{ \left(\frac{mg}{L} \right) h \right\}^{-1}$ yang mengakibatkan terjadi penurunan konsentrasi ligan secara drastis, seperti yang ditunjukkan grafik, konsentrasi ligan dari 30 mg/L menjadi kurang dari 5 mg/L, perubahan ini terjadi selama kurang dari 50 jam, dapat dilihat pada penurunan grafik yang curam yang ditunjukkan pada fase A, artinya ketika ligan berikatan dengan reseptor maka akan mengurangi konsentrasi ligan awal, dapat ditulis dengan formula $(-k_{on}L \cdot R)$.

Pada tahap *first order*, setelah ligan berikatan dengan reseptor maka akan diikuti dengan proses eliminasi ligan atau pembersihan ligan (*Clearance* yang disingkat *Cl*) dari kompartemen pusat yang disebut plasma (*Vc*) dengan laju eliminasi sesuai tabel 2.3, $k_{el} = \frac{Cl}{Vc} = 0.0015 h^{-1}$. Dapat dilihat pada grafik fase D yang disebut fase eliminasi, dimana konsentrasi ligan berada pada titik nol ($L = 0$) selama lebih dari 50 jam, artinya ligan sudah dibersihkan atau dikeluarkan dari kompartemen pusat, yang bisa diformulasikan sebagai $(-k_{el}L)$. Karena pada model satu kompartemen tidak terdapat fase distribusi, maka obat yang masuk ke

dalam darah (kompartemen pusat) dianggap sudah disebar ke jaringan dan cairan tubuh. Dan selanjutnya dieliminasi dari tubuh melalui keringat, feses, atau urin.

Untuk menampilkan konsentrasi molekul obat dalam proses disposisi yang kompleks dapat menggunakan grafik skala log, dengan konsentrasi ligan awal $L(0)$ yang diberikan yakni 100 mg/L dalam rentang waktu 2500 jam, sebagai berikut:



Gambar 3.4 Grafik Disposisi yang Kompleks Terhadap Waktu

Seperti penjelasan sebelumnya, pada fase A atau disebut *first order* terjadi ikatan antara ligan dan reseptor sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan konsentrasi ligan (dapat dilihat pada grafik 3.3). Adanya ikatan antara ligan dan reseptor, maka terjadi pembentukan molekul ligan-reseptor kompleks (P), yang terjadi melalui proses internalisasi.

Selanjutnya fase B disebut fase eliminasi linear yang juga termasuk dalam tahap disposisi *first order*. Pembentukan ligan-reseptor kompleks (P) sebelumnya terjadi karena adanya ikatan jenuh (*saturable binding*) antara ligan dan reseptor.

Dan konsentrasi ligan ditunjukkan pada arah kemiringan grafik dimana konsentrasi ligan kurang dari 5 mg/L selama kurang dari 50 jam.

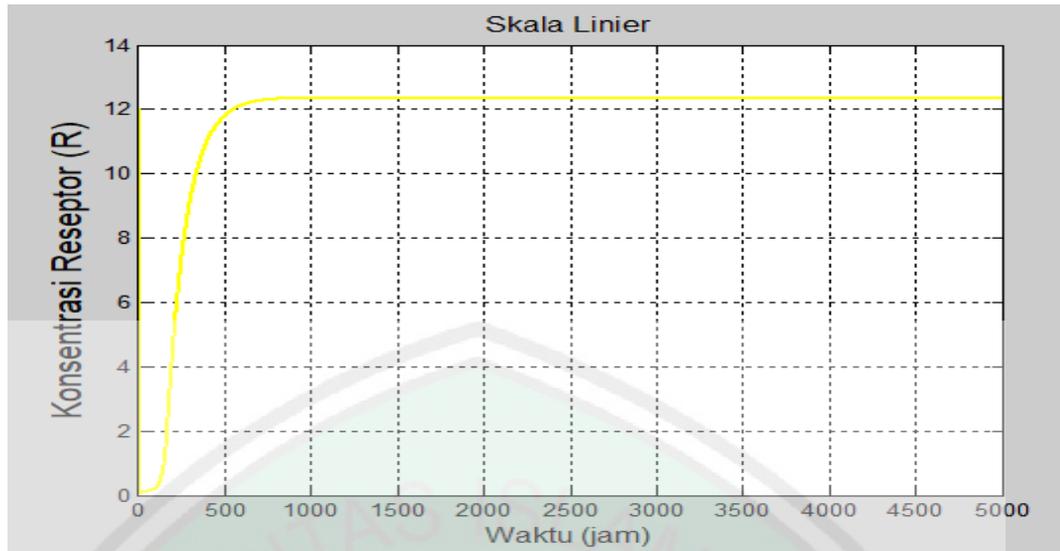
Kemudian pada fase C yang disebut fase transisi, dimana tidak terjadi lagi ikatan antara ligan dan reseptor, atau ligan-reseptor kompleks yang terbentuk sebelumnya memisahkan diri, dengan laju disosiasi ligan-reseptor kompleks k_{off} adalah $0,001 h^{-1}$ (sesuai tabel 2.3) yang dinotasikan dengan $k_{off}P$. Sehingga mengakibatkan konsentrasi ligan turun secara drastis mendekati titik nol.

Dan terakhir fase D adalah fase eliminasi terminal, seperti yang dijelaskan sebelumnya, fase ini merupakan eliminasi ligan dari kompartemen pusat, dimana ligan dikeluarkan dari kompartemen pusat. Sehingga konsentrasi ligan dalam kompartemen pusat menjadi nol ($L = 0$).

Dari fase A ke fase D secara umum di gambarkan sebagai proses distribusi obat ke dalam kompartemen pusat (plasma) dan juga proses eliminasi obat dari kompartemen pusat.

Konsentrasi ligan $L = 0$ tersebut sejalan dengan titik kesetimbangan yang diperoleh dari model TMDD pada pembahasan sebelumnya, yakni titik kesetimbangan pertama, ligan berada pada titik nol $L^* = 0$.

Selanjutnya dinamika molekul protein plasma (reseptor) dapat ditunjukkan dalam grafik sebagai berikut:

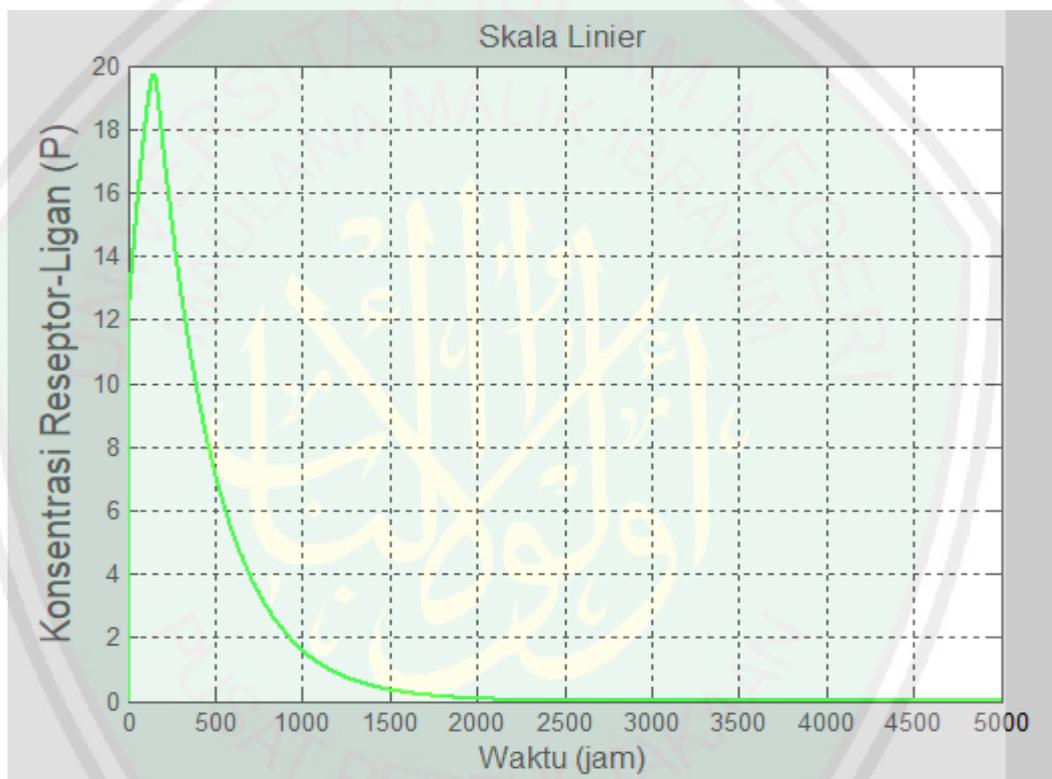


Gambar 3.5 Grafik Konsentrasi Reseptor Terhadap Waktu

Konsentrasi awal reseptor yang diketahui pada tabel 2.2 yakni $R(0) = 12$. Pada grafik 3.5 menunjukkan, ketika reseptor berikatan dengan ligan sesuai penjelasan sebelumnya yakni pada tahap *first order*, mengakibatkan reseptor awal menjadi letih. Dapat dilihat pada grafik penurunan konsentrasi awal reseptor secara drastis sampai pada titik nol selama kurang dari 50 jam. Sehingga pada tahap *first order* ini reseptor mengalami degradasi dengan laju degradasi 0.0089 h^{-1} (sesuai tabel 2.3) yang dinotasikan dengan $-k_{deg}R$. Degradasi reseptor ini terjadi melalui proses internalisasi (*target internalization*). Setelah terjadi degradasi selanjutnya terjadi proses sintesis reseptor (*zeroth order*) dengan laju sintesis $k_{syn} = 0.11 \left(\frac{mg}{L}\right)h$ setelah 50 jam. Sehingga menghasilkan reseptor baru, dengan konsentrasi reseptor meningkat kembali sampai pada $R = 12.359551 \text{ mg/L}$. Dapat dilihat pada gambar 3.5, ketika terjadi degradasi reseptor, grafik konsentrasi berada di titik nol, selanjutnya grafik konsentrasi reseptor meningkat dengan cepat ke titik 12.359551 setelah terjadi sintesis reseptor.

Sehingga konsentrasi reseptor dalam keadaan stabil saat $R = 12.359551 \text{ mg/L}$. Selaras dengan titik kesetimbangan reseptor yang telah diperoleh sebelumnya, yakni titik keseimbangan pertama, berada pada titik $R^* = 12.359551$.

Selanjutnya untuk konsentrasi ligan-reseptor kompleks dapat ditunjukkan pada gambar sebagai berikut:



Gambar 3.6 Grafik Konsentrasi Ligan-Reseptor Kompleks Terhadap Waktu

Setelah terjadi sintesis yang menghasilkan reseptor baru maka reseptor tersebut kembali berikatan dengan ligan sehingga membentuk ligan-reseptor kompleks (P). Pada tabel 2.2 diketahui konsentrasi awal ligan-reseptor kompleks $P(0) = 0$. Gambar 3.6 menunjukkan konsentrasi P mula-mula berada pada titik nol karena belum terbentuk, kemudian konsentrasi P meningkat secara drastis sampai 20 mg/L selama kurang dari 50 jam, ketika terjadi ikatan antara ligan dengan

reseptor dalam membentuk ligan-reseptor kompleks tersebut, dimana laju asosiasinya yakni $k_{on} = 0.091 \{mg/L\}h^{-1}$ jika dinotasikan maka $k_{on}L \cdot R$. Kemudian setelah 50 jam, mengacu pada proses *first order* terjadi pemisahan ligan-reseptor kompleks, dengan laju disosiasi $k_{off} = 0.001 h^{-1}$, setelah terjadi pemisahan ligan-reseptor kompleks maka diikuti dengan tahap eliminasi reseptor kompleks dengan laju eliminasi $k_{int} = 0.003 h^{-1}$, apabila ditonasikan maka $-(k_{off} + k_{int})P$. Sehingga mengakibatkan terjadinya penurunan konsentrasi ligan-reseptor kompleks (P) secara berangsur-angsur sampai pada 2000 jam dan seterusnya konsentrasi P stabil saat berada pada titik nol atau $P = 0$. Artinya kembali ke keadaan semula setelah tidak terjadi proses disposisi.

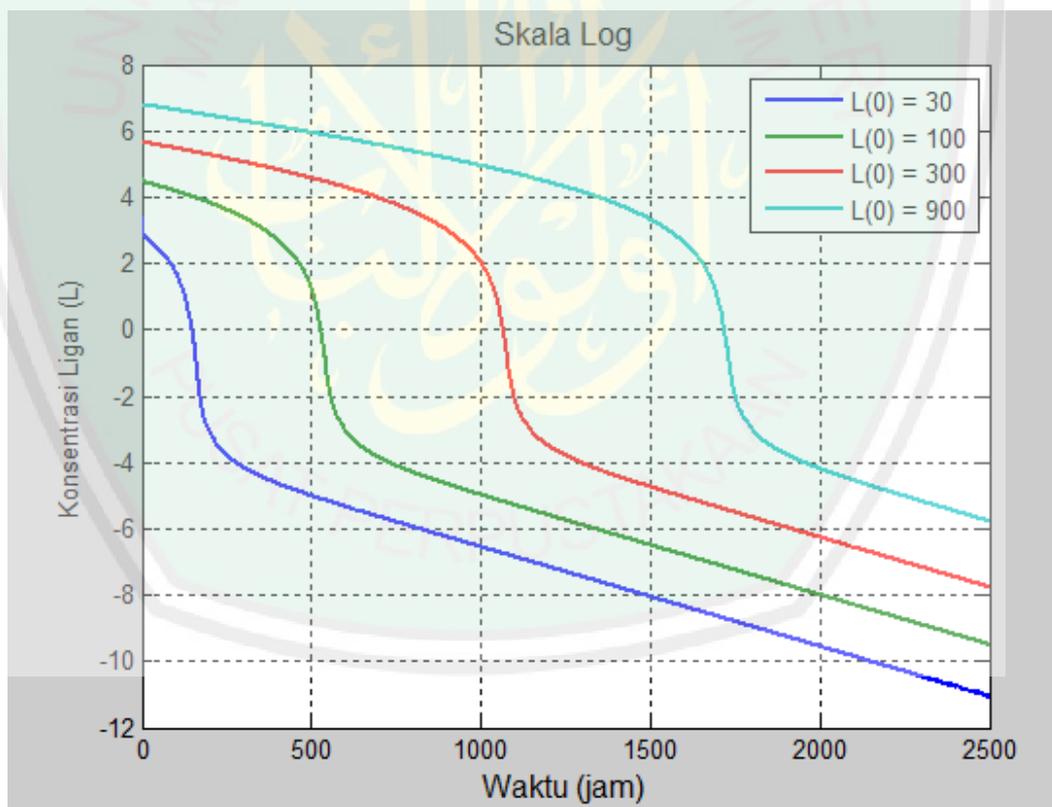
Keadaan stabil molekul P yang ditunjukkan pada grafik tersebut, sejalan dengan titik kesetimbangan ligan-reseptor kompleks (P) yang diperoleh sebelumnya, yakni pada titik keseimbangan pertama $P^* = 0$.

Jadi molekul obat (ligan), molekul protein plasma (reseptor), dan molekul ligan-reseptor kompleks yang berada di dalam kompartemen pusat dikatakan stabil jika konsentrasi masing-masing molekul tersebut berada pada titik keseimbangan $L^* = 0$, $R^* = 12.359551$, dan $P^* = 0$. Dimana $L = 0$ artinya obat dieliminasi atau dikeluarkan dari kompartemen pusat (plasma) oleh proses metabolisme. Dan $P = 0$ adalah kembalinya molekul tersebut dalam keadaan semula setelah tidak ada lagi proses disposisi obat. Begitupun dengan konsentrasi reseptor terjadi penambahan sedikit karena adanya proses sintesis reseptor yang baru yakni reseptor kompleks dengan konsentrasi stabil di $R = 12.359551$.

Sesuai yang dikatakan oleh levy, bahwa target mediated drug disposition atau disposisi obat yang dimediasi target (reseptor) merupakan fenomena obat

mengikat dengan afinitas tinggi ke target farmakologi (reseptor), sehingga mempengaruhi perilaku farmakokinetiknya. Farmakokinetik atau perjalanan obat yang dimaksud dalam hal ini, yakni proses berpindahannya atau proses disposisi obat (bolus intravena) yang disuntikkan ke dalam plasma (kompartemen pusat) sampai obat dikeluarkan dari plasma (kompartemen pusat), dimana proses disposisinya ditunjukkan pada grafik-grafik sebelumnya.

Adapun ketika obat diinjeksikan dalam plasma dengan dosis obat yang berbeda, yakni $L(0) = 30$ mg/L, $L(0) = 100$ mg/L, $L(0) = 300$ mg/L, dan $L(0) = 900$ mg/L maka konsentrasi ligan, reseptor dan ligan-reseptor kompleks dapat ditunjukkan pada grafik-grafik sebagai berikut:

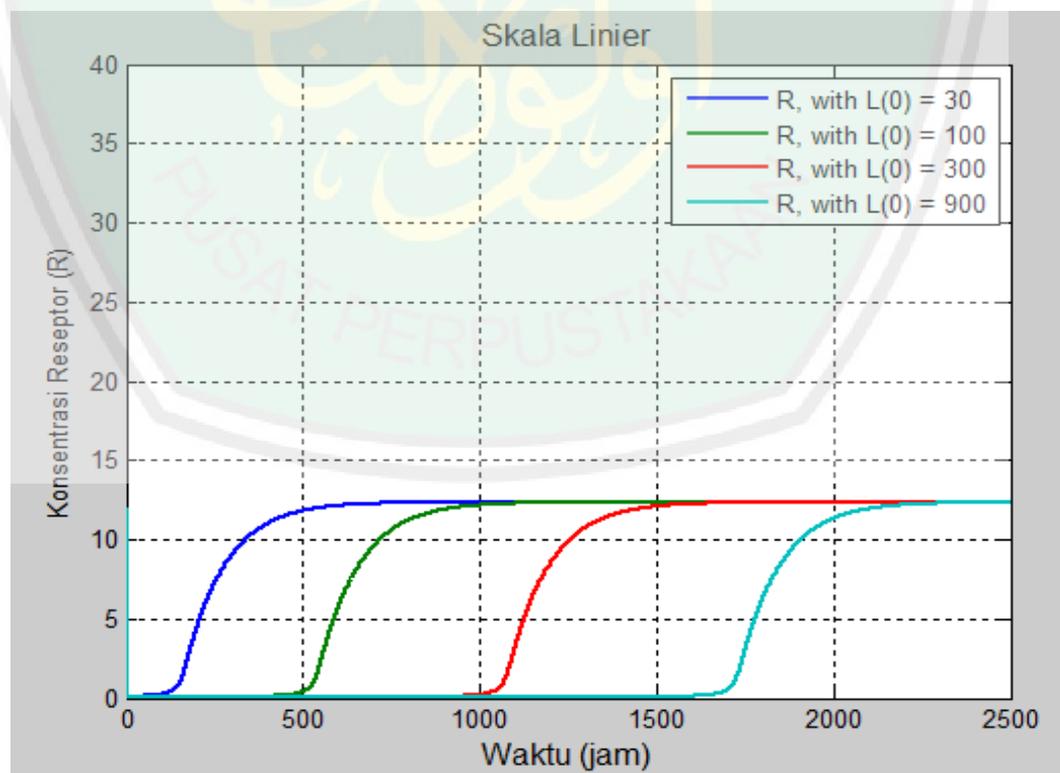


Gambar 3.7 Grafik Konsentrasi L dengan Dosis Obat yang Berbeda

Konsentrasi ligan digambarkan dalam skala log yakni untuk melihat proses disposisi molekul obat yang lebih kompleks. Jika dalam skala linier tidak

menampilkan proses *first order* atau fase B dan fase C seperti pada pembahasan sebelumnya, maka skala log akan menampilkan proses *first order* yang lebih jelas. Pada gambar 3.7 menunjukkan jika dosis obat atau $L(0)$ yang diberikan semakin besar dari konsentrasi awal reseptor $R(0) = 12$ maka akan memperlihatkan kurva konsentrasi ligan yang lebih kompleks, dapat dilihat pada saat $L(0) = 900$ mg/L, memperlihatkan proses *first order* atau eliminasi linier yang grafiknya hampir tidak berubah seiring berjalannya waktu, hal ini sesuai dengan kaidah proses *first order* bahwa tahap eliminasi linier ini tidak bergantung terhadap dosis obat yang diberikan dapat dilihat pada grafik yang bergeser ke kanan yang digambarkan sebagai dosis dengan jumlah yang sama. Namun hal ini akan semakin memperlambat proses eliminasi terminal.

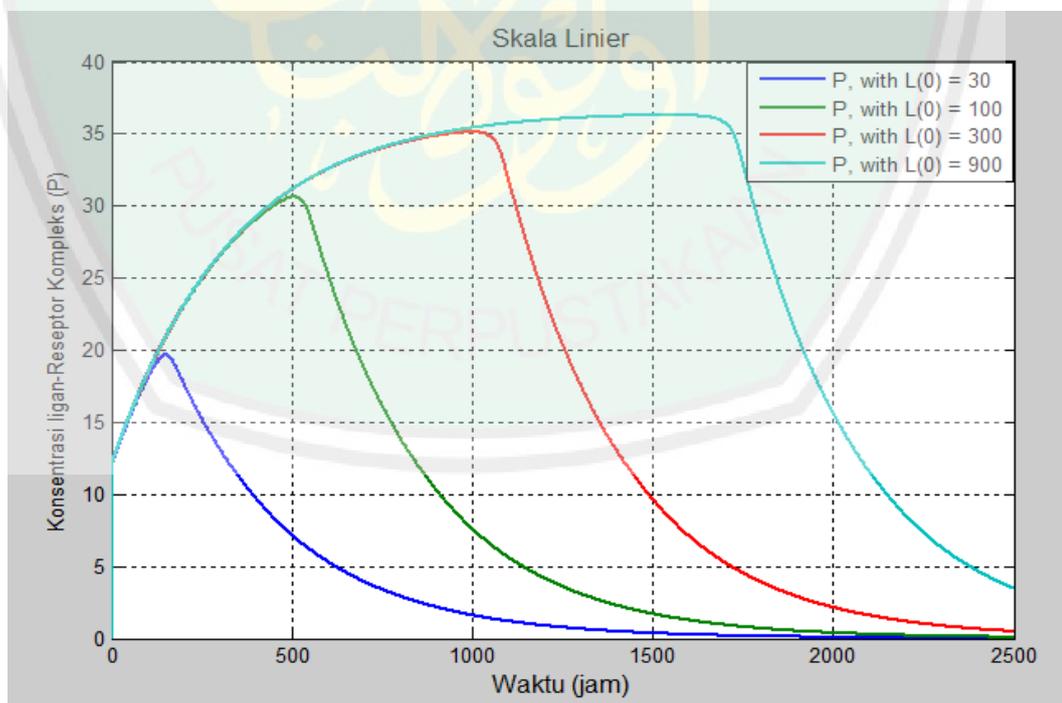
Selanjutnya dinamika reseptor jika diberikan dosis awal yang berbeda akan ditampilkan dalam grafik sebagai berikut:



Gambar 3.8 Grafik Konsentrasi R dengan Dosis Obat yang berbeda

Dapat dilihat pada gambar 3.8, bahwa jumlah dosis yang diberikan tidak mempengaruhi konsentrasi reseptor. Artinya dalam proses disposisi obat konsentrasi reseptor akan selalu kembali stabil pada $R = 12.359551$ mg/L setelah terjadi sintesis reseptor yang kompleks dalam kurung waktu tertentu, dapat dilihat pada saat diberikan dosis obat $L(0) = 30$ maka reseptor akan stabil di titik $R = 12.359551$ saat 500 jam lebih (grafik warna biru), kemudian saat $L(0) = 100$ maka reseptor akan stabil di titik $R = 12.359551$ di saat 1000 jam lebih (grafik warna hijau), selanjutnya saat $L(0) = 300$ maka reseptor akan stabil di titik $R = 12.359551$ di saat 1500 jam lebih (grafik warna merah), dan saat $L(0) = 900$ maka reseptor akan stabil di titik $R = 12.359551$ di saat 2000 jam lebih (grafik warna biru toska).

Adapun grafik dinamika ligan-reseptor kompleks digambarkan sebagai berikut:



Gambar 3.9 Grafik Konsentrasi P dengan Dosis Obat yang berbeda

Grafik tersebut menggambarkan saat diberi konsentrasi awal reseptor $R = 12$ dengan dosis obat yang berbeda-beda, maka akan membentuk ligan-reseptor kompleks (P) dengan konsentrasi yang berbeda-beda pula. apabila dosis awal yang diberikan semakin besar maka konsentrasi ligan-reseptor kompleks yang terbentuk juga semakin besar. Pada grafik dengan dosis awal $L(0) = 30$ mg/L (grafik warna biru) konsentrasi $P = 20$ mg/L. Kemudian saat $L(0) = 100$ mg/L (grafik warna hijau), konsentrasi P mencapai 30 mg/L, selanjutnya dengan $L(0) = 300$ mg/L (grafik warna merah), konsentrasi $P = 35$ mg/L. dan terakhir ketika dosis awal yang diberikan $L(0) = 900$ mg/L (grafik warna biru toska), konsentrasi P yakni 36 mg/L. Setelah terjadi peningkatan konsentrasi yang disebabkan karena ada ikatan ligan dan reseptor, maka selanjutnya konsentrasi P turun secara dratis setelah proses pemisahan ligan reseptor kompleks, yang ditandai oleh grafik yang menurun, artinya konsentrasi P kembali ke keadaan semula, saat tidak terjadi lagi proses disposisi.

Hubungan antara interaksi obat dan reseptor dapat mempengaruhi jumlah dosis obat yang diperlukan oleh tubuh. Sehingga pengetahuan tentang interaksi obat dan reseptor dalam bahasan farmakokinetik, sangat penting guna mempertimbangkan dosis atau takaran obat yang dapat dikonsumsi. Dengan memperhatikan ukuran atau takaran obat tersebut, ini merupakan salah satu bukti bahwa semua yang diciptakan di alam semesta ini memiliki aturan dan ukuran masing-masing. Hal ini sejalan firman Allah SWT dalam surah al-qomar:49 sebagai berikut (Ashshiddiqi, H. Dkk, 1994):

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ

“Sungguh, Kami menciptakan sesuatu menurut ukuran” (Al-Qomar:49)

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Model matematika *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD) membentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier dengan tiga variabel terikat yang terdiri dari $L(t)$, $R(t)$, dan $RL(t)$. Titik tetap yang diperoleh masing-masing $L = 0$, $R = 12.35955056$, dan $RL = 0$. Dengan mensubstitusi nilai parameter pada tabel 2.2 maka menghasilkan nilai eigen $\lambda_1 = -0.0089$, $\lambda_2 = -1.12722043525790$, dan $\lambda_3 = -0.00299866574209741$. Nilai eigen tersebut masing-masing terdiri dari bilangan riil negatif yang menunjukkan stabil node asimtotik. Kemudian berdasarkan pada pembahasan, solusi umum dari sistem persamaan diferensial yang telah dilinierkan dari model *Target Mediated Drug disposition* (TMDD) di sekitar titik tetap diperoleh hasil yang stabil yakni menuju titik tetapnya.

Simulasi numerik model TMDD pada gambar 3.2, 3.3, dan 3.4 menghasilkan kestabilan model pada saat $t \geq 1500$. Pada simulasi tersebut dapat diketahui bahwa reseptor sebagai mediator sangat berpengaruh pada saat terjadi disposisi obat. Hal ini ditunjukkan dengan adanya perubahan konsentrasi obat pada saat berikatan dengan reseptor.

4.2 Saran

Bagi penelitian selanjutnya, skripsi ini dapat dikembangkan dengan menggunakan model dua kompartemen terbuka.

DAFTAR RUJUKAN

- Anton, H. & Rorres, C. 2004. *Aljabar Linear Elementer versi Aplikasi Jilid 1*. Jakarta: Erlangga.
- Ashshiddiqi, H. Dkk. 1994. *Al-Qur'an dan Terjemahannya*. Semarang: PT Kumudasmoro Grafindo.
- Baiduri. 2002. *Persamaan Differensial & Matematika Model*. Malang: Universitas Muhammadiyah Malang.
- Boyce, W.E. dan DiPrima, R.C. 2000. *ODE Artitect Companion*. New York: John Willey dan sons, Inc.
- Darmawansyah, T.T. 2012. *Analisis Model Matematika pada Makrofag yang Terinfeksi Virus HIV*. Skripsi S1 Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Bandung: Universitas Gunung Djati.
- Edward, C.H. dan Panney, D.E. 2008. *Differensial Equation dan Linear Algebra*. New Jersey: Prentice Hall, Inc.
- Finizio N, & Ladas, G. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Graaf, Piet H Var Der. Dkk. 2015. *Topics in Mathematical Pharmacology*. (online).https://www.researchgate.net/publication/282477224_Topics_in_Mathematical_Pharmacology. Diakses 23 Oktober 2019.
- Gibson, G. G., & Skett, P. 1991. *Introduction to Drug Metabolism, diterjemahkan oleh Lis Aisyah*. Jakarta: UI Press.
- Iswanto, R. J. 2012. *Pemodelan Matematika (Aplikasi dan Terapannya)*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Katzung, Bertram. G. Dkk. 2013. *Farmakologi Dasar & Klinik Vol. 1 Edisi 12*. Jakarta: EGC.
- Kurniawan, Shahdevi. Nandar. 2015. *Sinyal Neuron (Neuronal Signaling) MNJ, Vol 01, No.02*. Malang: Departemen Neurologi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya/RSSA.
- Kartono.2012. *Persamaan Diferensial Biasa Model Matematika Fenomerna Perubahan*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Levy, G. 1994. *Pharmacologic Target-Mediated Drug Disposition, Clin Pharmacol*.(online).<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1038/cpt.1994.134>. Diakses 28 Oktober 2019.
- Mutschler. 1986. *Dinamika Obat, diterjemahkan oleh Widiyanto, M.B dan Ranti*,

E.S. Bandung: ITB.

Olsder, G.J. & Woude. J. W. van der. 2004. *Mathematical System Theory: Third intermediate edition*. Delf: VVSD.

Peletier, Lambertus A dan Gabrielsson, J. 2009. *Basic Concepts of Target Mediated Drug Disposition*. (online). https://warwick.ac.uk/fac/sci/eng/research/biomedical/impact/events/past/systemspharmacologyschool2014/lectures/dayfour/basic_concepts_of_target_mediated_drug . Diakses 28 Oktober 2019.

Ross, S.L. 1984. *Differential Equation*. New York: John Willey and Sons, Inc.

Setiawati, Arini dkk. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Jakarta: Bagian Farmakologi FKUI.

Rollando. 2017. *Pengantar Kimia Medisinal*. Malang: CV. Seribu Bintang.

Ritschel, W. A. 1976. *Handbook of Basic Pharmacokinetics, first edition*. Illinois: amilton Press Inc.

Shargel, L. Yu & Wu, S. 2005. *Biofarmaseutika dan Farmakokinetika Terapan, Terjemahan Fasich & S. SJamsiah*. Surabaya: Universitas Airlangga Press.

Scheinerman, E.R.2000. *Invitation to Dynamical System*. Baltimore: The Johns Hopkins University.

Waluyo.2006. *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu.

LAMPIRAN 1

Mencari Titik Tetap, Nilai Eigen, Vektor Eigen dan Matriks Jacobian dari Model TMDD dengan Bantuan Program Maple

```

> restart;
> k_el := 0.0015; k_on := 0.091; k_off := 0.001; k_syn := 0.11; k_deg := 0.0089; k_int
   := 0.003; R_0 := 12;

                               k_el := 0.0015
                               k_on := 0.091
                               k_off := 0.001
                               k_syn := 0.11
                               k_deg := 0.0089
                               k_int := 0.003
                               R_0 := 12
> dL := -k_on · L · R + k_off · RL - k_el · L;
                               dL := -0.091 L R - 0.0015 L + 0.001 RL
> dR := k_syn - k_deg · R - k_on · L · R + k_off · RL;
                               dR := -0.091 L R - 0.0089 R + 0.001 RL + 0.11
> dRL := k_on · L · R - (k_off + k_int) · RL;
                               dRL := 0.091 L R - 0.004 RL
> titap := solve({dL, dR, dRL}, {L, R, RL});
titap := {L = 0., R = 12.35955056, RL = 0.}, {L = -73.46373626, R = -0.02197802198, RL
 = 36.73186813}
> titap1 := titap[1]; titap2 := titap[2];
                               titap1 := {L = 0., R = 12.35955056, RL = 0.}
                               titap2 := {L = -73.46373626, R = -0.02197802198, RL = 36.73186813}
> with(plots) :
> with(linalg) :
> jac := jacobian([dL, dR, dRL], [L, R, RL]);
                               jac := 
$$\begin{bmatrix} -0.091 R - 0.0015 & -0.091 L & 0.001 \\ -0.091 R & -0.091 L - 0.0089 & 0.001 \\ 0.091 R & 0.091 L & -0.004 \end{bmatrix}$$

> jac1 := subs(titap1, evalm(jac));
                               jac1 := 
$$\begin{bmatrix} -1.126219101 & -0. & 0.001 \\ -1.124719101 & -0.0089 & 0.001 \\ 1.124719101 & 0. & -0.004 \end{bmatrix}$$

> eigenvals(jac1);
                               -0.008900000000000000, -1.12722043525790, -0.00299866574209741

```

```

> eigenvectors(jac1);
[-0.0089, 1, {[ 0 1 0 ]}], [-1.127220435, 1,
  {[ -0.009999498702 -0.01006566604 0.01001284061 ]}], [-0.002998665742, 1,
  {[ -0.0008895488063 0.0002259043704 -0.9991593965 ]}]

> eigenval1 := eigenvectors(jac1)[1]; eigenval2 := eigenvectors(jac1)[2]; eigenval3
:= eigenvectors(jac1)[3];

eigenval1 := [-0.002998665742, 1,
  {[ -0.0008895488063 0.0002259043704 -0.9991593965 ]}]

eigenval2 := [-1.127220435, 1, {[ -0.009999498702 -0.01006566604 0.01001284061 ]}]
eigenval3 := [-0.0089, 1, {[ 0 1 0 ]}]

[ -1.005494287 1.000000000 0.001121283167
 -1.001284061 0. -0.9999498704
 -99.91593967 0. 0.08895488065 ]

> jac2 := subs(titap2, evalm(jac));

jac2 := [ 0.000500000000 6.685200000 0.001
 0.002000000000 6.676300000 0.001
 -0.002000000000 -6.685200000 -0.004 ]

> eigenvals(jac2);
-0.00150221727395117, 6.67730133277281, -0.00299911549885343

> eigenvectors(jac2);
[6.677301320, 1, {[ 0.1001257111 0.1000148965 -0.1001032290 ]}], [-0.002999115498,
1, {[ 0.005901047000 -0.001499157037 10.00151618 ]}], [-0.001502216, 1,
  {[ 9.995504420 -0.002995866784 0.01479704558 ]}]

```

LAMPIRAN 2

Mencari Persamaan Karakteristik dari Model TMDD dengan Bantuan

Program Maple

```

> restart : with(linalg) : with(LinearAlgebra) :
> dL := -k[on]·L·R + k[off]·rL - k[el]·L :
dR := k[syn] - k[deg]·R - k[on]·L·R + k[off]·rL :
drL := k[on]·L·R - (k[off] + k[int])·rL :
> Data := {k[el] = 0.0015, k[on] = 0.091, k[off] = 0.001, k[syn] = 0.11, k[deg] = 0.0089, k[int]
= 0.003}
Data := {k_deg = 0.0089, k_el = 0.0015, k_int = 0.003, k_off = 0.001, k_on = 0.091, k_syn = 0.11}
> TTK := solve({dL, dR, drL}, {L, R, rL})
TTK := {L = 0, R =  $\frac{k_{syn}}{k_{deg}}$ , rL = 0}, {L = - $\frac{k_{deg} k_{el} k_{int} + k_{deg} k_{el} k_{off} + k_{int} k_{on} k_{syn}}{k_{int} k_{on} k_{el}}$ , R =
- $\frac{k_{el} (k_{off} + k_{int})}{k_{int} k_{on}}$ , rL =  $\frac{k_{deg} k_{el} k_{int} + k_{deg} k_{el} k_{off} + k_{int} k_{on} k_{syn}}{k_{int}^2 k_{on}}$ }
> Jac := Matrix(jacobian([dL, dR, drL], [L, R, rL]))
Jac :=  $\begin{bmatrix} -R k_{on} - k_{el} & -k_{on} L & k_{off} \\ -R k_{on} & -L k_{on} - k_{deg} & k_{off} \\ R k_{on} & k_{on} L & -k_{off} - k_{int} \end{bmatrix}$ 
> T1 := TTK[1];
eigenvalues(subs(T1, Jac)) :
KarPoli1 := factor( numer( charpoly( subs( T1, Jac ),  $\lambda$  ) ) );
collect( op( KarPoli1 ) [2],  $\lambda$ , factor ) :
T1 :=  $\left\{ L = 0, R = \frac{k_{syn}}{k_{deg}}, rL = 0 \right\}$ 
KarPoli1 :=  $(\lambda + k_{deg}) \left( \lambda^2 k_{deg} + \lambda k_{deg} k_{el} + \lambda k_{deg} k_{int} + \lambda k_{deg} k_{off} + \lambda k_{on} k_{syn} + k_{deg} k_{el} k_{int} \right.$ 
 $\left. + k_{deg} k_{el} k_{off} + k_{int} k_{on} k_{syn} \right)$ 
 $\lambda^2 k_{deg} + (k_{deg} k_{el} + k_{deg} k_{int} + k_{deg} k_{off} + k_{on} k_{syn}) \lambda + k_{deg} k_{el} k_{int} + k_{deg} k_{el} k_{off} + k_{int} k_{on} k_{syn}$ 
> T2 := TTK[2];
eigenvalues(subs(T2, Jac)) :
KarPoli2 := collect( charpoly( subs( T2, Jac ),  $\lambda$  ),  $\lambda$ , factor );

```

$$T2 := \left\{ L = -\frac{k_{deg}k_{el}k_{int} + k_{deg}k_{el}k_{off} + k_{int}k_{on}k_{syn}}{k_{int}k_{on}k_{el}}, R = -\frac{k_{el}(k_{off} + k_{int})}{k_{int}k_{on}}, rL \right. \\ \left. = \frac{k_{deg}k_{el}k_{int} + k_{deg}k_{el}k_{off} + k_{int}k_{on}k_{syn}}{k_{int}^2k_{on}} \right\}$$

$$KarPol2 := \lambda^3 - \frac{(k_{deg}k_{el}k_{off} + k_{el}^2k_{off} - k_{el}k_{int}^2 - k_{el}k_{int}k_{off} + k_{int}k_{on}k_{syn})\lambda^2}{k_{el}k_{int}} \\ - \frac{(k_{deg}k_{el}^2k_{int} + 2k_{deg}k_{el}^2k_{off} + k_{el}k_{int}k_{on}k_{syn} + k_{int}^2k_{on}k_{syn})\lambda}{k_{el}k_{int}} - k_{deg}k_{el}k_{int} \\ - k_{deg}k_{el}k_{off} - k_{int}k_{on}k_{syn}$$



LAMPIRAN 3

Program MATLAB untuk Simulasi Numerik Model *Target Mediated Drug Disposition* Menggunakan ODE45

```
function dxdt=matlab_tmdd(t,x)

k_el=0.0015;
k_on=0.091;
k_off=0.001;
k_syn=0.11;
k_deg=0.0089;
k_int=0.003;

L=x(1);
R=x(2);
P=x(3);

dxdt_1=-k_on*L*R+k_off*P-k_el*L;
dxdt_2=k_syn-k_deg*R-k_on*L*R+k_off*P;
dxdt_3=k_on*L*R-(k_off+k_int)*P;

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3];
end

clc, clear

t=[0 5000];%rentang waktu h dalam jam

initial_L=30;
initial_R=12;
initial_P=0;

[t,x]=ode45(@matlab_tmdd,t,[initial_L;initial_R;initial_P]);

figure(1)

plot (t,x(:,1),'b','LineWidth',1.5);
title('Grafik L terhadap t','FontSize',15);
xlabel('Waktu (jam)','FontSize',15);
ylabel('Konsentrasi Ligan (L)','FontSize',15);
grid on

figure(2)

plot (t,x(:,2),'y','LineWidth',1.5);
title('Grafik R terhadap t','FontSize',15);
xlabel('Waktu (jam)','FontSize',15);
ylabel('Konsentrasi Reseptor (R)','FontSize',15);
grid on

figure(3)
```

```
plot (t,x(:,3),'g','LineWidth',1.5);  
title('Grafik RL terhadap t','FontSize',15);  
xlabel('Waktu (jam)','FontSize',15);  
ylabel('Konsentrasi Reseptor-Ligan (P)','FontSize',15);  
grid on
```

```
plot(t,(x(:,1)),'b','LineWidth',1.5);  
plot(t,(x(:,2)),'y','LineWidth',1.5);  
plot(t,(x(:,3)),'g','LineWidth',1.5); hold off  
title('Simulasi Numerik','FontSize',12);  
xlabel('Waktu (jam)','FontSize',12);  
ylabel('Konsentrasi molekul','FontSize',12);  
legend('L','R','P');
```



RIWAYAT HIDUP



Sirajatun Nur, lahir di Ncera pada tanggal 28 Oktober 1995, Biasa dipanggil Ra. Adik dari Yusuf yang merupakan anak bungsu dari dua bersaudara pasangan Bapak Sunardin (Almarhum) dan Ibu Jaleha.

Pendidikan Dasar ditempuh di SDN Ncera, Belo, Kabupaten Bima lulus tahun 2007. Setelah itu, melanjutkan sekolah di MTs Muhammadiyah Kota Bima, dan lulus tahun 2010. Pendidikan selanjutnya ditempuh di MAN 2 Kota Bima, dan lulus tahun 2013. Selanjutnya pada tahun yang sama melanjutkan kuliah di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang Jurusan Matematika Murni.



KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang Telp./Fax.(0341)558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Sirajatun Nur
NIM : 13610005
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika *Target Mediated Drug Disposition* (TMDD)
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Mohammad Jamhuri, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan	
1.	6 November 2019	Konsultasi BAB I, II, III	1.	
2.	9 November 2019	Revisi BAB III		2.
3.	9 November 2019	Konsultasi Keagamaan BAB I & II	3.	
4.	13 Desember 2019	Konsultasi BAB III		4.
5.	13 Desember 2019	Revisi Keagamaan BAB I & II	5.	
6.	16 Desember 2019	ACC Keagamaan BAB I & II		6.
7.	27 Desember 2019	Konsultasi BAB I, II, III	7.	
8.	30 Desember 2019	Konsultasi BAB I, II, III, & IV		8.
9.	5 Februari 2020	ACC Keseluruhan	9.	
10.	7 Februari 2020	ACC Keseluruhan		10.

Malang, 7 Februari 2020
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001