

**MODEL MATEMATIKA INTERAKSI ANTARA TNF- α ,
TNFR1, DAN JNK1 PADA SINYAL INSULIN**

SKRIPSI

**OLEH
IKE DIAH AYU PRATIWI
NIM. 19610028**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2023**

**MODEL MATEMATIKA INTERAKSI ANTARA TNF- α ,
TNFR1, DAN JNK1 PADA SINYAL INSULIN**

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
Ike Diah Ayu Pratiwi
NIM. 19610028**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2023**

**MODEL MATEMATIKA INTERAKSI ANTARA TNF- α ,
TNFR1, DAN JNK1 PADA SINYAL INSULIN**

SKRIPSI

Oleh
Ike Diah Ayu Pratiwi.
NIM. 19610028

Telah Disetujui untuk Diuji
Malang, 22 Desember 2023

Dosen Pembimbing I,

Dosen Pembimbing II,



Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.
NIP. 19770521 200501 2 004



Erna Herawati, M.Pd.
NIP. 19760723 202321 2 006

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



Elly Susanti, M.Sc.
NIP. 19741129 200012 2 005

**MODEL MATEMATIKA INTERAKSI ANTARA TNF- α ,
TNFR1, DAN JNK1 PADA SINYAL INSULIN**

SKRIPSI

Oleh
Ike Diah Ayu Pratiwi
NIM. 19610028

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

Tanggal 27 Desember 2023

Ketua Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si.


Anggota Penguji 1 : Juhari, M.Si.


Anggota Penguji 2 : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.

Anggota Penguji 3 : Erna Herawati, M.Pd.



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika




Dr. Ely Susanti, M.Sc.
NIP. 19741129 200012 2 005

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ike Diah Ayu Pratiwi
NIM : 19610028
Program Studi : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Model Matematika Interaksi antara TNF- α , TNFR1,
dan JNK1 pada Sinyal Insulin

menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan dan 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, 27 Desember 2023

Yang membuat pernyataan,



Ike Diah Ayu Pratiwi
NIM. 19610028

MOTO

وَأَفْوِضْ أَمْرِي إِلَى اللَّهِ إِنَّ اللَّهَ بَصِيرٌ بِالْعِبَادِ ﴿٤٤﴾

“Aku menyerahkan urusanku kepada Allah. Sesungguhnya Allah Maha Melihat hamba-hamba-Nya”

(Ghafir:44)

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim, dengan penuh rasa syukur dan penghargaan, penulis menghadirkan karya skripsi ini sebagai hasil perjuangan dan dedikasi dalam mengeksplorasi serta mendalami bidang penelitian. Segala persembahan ini ditujukan kepada orang tua tercinta Mulyono dan Lilik Suhesti yang selalu memberikan dukungan moril dan materil, serta kepada dosen pembimbing yang sabar dan berpengaruh dalam proses pengembangan pengetahuan ini. Semoga karya ini dapat memberikan manfaat dan kontribusi yang berarti dalam pengembangan ilmu pengetahuan. Terima kasih atas segala do'a, dukungan, dan inspirasi yang membimbing langkah-langkah penulis..

KATA PENGANTAR

Segala puji bagi Allah SWT yang senantiasa melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya, sehingga penulis masih diberi kenikmatan berupa kesehatan dan kesempatan dalam menyelesaikan skripsi dengan judul “Model Matematika Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada Sinyal Insulin” sebagai tugas akhir untuk memperoleh gelar Sarjana Matematika. *Sholawat* dan salam semoga selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membawa umatnya dari zaman jahiliyah menuju zaman terang benderang yakni *addinul islam*.

Penyusunan draf skripsi ini tidak luput dari keterlibatan berbagai belah pihak berupa bimbingan, arahan, semangat, maupun dorongan. Oleh karena itu, penulis mengucapkan banyak terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. Hj. Sri Harini, M.Si., selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Elly Susanti, M.Sc., selaku ketua Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., selaku dosen pembimbing I yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan, arahan, solusi, nasihat, serta ilmu sehingga penulis dapat menyelesaikan proposal skripsi dengan baik.
5. Erna Herawati, M.Pd., selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan ilmu kepada penulis.
6. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
7. Orang tua tercinta, Mulyono dan Lilik Suhesti, serta segenap keluarga yang tidak berhenti dalam memberikan motivasi, semangat, dan dukungan.
8. Seluruh anggota grup “BPJS” yang selalu memberikan motivasi, semangat, dan bantuan atas segala permasalahan.

9. Seluruh mahasiswa program studi Matematika angkatan 2019 yang telah memberikan bantuan motivasi, semangat, dukungan, dan nasihat kepada penulis selama penyelesaian proposal skripsi.

Penulis memahami terdapat keterbatasan kemampuan dalam penyusunan draf skripsi ini. Oleh karena itu, penulis mengharapkan adanya saran yang bersifat membangun, dan semoga skripsi ini dapat menjadi manfaat bagi pembaca maupun penulis, serta dapat dijadikan wawasan baru terutama di bidang matematika terapan.

Malang, 27 Desember 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN.....	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SIMBOL	xiv
DAFTAR AKRONIM.....	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
مستخلص البحث.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	5
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.5 Batasan Masalah.....	7
BAB II KAJIAN TEORI	8
2.1 Kaidah Model Matematika.....	8
2.2 Persamaan Diferensial Biasa Bergantung Waktu	9
2.3 Metode Runge-Kutta Orde 4.....	10
2.4 Teori yang Relevan	11
2.4.1 Hukum Keseimbangan Massa.....	11
2.4.2 Hukum Aksi Massa	12
2.4.3 Teori Kinetika Enzim.....	13
2.5 Plot Grafik Model Matematika	17
2.6 Resistensi Insulin	18
2.7 Obesitas	20
2.8 Protein-Protein	21
2.8.1 <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i> (TNF- α).....	21
2.8.2 <i>Tumor Necrosis Factor Receptor-1</i> (TNFR1).....	21
2.8.3 <i>c-Jun N-terminal Kinase-1</i> (JNK1).....	22
2.9 Interaksi antar Protein	22
2.9.1 Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1	24
2.9.2 Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	25
2.10 Mengonsumsi Makanan Halal dan Baik	25
BAB III METODE PENELITIAN	30
3.1 Jenis Penelitian.....	30
3.2 Pra Penelitian	30

3.3 Langkah Penelitian.....	31
BAB IV PEMBAHASAN.....	32
4.1 Analisis Reaksi Kinetik.....	32
4.1.1 Mengidentifikasi Jenis Interaksi Antar Protein.....	32
4.1.1.1 Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1	32
4.1.1.2 Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	33
4.1.2 Menyusun Reaksi Kinetik pada Interaksi Antar Protein.....	34
4.1.2.1 Skema Reaksi Kinetik pada Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1	35
4.1.2.2 Skema Reaksi Kinetik pada Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	35
4.2 Formulasi Model Matematika Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada Sinyal Insulin.....	36
4.2.1 Identifikasi Variabel.....	36
4.2.2 Memformulasikan Persamaan Reaksi Kinetik pada Interaksi antar Protein	36
4.2.2.1 Formulasi Persamaan Reaksi Kinetik pada Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1	36
4.2.2.2 Formulasi Persamaan Reaksi Kinetik pada Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	37
4.2.3 Menghitung Fungsi $[C_i]$ pada Persamaan Diferensial Biasa....	38
4.2.3.1 Fungsi $[C_1]$	38
4.2.3.2 Fungsi $[C_2]$	39
4.2.4 Mensubstitusi Fungsi $[C_i]$ ke Persamaan Diferensial Biasa	40
4.2.4.1 Mensubstitusi Fungsi $[C_1]$	40
4.2.4.2 Mensubstitusi Fungsi $[C_2]$	41
4.3 Plot Grafik Model Matematika.....	42
4.3.1 Plot Grafik Model Matematika untuk Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1.....	43
4.3.2 Plot Grafik Model Matematika untuk Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	46
4.4 Tinjauan Integrasi Islam	48
BAB V PENUTUP	50
5.1 Kesimpulan.....	50
5.2 Saran.....	51
DAFTAR PUSTAKA	52
LAMPIRAN.....	57
RIWAYAT HIDUP	60

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Skor Kepercayaan Interaksi antar Protein	24
Tabel 4.1	Identifikasi Jenis Interaksi antar Protein	34
Tabel 4.2	Parameter Konstanta Laju Reaksi Kinetik	42
Tabel 4.3	Konsentrasi Awal Variabel dalam Model	42
Tabel 4.4	Hasil Plot Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1	44
Tabel 4.5	Perbandingan konsentrasi TNF- α	45
Tabel 4.6	Perbandingan Konsentrasi TNFR1	46
Tabel 4.7	Hasil Plot Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	48
Tabel 5.1	Reaksi Kinetik Interaksi antar Protein.....	50
Tabel 5.2	Model Matematika Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin	50

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 <i>Pathway</i> Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada Sinyal Insulin.....	7
Gambar 2.1 Model “Kunci dan Gembok” dalam Siklus Katalisis Enzim	13
Gambar 2.2 Hukum Laju Reaksi untuk Reaksi yang Dikatalisis Enzim dan Reaksi Elemen.....	14
Gambar 2.3 Grafik Simulasi Reaksi Kinetika Enzim Dasar	17
Gambar 2.4 Representasi grafis dari kinetika reaksi.....	18
Gambar 4.1 <i>Pathway</i> Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1	32
Gambar 4.2 <i>Pathway</i> Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	33
Gambar 4.3 Grafik Model Matematika Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1.....	43
Gambar 4.4 Grafik Pengikatan TNF- α ke TNFR1	44
Gambar 4.5 Plot Nilai Selisih Konsentrasi TNF- α	45
Gambar 4.6 Plot Nilai Selisih Konsentrasi TNFR1	46
Gambar 4.7 Grafik Model Matematika Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1.....	47

DAFTAR SIMBOL

$[TNF\alpha]$: Konsentrasi TNF- α
$[TNFR1]$: Konsentrasi TNFR1
$[pTNFR1]$: Konsentrasi TNFR1 yang mengalami fosforilasi
$[JNK1]$: Konsentrasi JNK1
$[pJNK1]$: Konsentrasi JNK1 yang mengalami fosforilasi

DAFTAR AKRONIM

TNF- α	: <i>Tumor Necrosis Factor-alpha</i>
TNFR1	: <i>Tumor Necrosis Factor Receptor-1</i>
JNK1	: <i>c-Jun N-terminal Kinase-1</i>
STRING	: <i>Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins</i>
KEGG	: <i>Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes</i>
Ser ¹¹	: <i>Situs fosforilasi serin 11 pada protein</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Petunjuk Notasi <i>Pathway</i>	57
Lampiran 2	<i>Script</i> Model Matematika Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1	58
Lampiran 3	<i>Script</i> Runge Kutta Orde 4	58
Lampiran 4	<i>Script</i> Plot Grafik Model Matematika Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1	58
Lampiran 5	<i>Script</i> Model Matematika Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	59
Lampiran 6	<i>Script</i> Runge Kutta Orde 4	59
Lampiran 7	<i>Script</i> Plot Grafik Model Matematika Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1	59

ABSTRAK

Pratiwi, Ike Diah Ayu. 2023. **Model Matematika Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada Sinyal Insulin**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Ari Kusumastuti, M. Pd., M. Si. (II) Erna Herawati, M. Pd.

Kata kunci: Persamaan Diferensial Biasa, Inflamasi, TNF- α , TNFR1, JNK1, Insulin, Aproksimasi Solusi

Penelitian ini berfokus pada kompleksitas interaksi antara sinyal insulin dan respons inflamasi, terutama melibatkan protein TNF- α , TNFR1, dan JNK1. Ketidakseimbangan TNF- α dapat menyebabkan inflamasi berlebih yang berkontribusi pada penyakit metabolisme. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasikan model matematika yang merepresentasikan interaksi protein-protein tersebut untuk masalah inflamasi. Model ini mempertimbangkan hukum keseimbangan massa, hukum aksi massa, dan teori kinetika enzim. Langkah awal yang diterapkan adalah menganalisis *pathway* interaksi antar protein dalam bentuk reaksi kinetik. Selanjutnya, menyusun model matematika dalam bentuk persamaan diferensial biasa bergantung waktu. Hasil dari penelitian ini adalah model matematika yang berbentuk persamaan diferensial biasa nonlinear orde satu yang mencerminkan interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1. Hasil grafik menunjukkan kemiripan tren antara TNF- α dan TNFR1 dengan penelitian sebelumnya. Namun, aproksimasi selisih model terhadap penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa ada perbedaan atau variasi yang perlu diperhatikan, dan kemungkinan penyebabnya adalah ketidakpastian pada nilai-nilai parameter dalam penelitian tersebut. Oleh karena itu, diperlukan eksplorasi lebih lanjut terkait parameter-parameter pada penelitian sebelumnya sehingga dapat digunakan sebagai bahan aproksimasi untuk validasi model matematika dari penelitian ini.

ABSTRACT

Pratiwi, Ike Diah Ayu. 2023. **The Mathematical Model of The Interaction between TNF- α , TNFR1, and JNK1 on Insulin Signaling**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (I) Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si. (II) Erna Herawati, M.Pd.

Keywords: Ordinary Differential Equations, Inflammation, TNF- α , TNFR1, JNK1, Insulin, Solution Approximation

This research focuses on the complexity of interactions between insulin signaling and inflammatory response, primarily involving proteins TNF- α , TNFR1, and JNK1. Imbalance in TNF- α can lead to excessive inflammation contributing to metabolic diseases. The objective of this study is to formulate a mathematical model representing the interactions among these proteins in the context of inflammation. The model considers the laws of mass balance, mass action, and enzyme kinetics theory. The initial step involves analyzing the protein interaction pathways in the form of kinetic reactions. Subsequently, a mathematical model is constructed in the form of time-dependent ordinary differential equations. The outcome of this research is a mathematical model in the form of a first-order nonlinear ordinary differential equation reflecting the interactions among TNF- α , TNFR1, and JNK1. Graphical results show a similarity in trends between TNF- α and TNFR1 compared to previous studies. However, the model's difference approximation to the prior research indicates variations that need attention, likely attributable to uncertainties in the parameter values of the study. Therefore, further exploration of the parameters from previous research is necessary for use as an approximation basis to validate the mathematical model in this study.

مستخلص البحث

براتيوي، أيك دياه أيو. 2023. نموذج رياضي للتفاعل بين $TNF-\alpha$ و $TNFR1$ و $JNK1$ على إشارات الأنسولين. بحث جامعي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (1) أري كوسوماستوتي، الماجستير، (2) إيرنا هيراواتي، ماجستير التربية.

الكلمات المفتاحية: معادلات تفاضل عادية، التهاب، $TNF-\alpha$ ، $TNFR1$ ، $JNK1$ ، إنسولين، تقريب الحلول.

ركز هذا البحث على تعقيد التفاعل بين إشارات الأنسولين والاستجابة الالتهابية، لا سيما التي تنطوي على $TNF-\alpha$ و $TNFR1$ و $JNK1$. يمكن أن يؤدي عدم التوازن في $TNF-\alpha$ إلى التهاب زائد يسهم في أمراض الأيض. يهدف هذا البحث إلى صياغة نموذج رياضي يمثل هذا التفاعل بين البروتينات لمشكلة الالتهاب. يأخذ هذا النموذج في اعتباره قانون توازن الكتلة، وقانون العمل الكتلي، ونظرية حركية الإنزيم. الخطوة الأولى المطبقة هي تحليل مسارات التفاعل بين البروتينات في شكل تفاعلات حركية. بعد ذلك، تركيب بناء نماذج رياضية في شكل معادلات تفاضلية عادية تعتمد على الوقت. نتيجة هذا البحث هي نموذج رياضي بشكل معادلة تفاضلية عادية غير خطية من الدرجة الأولى يعكس التفاعل بين $TNF-\alpha$ ، $TNFR1$ ، و $JNK1$. تظهر نتائج الرسوم البيانية تشابهاً في الاتجاه بين $TNFR1$ و $TNF-\alpha$ مع الأبحاث السابقة. ومع ذلك، تشير تقديرات الفارق بين النموذج والأبحاث السابقة إلى أن هناك فارقاً أو تبايناً يجب أخذه في الاعتبار، وربما يكون السبب في ذلك عدم اليقين في قيم المعلمات في تلك الأبحاث. لذلك، يتطلب الأمر استكشافاً إضافياً حول المعلمات في الأبحاث السابقة حتى يمكن استخدامها كتقدير لتحقيق نموذج رياضي من هذا البحث.

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sinyal insulin memegang peran sentral dalam mengatur homeostasis glukosa dan metabolisme lipid dalam tubuh. Ketidakseimbangan dalam regulasi sinyal insulin dapat menyebabkan resistensi insulin, yang merupakan faktor utama dalam perkembangan diabetes tipe 2. Salah satu elemen kritis dalam kompleksitas jalur sinyal insulin adalah interaksi dengan mediator inflamasi *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α), serta reseptornya *Tumor Necrosis Factor Receptor 1* (TNFR1), dan anggota keluarga kinase *c-Jun N-terminal Kinase 1* (JNK1) yang mengganggu proses fosforilasi pada reseptor insulin (Chen, dkk., 2018).

Respons inflamasi merupakan aspek penting dari respons jaringan yang merugikan. Respon kompleks ini melibatkan sel-sel leukosit seperti makrofag, neutrofil, dan limfosit, yang juga dikenal sebagai sel inflamasi. Sebagai tanggapan terhadap proses inflamasi, sel-sel ini melepaskan zat-zat khusus termasuk sitokin pro-inflamasi (Abdulkhaleq, dkk., 2018), yaitu molekul pengatur respons peradangan yang membentuk jaringan kompleks dalam sistem kekebalan tubuh. Sitokin termasuk dalam kelompok molekul protein atau peptida yang berperan dalam mengatur interaksi sel kekebalan tubuh. Ketidakseimbangan atau disregulasi sitokin dapat menyebabkan inflamasi yang berlebihan dan berlanjut yang berpotensi menimbulkan berbagai penyakit serta komplikasi kesehatan (Rehman & Akash, 2016).

Proses inflamasi yang dijelaskan di atas memainkan peran penting dalam patogenesis diabetes melitus tipe 2. Sitokin proinflamasi utama yang diakui

keterlibatannya dalam patogenesis resistensi insulin, obesitas, dan diabetes melitus tipe 2 adalah *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) (Alzamil, 2020). Selain TNF- α terdapat protein-protein lainnya yang terlibat, yaitu *Tumor Necrotic Factor Receptor-1* (TNFR1) dan *c-Jun N-terminal Kinase-1* (JNK1) (KEGG, 2023). Hal ini dijelaskan dalam *website* KEGG.jp dan STRING.

Pemodelan matematika diformulasikan untuk merepresentasikan suatu masalah tersebut ke dalam ekspresi persamaan diferensial bergantung waktu (Ndi, 2022). Variabel terikat yang terlibat dalam penelitian ini adalah konsentrasi protein-protein dalam sinyal insulin dan resistensi insulin bergantung waktu. Penelitian ini berupaya memformulasikan masalah yang dimaksud dalam model matematika, sehingga diperoleh pemahaman tentang dampak inflamasi pada sinyal insulin.

Tahapan pemodelan dimulai dengan mengidentifikasi jenis interaksi antar protein. Setelah identifikasi dilakukan, langkah selanjutnya adalah menyusun reaksi kinetik pada interaksi antar protein menggunakan hukum aksi massa, keseimbangan massa, serta teori kinetika enzim. Selanjutnya memformulasikan persamaan reaksi kinetik dalam bentuk Persamaan Diferensial Biasa bergantung waktu. Tahap terakhir adalah memformulasikan model matematika yang menggambarkan secara keseluruhan interaksi antar protein pada reaksi kinetik. Pada jalur-jalur sinyal yang mengatur respons insulin akibat inflamasi, terdapat beberapa protein dan enzim terlibat. Analisis reaksi kinetik membantu dalam memahami sejauh mana dan seberapa cepat protein-protein ini berinteraksi satu sama lain dalam merespons perubahan kondisi, seperti adanya sitokin inflamasi.

Cho dkk. (2003) mengkaji pendekatan teori sistem untuk menganalisis dan memodelkan jalur sinyal NF- κ B yang dipicu oleh TNF- α . Dengan menggabungkan metode grafis dan persamaan diferensial biasa (ODEs), penelitian ini berhasil membuat model kuantitatif jalur sinyal tersebut. Hasil simulasi menunjukkan bahwa pendekatan ini memberikan interpretasi matematis yang kuat dan dapat digunakan untuk memahami respons jalur sinyal terhadap variasi ligan TNF- α . Selanjutnya, Koh & Lee (2011) mengkaji jalur apoptosis yang dimediasi oleh TNF- α dan melibatkan aktivasi jalur sinyal pro- dan anti-apoptosis. Diperoleh hasil penelitian suatu model terintegrasi dari jalur apoptosis yang dimediasi oleh TNF- α pada sel Tipe I. Model ini dirumuskan berdasarkan prinsip kinetika tindakan massa dan mencakup beberapa modul apoptosis utama, termasuk jalur ekstrinsik dan intrinsik, sinyal kelangsungan hidup NF κ B, dan berbagai mekanisme regulasi. Selain itu, Pearson dkk. (2016) juga mengkaji model matematika yang menggambarkan respons tubuh terhadap resistensi insulin dalam berbagai jaringan dan digunakan untuk mensimulasikan efek resistensi insulin pada kontrol glukosa dan lipid dalam tubuh manusia. Dalam bukunya, Keener & Sneyd (1998) dan Ingalls (2013) menjelaskan teori kimiawi terkait hukum aksi massa dan kinetika enzim. Lebih lanjut, W. Liu (2012) turut membahas teori kinetika enzim dan hukum keseimbangan massa.

Pola makan yang tidak sehat dapat menjadi faktor risiko untuk berbagai kondisi yang dapat menyebabkan inflamasi. Sehingga penting untuk menjaga pola makan seimbang, aktifitas fisik yang cukup, dan gaya hidup yang sehat untuk mendukung kesehatan tubuh secara keseluruhan. Sebagaimana firman Allah

dalam Al-Qur'an yang diterbitkan oleh Kementrian Agama di tahun 2019 pada surah Al-Baqarah ayat 168 dengan terjemahan sebagai berikut.

“Hai manusia! Makanlah dari (makanan) yang halal dan baik yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah setan. Sungguh, setan itu musuh yang nyata bagimu.” (Kementrian Agama RI, 2019)

Dalam Syarah Tafsir Ibnu Katsir, setelah Allah SWT menjelaskan bahwa tidak ada Tuhan selain Dia dan bahwa hanya Dialah yang menciptakan segalanya, maka Allah SWT menjelaskan bahwa Dialah yang memberi rezeki semua makhluk-Nya. Untuk itu Allah SWT menyebutkan sebagai pemberi karunia kepada mereka, bahwa Dia memperbolehkan mereka makan dari semua apa yang ada di bumi, yaitu yang diharamkan bagi mereka lagi baik dan tidak membahayakan tubuh serta akal mereka, sebagai karunia dari Allah SWT. Dia juga melarang mereka untuk mengikuti langkah dan jalan setan, dalam tindakan-tindakannya yang menyesatkan para pengikutnya (Damasyqi, 1999).

Al-Hafiz Abu Bakar ibnu Murdawaih mengatakan, telah menceritakan kepada kami Sulaiman ibnu Ahmad, telah menceritakan kepada kami Muhammad ibnu Isa ibnu Syaibah Al-Masri, telah menceritakan kepada kami Al-Husain ibnu Abdur Rahman Al-Ihtiyati, telah menceritakan kepada kami Abu Abdullah Al-Jauzajani (teman karib Ibrahim ibnu Adam), telah menceritakan kepada kami Ibnu Juraij, dari Ata, dari Ibnu Abbas yang menceritakan hadis berikut: Aku membacakan ayat ini di hadapan Nabi SAW, “Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi”. Maka berdirilah Sa'd ibnu Abu Waqqas, lalu berkata, “Wahai Rasulullah, sudilah kiranya engkau doakan kepada Allah semoga Dia menjadikan diriku orang yang diperkenankan doanya”. Maka Rasulullah SAW menjawab, “Hai Sa'd, makanlah yang halal, niscaya

doamu diperkenankan. Demi Tuhan yang jiwa Muhammad ini berada di dalam genggamannya kekuasaan-Nya, sesungguhnya seorang lelaki yang memasukkan sesuap makanan haram ke dalam perutnya benar-benar tidak diperkenankan doanya selama empat puluh hari. Dan barang siapa di antara hamba Allah dagingnya tumbuh dari makanan yang haram dan hasil riba, maka neraka adalah lebih layak baginya.” (Damasyqi, 1999).

Model matematika ini memungkinkan penelitian untuk mengidentifikasi dan menganalisis interaksi yang terjadi antara sitokin pro-inflamasi dan jalur sinyal insulin, memberikan wawasan mendalam tentang dampak inflamasi pada resistensi insulin. Selain itu, model ini dapat digunakan untuk memprediksi respons sistem terhadap variasi parameter tertentu sehingga dapat membuka pintu menuju personalisasi terapi, di mana penanganan kondisi individu dapat disesuaikan berdasarkan profil sinyal insulin dan respons terhadap pengobatan. Dengan demikian, penelitian ini dapat memberikan landasan untuk pengembangan pendekatan terapeutik yang lebih tepat sasaran dalam mengatasi gangguan inflamasi dan resistensi insulin.

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian ini mengangkat judul “Model Matematika Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada Sinyal Insulin”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan, maka rumusan masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah

1. Bagaimana analisis reaksi kinetik untuk interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin?
2. Bagaimana model matematika interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan dari penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui analisis reaksi kinetik interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin.
2. Untuk mengetahui model matematika interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang diperoleh dalam penelitian ini adalah

1. Penelitian ini diharapkan dapat memberikan wawasan mendalam tentang dampak inflamasi pada sinyal insulin.
2. Model matematika dalam penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk memprediksi respons sistem terhadap variasi parameter tertentu sehingga dapat membuka pintu menuju personalisasi terapi, di mana penanganan kondisi individu dapat disesuaikan berdasarkan profil sinyal insulin dan respons terhadap pengobatan.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah diperlukan agar penelitian ini lebih jelas dan terarah sesuai dengan tujuan yang akan dicapai, adapun batasan masalah yang diberikan dalam penelitian ini adalah

1. Struktur interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin merujuk pada *pathway* Gambar 1.1 berikut (KEGG, 2023).



Gambar 1.1 *Pathway* Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada Sinyal Insulin

2. Variabel terikat yang digunakan dalam penelitian ini diantaranya [$TNF\alpha$], [$TNFR1$], [$pTNFR1$], [$JNK1$], [$pJNK1$].
3. Variabel bebas yang digunakan dalam penelitian ini adalah variabel waktu t .
4. Model matematika yang dituliskan dalam penelitian ini menggunakan bentuk Persamaan Diferensial Biasa (PDB) non linier bergantung waktu.
5. Plot grafik TNF- α dan TNFR1 pada penelitian ini dibandingkan dengan plot grafik pada penelitian oleh Cho, dkk. (2003).

BAB II KAJIAN TEORI

2.1 Kaidah Model Matematika

Model matematika adalah representasi sederhana dari fenomena yang terjadi untuk disuguhkan ke dalam konsep matematika. Mayoritas peneliti kini memanfaatkan model matematika sebagai dasar penelitian yang dapat memudahkan proses penyelesaian. Bidang pengetahuan matematika yang menggunakan penerapan model diklasifikasikan ke dalam matematika terapan (Afifah & Putra, 2018). Dalam mempelajari keterkaitan antara resistensi insulin dengan obesitas di level interaksi antar protein-protein memerlukan penggunaan model matematika untuk memudahkan dalam pemecahan masalah. Terdapat beberapa tahapan dalam membentuk sebuah model yang reliabel, diantaranya (Safitri, 2018):

1. Mengidentifikasi masalah yang dibentuk dari berbagai macam pertanyaan.
2. Membentuk asumsi-asumsi untuk menyederhanakan realitas kompleks.
3. Membentuk konstruksi model tersebut menggunakan afiliasi fungsional dengan membuat alur, diagram, ataupun persamaan matematika.
4. Memecahkan solusi yang tepat untuk mendapatkan jawaban yang dibentuk pada tahap identifikasi.
5. Menafsirkan hasil yang diperoleh pada tahap analisis.
6. Validasi model yang menginterpretasikan model untuk selanjutnya diverifikasi atas validitasnya berdasarkan asumsi yang telah dibentuk.

Jika keabsahannya memenuhi persyaratan, maka selanjutnya implementasi komputasi dapat dilakukan melalui “*hard system*”.

2.2 Persamaan Diferensial Biasa Bergantung Waktu

Persamaan Diferensial Biasa (PDB) merupakan suatu bentuk persamaan yang berisi turunan dari satu atau lebih variabel terikat terhadap satu variabel bebas dari suatu fungsi (Lestari, 2013). Contoh dari sistem persamaan variabel terikat adalah $(y, \dot{y}, \ddot{y}, \ddot{\ddot{y}}, \dots, (\dot{y})^n)$, dimana masing-masing dari variabel tersebut ialah suatu fungsi dari satu variabel bebas seperti t (Maknun, 2019). Bentuk umum dari Persamaan Diferensial Biasa(PDB) diberikan dengan (Kartono, 2011)

$$F(t, y, \dot{y}, \ddot{y}, \ddot{\ddot{y}}, \dots, (\dot{y})^n) = 0 \quad (2.1)$$

Perhatikan contoh dari Persamaan Diferensial Biasa (PDB) berikut (Maknun, 2019):

$$\frac{dy_1}{dt} = f_1(y_1, y_2, y_3, \dots, y_n, t)$$

$$\frac{dy_2}{dt} = f_2(y_1, y_2, y_3, \dots, y_n, t)$$

⋮

$$\frac{dy_n}{dt} = f_n(y_1, y_2, y_3, \dots, y_n, t)$$

dimana $y_1, y_2, y_3, \dots, y_n$ merupakan variabel terikat dan t ialah variabel bebas, sehingga $y_1 = y_1(t), y_2 = y_2(t), y_3 = y_3(t), \dots, y_n = y_n(t)$ dengan $\frac{dy_n}{dt}$ ialah derivatif fungsi y_n terhadap t (Maknun, 2019).

Persamaan (2.1) disebut linear jika F adalah linear dalam variabel-variabel terikat $y, \dot{y}, \ddot{y}, \ddot{\ddot{y}}, \dots, (\dot{y})^n$. Sehingga secara umum Persamaan Diferensial Biasa(PDB) linear order n ditunjukkan pada Persamaan (2.2) berikut (Waluya, 2006).

$$a_0(t)y^{(n)} + a_1(t)y^{(n-1)} + \dots + a_n(t)y = g(t) \quad (2.2)$$

Sedangkan Persamaan Diferensial Biasa(PDB) dikatakan nonlinear apabila bentuk persamaanya tidak seperti pada persamaan (2.2) (Waluya, 2006).

2.3 Metode Runge-Kutta Orde 4

Penemuan solusi untuk suatu persamaan diferensial adalah suatu fungsi yang memenuhi persamaan tersebut serta memenuhi kondisi awal yang diberikan. Penyelesaian umum yang berisi konstanta sembarang biasanya dicari dalam menyelesaikan persamaan diferensial secara analitis. Konstanta tersebut kemudian dievaluasi sedemikian rupa agar solusi sesuai dengan kondisi awal yang diberikan. Metode penyelesaian analitis terbatas pada persamaan dengan bentuk tertentu, khususnya untuk persamaan linier dengan koefisien konstan. Di sisi lain, metode penyelesaian numerik tidak memiliki batasan terkait bentuk persamaan diferensial. Proses penyelesaian numerik dilakukan pada titik-titik yang ditentukan secara berurutan. Untuk mendapatkan hasil yang lebih akurat, interval antara titik-titik tersebut diperkecil (Gusa, 2014).

Salah satu metode numerik yang umum digunakan dalam penyelesaian persamaan diferensial adalah Metode Runge-Kutta. Metode ini memberikan hasil yang akurat tanpa memerlukan turunan dari fungsi yang terlibat. Berikut adalah bentuk umum dari metode Runge-Kutta (Gusa, 2014).

$$y_{i+1} = y_i + \phi(x_i, y_i, \Delta x)$$

dengan $\phi(x_i, y_i, \Delta x)$ yang merupakan fungsi pertambahan mewakili kemiringan rata-rata dalam interval (Gusa, 2014).

Metode Runge-Kutta orde 4 sering digunakan karena memiliki tingkat ketelitian yang lebih tinggi daripada metode Runge-Kutta orde yang lebih rendah. Bentuk dari metode ini adalah sebagai berikut (Gusa, 2014).

$$y_{i+1} = y_i + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4)\Delta x$$

dengan

$$k_1 = f(x_i, y_i)$$

$$k_2 = f\left(x_i + \frac{1}{2}\Delta x, y_i + \frac{1}{2}k_1\Delta x\right)$$

$$k_3 = f\left(x_i + \frac{1}{2}\Delta x, y_i + \frac{1}{2}k_2\Delta x\right)$$

$$k_4 = f(x_i + \Delta x, y_i + k_3\Delta x)$$

2.4 Teori yang Relevan

2.4.1 Hukum Keseimbangan Massa

Hukum keseimbangan massa menyatakan bahwa laju masukan massa ke dalam suatu sistem sama dengan jumlah laju perubahan massa dalam sistem seiring waktu dan laju keluar dari system. Secara matematis, hukum keseimbangan massa dapat dinyatakan sebagai berikut (Liu, 2012).

$$\frac{dx}{dt} = \text{laju masuk} - \text{laju keluar} \quad (2.3)$$

dimana x adalah jumlah massa.

Sebuah sistem sederhana tersebut mengungkapkan bahwa laju masuk adalah nol, sementara laju keluar sebanding dengan x . Dengan demikian, hukum keseimbangan massa dapat dirumuskan sebagai berikut.

$$\frac{dx}{dt} = -kx \quad (2.4)$$

$$x(0) = x_0 \quad (2.5)$$

dimana k adalah konstanta positif dan x_0 adalah kondisi awal.

2.4.2 Hukum Aksi Massa

Konsep hukum aksi massa menurut Keener & Sneyd (1998) adalah dasar teori dalam reaksi kimia yang menjelaskan mengenai laju interaksi antar zat kimia menjadi bentuk zat kimia baru. Berikut merupakan contoh uraiannya untuk mempermudah dalam pemahaman terkait teori hukum aksi massa. Penjelasan pada teori hukum aksi massa hanya akan mengambil dua zat kimia reaktan yang berinteraksi untuk membentuk satu produk.

Misalkan diberikan dua bahan kimia, Q dan R , yang berinteraksi dan menghasilkan suatu produk P , dengan konstanta laju reaksi k . Dengan demikian, skema reaksi dapat diuraikan sebagai berikut.



Laju reaksi tersebut adalah hasil dari penjumlahan interaksi antara dua reaktan setiap satuan waktu, yang dapat dituliskan sebagai $\frac{d[P]}{dt}$.

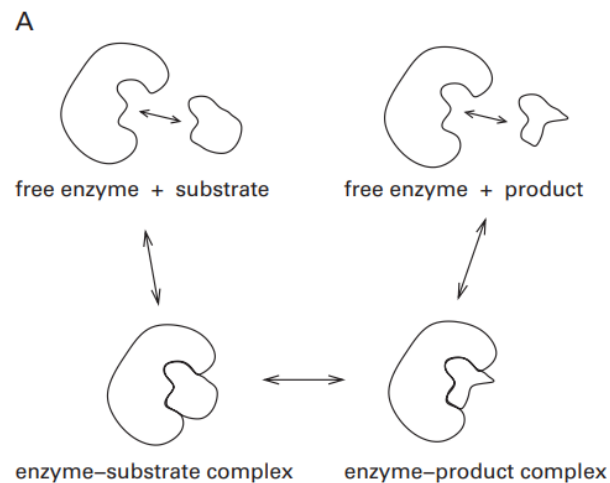
Frekuensi interaksi per satuan waktu berbanding lurus dengan konsentrasi reaktan Q dan R menggunakan faktor pembanding yang tergantung pada struktur, ukuran molekul reaktan, dan suhu campuran. Dengan menggabungkan berbagai informasi tersebut, diperoleh prinsip hukum aksi massa sebagai berikut:

$$\frac{d[P]}{dt} = k[Q][R] \quad (2.7)$$

Persamaan (2.7) disebut sebagai hukum aksi massa dengan k adalah konstanta laju reaksi.

2.4.3 Teori Kinetika Enzim

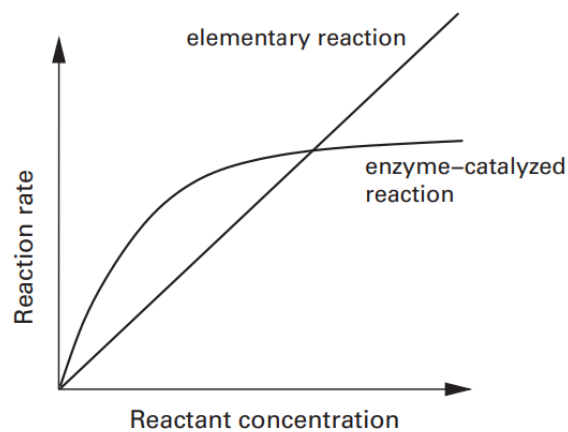
Mayoritas reaksi yang terjadi dalam sel dikatalisis oleh enzim, yang merupakan protein. Enzim mengkatalisis reaksi dengan mengikat zat reaktan, yang disebut substrat enzim, dan memfasilitasi konversi menjadi produk reaksi. Katalisis enzim mengurangi hambatan energi yang terkait dengan peristiwa reaksi. Akibatnya, enzim mempercepat reaksi untuk mencapai keseimbangan, tetapi tidak mengubah di mana reaksi berhenti pada tingkat keseimbangan antara reaktan dan produk. Keseimbangan masih tetap pada tingkat yang sama, hanya pencapaian keseimbangan yang dipercepat oleh enzim (Ingalls, 2013).



Gambar 2.1 Model “Kunci dan Gembok” dalam Siklus Katalisis Enzim

Menurut Ingalls (2013) aktivitas enzim dapat dijelaskan menggunakan model “kunci dan gembok” yang dapat dilihat pada Gambar 2.1. Seperti yang ditunjukkan dalam reaksi reversibel tersebut, enzim berperan dalam mengkatalisis reaksi ke arah yang berlawanan dan tidak mengalami perubahan selama proses

reaksi. Bagian enzim yang bertanggung jawab untuk mengikat substrat disebut situs aktif atau katalitik. Situs aktif memiliki bentuk dan struktur kimia yang saling melengkapi dengan substrat, menciptakan ikatan yang kuat dan interaksi yang sangat spesifik. Sebagian besar enzim hanya mengkatalisis satu reaksi, dan spesifisitas ini memungkinkan setiap enzim berfungsi dengan efisiensi tinggi, meningkatkan laju reaksi hingga 10^7 kali lipat. Pengaturan aktivitas enzim dalam sel sangat tergantung pada kontrol genetik terkait jumlah enzim dan modifikasi biokimia pada tingkat molekul enzim individu.



Gambar 2.2 Hukum Laju Reaksi untuk Reaksi yang Dikatalisis Enzim dan Reaksi Elemen

Hasil pengamatan dan percobaan yang telah dilakukan oleh Ingalls (2013) pada reaksi yang dipercepat oleh enzim menunjukkan bahwa reaksi-reaksi tersebut tidak mengikuti hukum laju tindakan massa. Seperti yang diilustrasikan dalam Gambar 2.2, laju reaksi yang dikatalisis oleh enzim mendekati suatu nilai tertentu saat konsentrasi substrat meningkat. Perilaku jenuh tersebut terjadi karena terdapat jumlah enzim yang terbatas, yaitu ketika konsentrasi substrat tinggi, sebagian besar molekul enzim sedang aktif dalam mengatalisis reaksi, sehingga penambahan substrat hanya memiliki pengaruh yang kecil pada laju reaksi. Laju

reaksi mencapai batasnya saat semua enzim dalam sistem bekerja pada kapasitas maksimal. Berikut merupakan model sederhana dari hukum kinetika enzim oleh Keener & Sneyd (1998).

Hal yang perlu dipahami terkait reaksi enzim adalah bahwa reaksi enzim tidak selalu mengikuti hukum aksi massa secara langsung. Dalam reaksi enzim, peningkatan konsentrasi substrat pada suatu titik tertentu tidak lagi berdampak linier terhadap peningkatan kecepatan reaksi, dan terdapat batasan kecepatan maksimum yang dapat dicapai. Hal tersebut menunjukkan bahwa reaksi enzim tidak selalu sesuai dengan prediksi yang diberikan oleh hukum aksi massa (Keener & Sneyd, 1998).

Model yang digunakan untuk menjelaskan perbedaan dari hukum aksi massa pertama kali diajukan oleh Michaelis dan Menten pada tahun 1913. Dalam skema reaksi yang diajukan oleh Michaelis dan Menten, enzim E mengubah substrat S menjadi produk P melalui dua tahap proses. Pertama, E berikatan dengan S untuk membentuk kompleks C yang kemudian terurai menjadi produk P dengan melepaskan E dalam proses tersebut. Skema reaksi tersebut diilustrasikan secara konseptual sebagai berikut (Keener & Sneyd, 1998).



dengan k_1 adalah laju reaksi pembentukan kompleks C oleh enzim E dan substrat S , k_{-1} adalah laju reaksi penguraian kompleks C yang menghasilkan produk P dan enzim E . Sedangkan simbol panah dua arah pada reaksi bersifat reversibel, dan panah satu arah bersifat irreversibel.

Selanjutnya diperoleh persamaan diferensial dari reaksi (2.8) sebagai berikut (Keener & Sneyd, 1998).

$$\frac{d[S]}{dt} = k_{-1}[C] - k_1[S][E] \quad (2.9)$$

$$\frac{d[E]}{dt} = (k_{-1} + k_2)[C] - k_1[S][E] \quad (2.10)$$

$$\frac{d[C]}{dt} = k_1[S][E] - (k_{-1} + k_2)[C] \quad (2.11)$$

$$\frac{d[P]}{dt} = k_2[C] \quad (2.12)$$

W. Liu (2012) mengungkapkan bahwa konsentrasi kompleks $[C]$ mencapai keadaan seimbang (*steady state*) jauh lebih cepat daripada substrat $[S]$. Sehingga kompleks $[C]$ tidak berubah terhadap waktu. Kondisi seimbang (*steady state*) pada kinetika enzim terjadi ketika

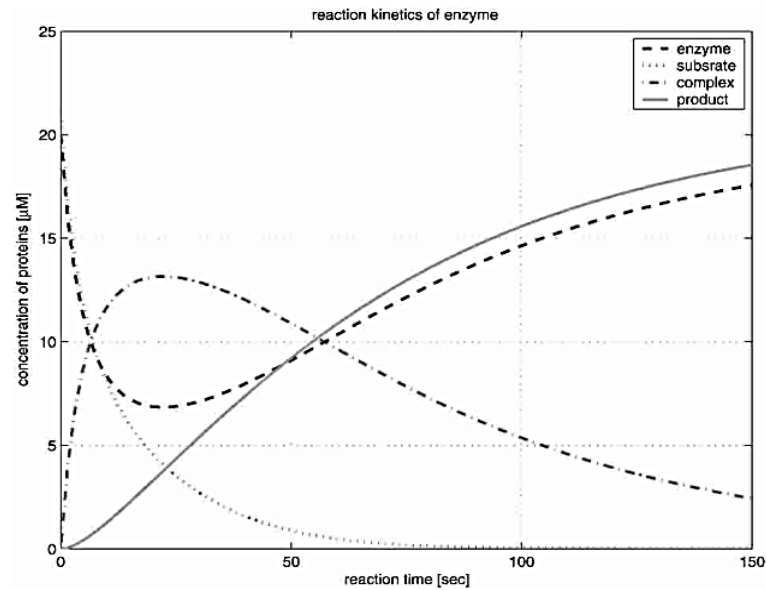
$$\frac{d[C]}{dt} + \frac{d[E]}{dt} = 0 \quad (2.13)$$

Selanjutnya diperoleh

$$[E_0] = [E] + [C] \quad (2.14)$$

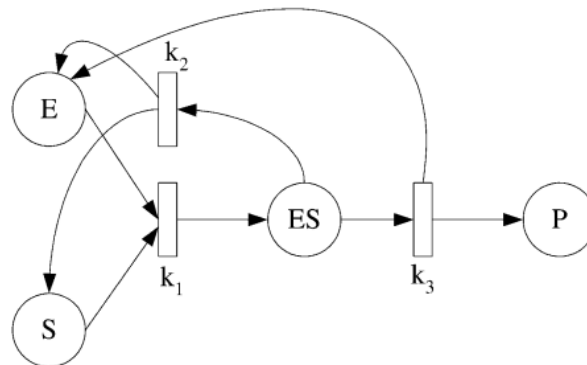
dimana $[E_0]$ adalah konsentrasi total enzim yang tersedia. Konsentrasi $[E_0]$ bernilai konstan karena enzim tidak terpakai ketika terjadi suatu reaksi (Ingalls, 2013).

2.5 Plot Grafik Model Matematika



Gambar 2.3 Grafik Simulasi Reaksi Kinetika Enzim Dasar

Gambar 2.3 merepresentasikan perkembangan reaksi kinetika enzim dasar sesuai dengan Persamaan 2.8 seiring berjalannya waktu. Hal tersebut menunjukkan bahwa langkah pertama dalam katalisis enzim adalah pembentukan kompleks enzim-substrat. Pada awalnya, konsentrasi baik substrat maupun enzim menurun hingga sekitar 25 detik, setelah itu konsentrasi enzim meningkat sebelum akhirnya mencapai keadaan setimbang. Di sisi lain, konsentrasi kompleks mencapai puncaknya sekitar 25 detik dan kemudian menurun. Kurva konsentrasi produk mengalami peningkatan dan mencapai keadaan setimbangnya jauh setelah perubahan transisi tersebut. Dalam kinetika reaksi, setiap perubahan konsentrasi mengindikasikan transfer sinyal yang mengirimkan informasi ke agen lainnya. Jalur transfer sinyal ini membentuk suatu jalur sinyal. Beberapa sinyal dalam jalur sinyal dapat digabungkan dan diperkuat atau dikurangi karena adanya interferensi antara sinyal-sinyal (Cho, dkk., 2003).



Gambar 2.4 Representasi grafis dari kinetika reaksi

Pendekatan yang umum digunakan untuk menggambarkan jalur sinyal secara intuitif adalah dengan menggunakan representasi grafis, serupa dengan diagram yang umum digunakan seperti Gambar 2.4. Meskipun hal tersebut seringkali kurang deskriptif untuk menjelaskan dinamika molekuler secara kuantitatif, namun dapat memberikan pemahaman tentang dinamika keseluruhan dan pemrosesan informasi dalam sistem seluler (Cho, dkk., 2003).

Penelitian oleh Cho dkk. (2003) menggunakan metode grafis dan metode matematis berdasarkan *Ordinary Differential Equation* (ODE) untuk menyelidiki analisis dan pemodelan jalur sinyal NF- κ B yang dipicu oleh TNF- α . Alat grafis ini didasarkan pada multigraf berarah bipartit, di mana struktur graf bipartit terdiri dari dua jenis node dan busur berarah; lingkaran mewakili keadaan untuk konsentrasi protein, garis mewakili laju reaksi, dan busur berarah (panah) menghubungkan lingkaran dan garis. Aliran sinyal dalam jalur sinyal dapat dijelaskan secara kualitatif melalui alat grafis ini.

2.6 Resistensi Insulin

Insulin adalah hormon yang diproduksi oleh sel-sel pankreas dan memiliki peran penting dalam pengaturan metabolisme glukosa dan lemak dalam tubuh.

Sinyal insulin dari sistem saraf pusat (SSP) mengontrol keseimbangan energi melalui mekanisme yang rumit. Meskipun masih menjadi perdebatan apakah insulin diproduksi di SSP, insulin yang beredar dapat memasuki jaringan otak melalui penghalang darah-otak (BBB). Insulin tidak hanya menjaga keseimbangan metabolisme energi di jaringan otak tetapi juga merangsang pertumbuhan neurit, mengatur pelepasan dan penyerapan katekolamin, mengatur ekspresi dan lokalitas reseptor N-metil-D-aspartat (NMDA), asam α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksolepropionat (AMPA), dan reseptor γ -aminobutirat (GABA), serta mengatur plastisitas sinaptik untuk meningkatkan kelangsungan hidup neuron dengan menghambat apoptosis (Ding, dkk., 2022). Insulin harus terikat pada reseptor insulin (INSR) di membran plasma untuk menghasilkan respons biologis oleh insulin. *Insulin Receptor Substrate* (IRS) adalah keluarga protein yang berperan sebagai perantara utama dalam transduksi sinyal setelah insulin berikatan dengan reseptor insulin (Ding, dkk., 2022).

Resistensi insulin terjadi ketika respons sel terhadap insulin terganggu yang mengakibatkan peningkatan kadar glukosa darah. Insulin memiliki pengaruh yang luas pada proses metabolisme di adiposit sehingga dianggap sebagai hormon paling penting yang mengatur proses anti-lipolitik. Penurunan sensitivitas sel terhadap hormon ini atau gangguan pada jalur insulin dapat memengaruhi metabolisme jaringan adipose (Kojta, dkk., 2020). TNF- α merupakan suatu jenis sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel sebagai tanggapan terhadap rangsangan seperti agen infeksi dan sitokin lain (Vikram, dkk., 2011). TNF- α memengaruhi regulasi metabolisme karbohidrat dan lipid serta terlibat dalam induksi resistensi insulin (Kojta, dkk., 2020).

2.7 Obesitas

Obesitas adalah kondisi di mana terjadi akumulasi lemak berlebih dalam tubuh, terutama di dalam jaringan adiposa. Lemak yang berlebihan disimpan dalam sel-sel adiposa di jaringan lemak. Hal tersebut dapat menyebabkan tubuh mengalami resistensi terhadap insulin (Paleva, 2019).

Jaringan adiposa mengeluarkan beberapa adipositokin yang memiliki sifat proinflamasi, yang kemudian berpotensi memengaruhi respons insulin. *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α) merupakan suatu jenis sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel sebagai tanggapan terhadap rangsangan seperti agen infeksi dan sitokin lain. Jaringan adiposa adalah sumber utama produksi TNF- α yang signifikan. Kadar TNF- α meningkat pada jaringan adiposa dan otot saat individu mengalami obesitas. Terbukti bahwa TNF- α adalah sitokin proinflamasi yang ketika dalam kadar tinggi dapat mengganggu proses fosforilasi pada reseptor insulin dan substratnya. Fosforilasi adalah proses penambahan gugus fosfat pada molekul tertentu, dalam hal ini reseptor insulin dan substratnya. Proses ini penting untuk transduksi sinyal insulin yang memungkinkan sel untuk merespons insulin dengan benar. Namun, ketika TNF- α tinggi dapat menghambat atau mengganggu proses fosforilasi ini, sehingga mengganggu fungsi reseptor insulin dan substratnya. Akibatnya, hal ini dapat menyebabkan resistensi insulin (Vikram, dkk., 2011).

2.8 Protein-Protein

2.8.1 *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α)

Tumor Necrosis Factor-alpha (TNF- α) merupakan suatu jenis sitokin proinflamasi yang dihasilkan oleh berbagai jenis sel sebagai tanggapan terhadap rangsangan seperti agen infeksi dan sitokin lain (Vikram, dkk., 2011). TNF- α mengaktifkan kaskade sinyal pro-inflamasi dan menghambat sinyal reseptor insulin TNF- α yang disintesis sebagai protein transmembran monomerik (mTNF- α) yang aktif dalam bentuk homotrimeriknya. Homotrimer ini dapat dipecah menjadi molekul sinyal yang larut (sTNF- α) (Riddle, dkk., 2014). TNF- α dapat mengganggu sensitivitas insulin dengan mengurangi autofosforilasi reseptor insulin substrat yang dapat menghambat aktivitas *insulin receptor tyrosine kinase*, menurunkan GLUT (*glucose transporter*) yang responsif terhadap insulin, meningkatkan sirkulasi asam lemak, mengubah fungsi sel β , meningkatkan kadar gliserida, dan mengurangi kadar HDL. Mediator pro-inflamasi dalam jaringan adiposa ini berkontribusi secara langsung terhadap resistensi insulin (Poltak, dkk., 2019).

2.8.2 *Tumor Necrosis Factor Receptor-1* (TNFR1)

Tumor Necrosis Factor Receptor-1 (TNFR1) adalah suatu jenis reseptor protein yang terlibat dalam transduksi sinyal yang diinduksi oleh TNF. TNFR1 memiliki wilayah sitoplasma yang disebut domain kematian (*death domain* atau DD), yang memicu sinyal sitotoksik dengan kesamaan struktur dengan domain intraseluler antigen Fas. TNFR1 memicu berbagai jalur sinyal, termasuk migrasi neutrofil, jalur komplemen, regulasi sitokin dan kemokin lainnya, serta molekul

adesi dan reseptornya, yang secara umum mempromosikan respons inflamasi. Setelah TNF berikatan dengan tmTNFR1, molekul TRADD, RIPK-1, TRAF-2, dan TAK-1 direkrut ke sekitar DD dan kompleks I (Ruiz, dkk., 2021).

2.8.3 *c-Jun N-terminal Kinase-1 (JNK1)*

c-Jun NH2-Terminal Kinase (JNK) adalah salah satu protein dari keluarga MAPK yang memainkan peran penting dalam banyak proses fisiologis, termasuk peradangan dan metabolisme glukosa (Li, dkk., 2021). Terdapat tiga jenis isoform JNK, yang dihasilkan dari tiga lokus genetik yang dikenal sebagai JNK1 (MAPK8), JNK2 (MAPK9), dan JNK3 (MAPK10). JNK1 dan JNK2 tersebar di sebagian besar jaringan, sementara JNK3 diekspresikan terutama di jaringan otak, jantung, dan testis (Pua, dkk., 2022). Dalam hal ini, JNK1 berperan dalam mengatur fosforilasi serin yang menghambat aktivitas protein IRS (*Insulin Receptor Substrate*), yang dapat mengganggu sinyal insulin (Busquets, dkk., 2019).

2.9 Interaksi antar Protein

Protein sering tidak berfungsi sebagai substansi tunggal, melainkan sebagai anggota tim dalam suatu jaringan dinamis. Buktinya semakin banyak yang menunjukkan bahwa interaksi antar protein sangat penting dalam berbagai proses biologis pada sel-sel hidup (Lin & Lai, 2017). Interaksi antar protein merupakan salah satu mekanisme paling penting dalam pelaksanaan fungsi seluler. Studi mengenai interaksi ini telah memberikan wawasan terkait fungsi proses-proses suatu organisme. Visualisasi kumpulan data besar adalah strategi

yang dikenal untuk memahami informasi, dan data interaksi protein tidak terkecuali. Ada beberapa alat yang memungkinkan eksplorasi data ini, yang menyediakan metode-metode berbeda untuk memvisualisasikan interaksi jaringan protein (Salazar dkk., 2014), salah satunya adalah *Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes/Proteins* (STRING).

STRING merupakan suatu basis data yang mencakup interaksi protein-protein yang telah diketahui maupun yang diprediksi. Interaksi ini mencakup asosiasi langsung (fisik) dan tidak langsung (fungsional) yang dihasilkan melalui prediksi komputasi, transfer pengetahuan antar organisme, serta interaksi yang terkumpul dari basis data lain (utama). Tingkat skor kepercayaan antar protein diklasifikasikan ke dalam empat kelompok, diantaranya (STRING, 2023):

1. Rendah : 0,15 – 0,39
2. Sedang : 0,4 – 0,69
3. Tinggi : 0,7 – 0,89
4. Paling tinggi : $\geq 0,90$

Sumber informasi yang diambil dari *website* STRING untuk membantu memahami interaksi protein-protein didasarkan pada bukti eksperimental dan kimia biologis (*biochemical data*), berdasarkan keterkaitan antara dua atau lebih entitas (biasanya protein) yang telah dikumpulkan, diverifikasi, dan diarsipkan dari berbagai sumber penelitian ilmiah, literatur, eksperimen, dan studi yang telah diakui dan dipercayai (*association in curated database*), serta berdasarkan analisis teks dari artikel ilmiah yang terdapat di PubMed (*CO-mentioned in PubMed abstracts*) yang ditunjukkan pada Tabel 2.1 berikut (STRING, 2023).

Tabel 2.1 Skor Kepercayaan Interaksi antar Protein

Interaksi Protein	<i>Bio-chemical Data</i>	<i>Association in Curated Database</i>	<i>CO-Mentioned in PubMed Abstracts</i>	<i>Combined Score</i>
TNF- α dengan TNFR1	0.999	0.900	0.051	0.999
TNFR1 dengan JNK1	0.448	-	0.505	0.715

2.9.1 Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1

TNF- α mengaktifkan kaskade sinyal proinflamasi dan menghambat sinyal reseptor insulin TNF- α yang disintesis sebagai protein transmembran monomerik (mTNF- α) yang aktif dalam bentuk homotrimeriknya. Homotrimer ini dapat dipecah menjadi molekul sinyal yang larut (sTNF- α). Interaksi antara mTNF- α maupun sTNF- α dengan TNFR1 akan mengikat dan memicu aktivasi TNFR1 yang mengawali serangkaian reaksi dan jalur sinyal intraseluler. Hal ini terjadi saat TNF- α berikatan dengan reseptor TNFR1, memulai kaskade sinyal yang berperan dalam pengaturan berbagai respons biologis. Setelah TNF- α berikatan dengan TNFR1, interaksi tersebut dapat memicu fosforilasi pada residu tirosin pada molekul TNFR1. Proses fosforilasi ini berperan dalam transduksi sinyal intraseluler yang mengatur respons sel terhadap TNF- α (Riddle, dkk., 2014). Analisis *database* STRING berdasarkan *biochemical data* pada Tabel 2.1 mengindikasikan bahwa skor kepercayaan interaksi antara TNF- α dengan TNFR1 adalah 0.913, berdasarkan *association in curated database* sebesar 0.900, kemudian berdasarkan *CO-Mentioned in PubMed Abstracts* adalah 0.989, dan *combined score* sebesar 0.999 (STRING, 2023). Dalam hal ini, TNF- α berperan sebagai enzim sedangkan TNFR1 berperan sebagai substrat.

2.9.2 Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1

Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1 terjadi secara tidak langsung. Ketika TNF- α terikat pada TNFR1, hal tersebut menyebabkan aktivasi TNFR1 dan rekrutmen TRADD ke domain kematian TNFR1 (DD) melalui interaksi antara domain kematian TNFR1 dan domain kematian TRADD. Ini adalah langkah awal dalam pembentukan platform sinyal downstream (Vanlangenakker, dkk., 2011). Selanjutnya, TRADD dapat berinteraksi dan mengikat TRAF-2 sehingga dapat membentuk suatu kompleks sinyal kimiawi (Kim & Park, 2020). Kompleks sinyal tersebut yang memicu aktivasi JNK1 melalui fosforilasi pada Ser¹¹ (Blackwell, dkk., 2009). Analisis *database* STRING berdasarkan *biochemical data* pada Tabel 2.1 mengindikasikan bahwa skor kepercayaan interaksi antara TNFR1 dengan JNK1 adalah 0.448, kemudian berdasarkan *CO-Mentioned in PubMed Abstracts* adalah 0.505, dan *combined score* sebesar 0.715 (STRING, 2023). Dalam hal ini, TNFR1 berperan sebagai enzim sedangkan JNK1 berperan sebagai substrat.

2.10 Mengonsumsi Makanan Halal dan Baik

Pola makan sehat membawa dampak positif untuk kesehatan termasuk mencegah terjadinya inflamasi yang dapat menyebabkan terganggunya proses glikogenesis. Mengonsumsi makanan yang halal serta baik, tidak berlebih-lebihan dalam makan dan minum, mengatur pola makan dan minum merupakan beberapa cara yang dapat dilakukan untuk mempraktikkan pola makan yang sehat (Anam, 2016). Sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an surah Al-Baqarah ayat 168 yang menjelaskan bahwa Allah memerintahkan hamba-Nya untuk

mengonsumsi makanan yang halal lagi *thayyib* (baik) serta melarang hamba-Nya untuk mengikuti langkah setan.

Syarah Tafsir Ibnu Katsir melalui hadis yang diriwayatkan Imam Ahmad mengatakan, telah menceritakan kepada kami Abul Mughirah, telah menceritakan kepada kami Sulaiman ibnu Salim Al-Kalbi, telah menceritakan kepada kami Yahya ibnu Jabir At-Tai, ia telah mendengar Al-Miqdam ibnu Ma'di Kariba Al-Kindi bercerita bahwa ia pernah mendengar Rasulullah SAW. bersabda: “Tiada satu wadah pun yang dipenuhi oleh anak Adam yang lebih jahat daripada perutnya. Cukuplah bagi anak Adam beberapa suap makanan untuk menegakkan tulang sulbinya. Dan jika ia terpaksa melakukannya, maka sepertiga untuk makanannya, sepertiga untuk minumannya, dan sepertiga lagi untuk nafasnya” (Damasyqi, 1999).

Terdapat kesepakatan di kalangan ulama Islam bahwa pemeliharaan jiwa untuk kelangsungan hidup yang baik (*hifzun-nafs*) adalah salah satu aspek terpenting dalam ajaran agama Islam. Oleh karena itu, menjadi kewajiban setiap orang untuk menjaga kesehatannya, sebagaimana sabda Nabi Muhammad SAW dalam hadis yang diriwayatkan oleh Imam Bukhari (Pentashihan, 2009).

“Sesungguhnya badanmu mempunyai hak atas dirimu” (H.R. al-Bukhari)

Allah SWT menciptakan manusia untuk beribadah kepada-Nya dan menjadi khalifah di bumi. Akan tetapi, kedua tugas tersebut tidak dapat dilakukan dengan baik tanpa adanya kesehatan pada setiap individu. Oleh karena itu, Islam mempunyai perspektif tersendiri terkait kesehatan (Elkarimah, 2016). Selain itu, ayat yang berisi perintah Allah SWT untuk mengonsumsi makanan yang halal lagi

baik juga disebutkan di dalam Al-Qur'an yang diterbitkan oleh Kementerian Agama di tahun 2019 pada surah Al- Ma'idah ayat 88 dengan terjemahan berikut.

“Dan makanlah dari apa yang telah diberikan Allah kepadamu sebagai rezeki yang halal dan baik, dan bertakwalah kepada Allah yang kamu beriman kepada-Nya.” (Kementerian Agama RI, 2019)

Berdasarkan Tafsir As-Sa'di dalam Surah Al-Ma'idah ayat 88, Allah melarang hamba-Nya melakukan perbuatan orang-orang musyrik, yaitu mengharamkan apa yang diharamkan oleh Allah SWT. Selanjutnya Allah SWT memerintahkan hamba-Nya untuk mengonsumsi makanan yang halal serta baik, yaitu rezeki yang Allah kirimkan kepada hamba-Nya dengan berbagai jalan yang dimudahkan. Termasuk dalam ayat ini adalah, hendaknya seseorang tidak menjauhi dan mengharamkan apa-apa yang baik untuk dirinya, akan tetapi dia memakannya untuk membantunya taat kepada Rabbnya (Sa'di, 2000). Salah satu bentuk taqwa seorang hamba kepada Rabbnya adalah dengan menjaga adab dalam makan dan minum. Sebagaimana yang telah diajarkan oleh Nabi Muhammad SAW, diantaranya (Imritiyah, 2016):

1. Membaca doa (basmalah) baik sebelum maupun setelah makan dan minum.
2. Mencuci tangan sebelum maupun setelah makan dan minum.
3. Menjauhi sikap berlebih-lebihan dalam makan dan minum.
4. Menggunakan tangan kanan ketika makan dan minum.
5. Makan menggunakan tiga jari.
6. Duduk yang lurus dengan tidak tiduran ataupun bersandar.
7. Tidak membiarkan makanan yang jatuh.
8. Menutup makanan dan minuman.

9. Menjilati jari sesudah makan.
10. Tidak mencela makanan.
11. Tidak meniup makanan.
12. Mengambil makanan terdekat.
13. Dianjurkan untuk makan dan minum sambil duduk (tidak berdiri).

Perintah makan yang selalu menekankan sifat halal dan *thayyib* (baik) telah disebutkan di dalam Al-Qur'an sebanyak 27 kali (Pentashihan, 2009). Adapun makanan dan minuman yang telah digariskan di dalam Al-Qur'an dan As-Sunnah adalah yang halal sesuai dengan petunjuk Allah di dalam Al-Qur'an dan sesuai dengan sabda Nabi Muhammad dalam hadis, serta baik (*thayyib*) dan sehat (Yanggo, 2013). Halal artinya sesuatu yang diperbolehkan penggunaannya atau suatu perbuatan yang diperbolehkan oleh syari'at untuk dilakukan, digunakan, dan diusahakan. Sedangkan kata *thayyib* dalam konteks makanan berarti makanan yang sehat, aman, dan proporsional. Adapun syarat dan konsep halal dalam mengonsumsi makanan adalah (Muzakki, 2021):

1. Kesucian serta kebersihan makanan halal, termasuk memperhatikan proses pembuatan, alat masak dan tempatnya.
2. Tidak merugikan jasmani dan rohani, dimana makanan halal pada dasarnya adalah baik, namun parameter kebaikannya relatif, artinya setiap orang memiliki kesesuaian yang berbeda dalam parameternya, sehingga dalam hal pemilihan makanan harus bijak dan sesuai dengan kondisi fisiknya.
3. Tidak mengandung *syubhat* (keraguan akan halal dan haramnya).

Sedangkan konsep *thayyib* dalam mengonsumsi makanan diantaranya:

1. Makanan harus mengandung air, mineral, vitamin, lemak, karbohidrat, dan protein yang berperan dalam metabolisme tubuh.
2. Makanan mengandung cukup kalori sebagai sumber energi.
3. Makanan mudah dicerna.
4. Makanan mengandung cukup serat.
5. Makanan mengandung cukup air.

Sebagaimana penjelasan terkait makanan dan minuman dalam konsep halal serta *thayyib*, seorang muslim ditekankan untuk mengonsumsi segala sesuatu dengan kadar yang cukup, artinya tidak berlebih-lebihan (Imritiyah, 2016).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini mengadopsi pendekatan campuran (*mixed method*) yang menggabungkan elemen kualitatif dan kuantitatif untuk memahami interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin melalui analisis interaksi antar protein. Model matematika digunakan sebagai kerangka kerja untuk menganalisis kompleksitas interaksi antar protein yang terlibat dalam jalur biologis terkait resistensi insulin akibat inflamasi. Pendekatan kualitatif memungkinkan identifikasi jenis-jenis interaksi protein dan pemahaman mendalam tentang mekanisme biologis yang terlibat. Sementara itu, pendekatan kuantitatif memungkinkan analisis lebih lanjut terhadap hubungan antar protein secara kuantitatif, termasuk kekuatan interaksi protein. Gabungan kedua pendekatan ini memberikan wawasan menyeluruh terkait kompleksitas peran protein dalam menghubungkan obesitas dengan resistensi insulin, membantu membentuk pemahaman yang lebih komprehensif untuk pengembangan strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif.

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian merupakan salah satu tahapan dalam penelitian untuk menunjang sebuah penelitian. Pra penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini berupa pendekatan literatur terkait beberapa studi kepustakaan yang diperlukan. Pada tahap ini penulis mengumpulkan beberapa informasi terkait topik penelitian.

Kajian kepustakaan yang digunakan berupa *website*, buku, jurnal, artikel, ataupun referensi lain terkait penelitian.

3.3 Langkah Penelitian

Langkah-langkah penelitian yang dilakukan guna mencapai tujuan dari penelitian ini diantaranya:

1. Menganalisis reaksi kinetik interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin. Langkah-langkah yang dilakukan untuk menganalisis reaksi kinetik diantaranya:
 - a. Mengidentifikasi jenis interaksi antar protein
 - b. Menyusun reaksi kinetik pada reaksi kinetik antar protein
2. Formulasi model matematika interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin. Langkah-langkah dalam memformulasikan model matematika diantaranya:
 - a. Identifikasi variabel
 - b. Memformulasikan persamaan reaksi kinetik dalam bentuk Persamaan Diferensial Biasa bergantung waktu
 - c. Menghitung fungsi $[C_i]$ pada persamaan reaksi kinetik
 - d. Mensubstitusi fungsi $[C_i]$ ke persamaan reaksi kinetik
 - e. Menginterpretasikan model matematika yang terbentuk

BAB IV PEMBAHASAN

4.1 Analisis Reaksi Kinetik

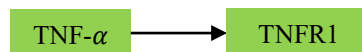
Langkah awal dalam menganalisis reaksi kinetik ini adalah dengan mengidentifikasi jenis interaksi antara protein TNF- α , TNFR1, dan JNK1. Selanjutnya menyusun reaksi kinetik pada interaksi antar protein yang terlibat. Analisis ini dapat memberikan dasar matematis untuk memodelkan interaksi dan regulasi di antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1.

4.1.1 Mengidentifikasi Jenis Interaksi Antar Protein

Mekanisme interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin merujuk pada *pathway insulin resistance* dalam *website* KEGG yang ditunjukkan pada Gambar 1.1. Berdasarkan *pathway* tersebut, beberapa protein dan enzim yang terlibat diantaranya adalah [TNF α], [TNFR1], [pTNFR1], [JNK1], [pJNK1]. Jenis interaksi antar protein yang digunakan adalah aktivasi dan inhibisi melalui proses fosforilasi dan defosforilasi.

4.1.1.1 Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1

Berdasarkan Gambar 1.1, interaksi antara TNF- α dengan TNFR1 ditunjukkan pada *pathway* berikut.



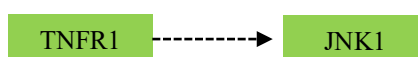
Gambar 4.1 *Pathway* Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1 (KEGG, 2023)

Tumor Necrosis Factor Receptor-1 (TNFR1) adalah salah satu jenis reseptor yang berikatan dengan *Tumor Necrosis Factor-alpha* (TNF- α).

Reseptor ini merupakan salah satu dari dua tipe utama reseptor TNF. Ketika TNF- α berikatan dengan TNFR1, hal ini memicu serangkaian reaksi biokimia dan jalur sinyal di dalam sel. Setelah TNF- α berikatan dengan TNFR1, interaksi tersebut dapat memicu fosforilasi pada residu tirosin pada molekul TNFR1. Proses fosforilasi ini berperan dalam transduksi sinyal intraseluler yang mengatur respons sel terhadap TNF- α . Aktivasi TNFR1 oleh TNF- α dapat terjadi baik melalui bentuk TNF- α yang melekat di membran (mTNF) maupun bentuk yang terlepas di luar sel (sTNF) (Chédotal, dkk., 2023). Sehingga dalam hal ini TNF- α berperan sebagai enzim, sedangkan TNFR1 berperan sebagai substrat.

4.1.1.2 Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1

Berdasarkan Gambar 1.1, interaksi antara TNFR1 dengan JNK1 ditunjukkan pada *pathway* berikut.



Gambar 4.2 *Pathway* Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1 (KEGG, 2023)

Setelah TNF- α berikatan dengan TNFR1, domain kematian yang terkait dengan TNFR (TRADD) direkrut ke TNFR1 membentuk platform untuk sinyal downstream. Faktor terkait TNFR 2 (TRAF2) dan protein kinase yang berinteraksi dengan reseptor 1 (RIPK1) direkrut ke TRADD membentuk kompleks sinyal. (Gupta dkk., 2018). Kompleks sinyal tersebut yang memicu aktivasi JNK1 melalui fosforilasi pada Ser¹¹ (Blackwell, dkk., 2009). Sehingga dalam hal ini TNFR1 berperan sebagai enzim, sedangkan JNK1 berperan sebagai substrat.

Identifikasi jenis interaksi antar protein pada mekanisme resistensi insulin terkait obesitas yang bermuara pada penurunan produksi glikogen dirangkum dalam Tabel 4.1 berikut.

Tabel 4.1 Identifikasi Jenis Interaksi antar Protein

Interaksi antar Protein	Jenis Interaksi	Keterangan	Enzim	Substrat
TNF- α dengan TNFR1	Aktivasi melalui proses fosforilasi	Setelah TNF- α berikatan dengan TNFR1, interaksi tersebut dapat memicu aktivasi TNFR1 melalui fosforilasi pada residu tirosin (Chédotal, dkk., 2023).	TNF- α	TNFR1
TNFR1 dengan JNK1	Aktivasi melalui proses fosforilasi	Setelah TNF- α berikatan dengan TNFR1, beberapa protein adaptor bergabung untuk membentuk kompleks yang memicu aktivasi JNK1 melalui fosforilasi pada Ser ¹¹ (Blackwell, dkk., 2009).	TNFR1	JNK1

4.1.2 Menyusun Reaksi Kinetik pada Interaksi Antar Protein

Jenis interaksi antar protein telah dirangkum dalam Tabel 4.1. Selanjutnya, dalam menyusun reaksi kinetik pada interaksi antar protein didasarkan pada jenis interaksi pada Tabel 4.1 dan *pathway* pada Gambar 1.1. Dalam reaksi kinetik pada interaksi antar protein, elemen-elemen yang terlibat diantaranya adalah enzim, substrat, kompleks yang terbentuk dari enzim/substrat, produk, dan inhibitor. Berikut merupakan skema reaksi kinetik interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin.

4.1.2.1 Skema Reaksi Kinetik pada Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1

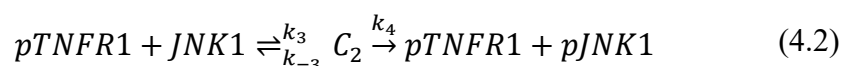
Pembentukan skema reaksi kinetik untuk interaksi antara TNF- α dengan TNFR1 didasarkan pada data yang terdokumentasikan dalam Tabel 4.1. Di mana ketika TNF- α berikatan dengan TNFR1, hal tersebut memicu aktivasi TNFR1 melalui fosforilasi pada residu tirosin. Skema reaksi kinetik akan dikonstruksi dengan menggunakan teori kinetika enzim, dengan hasil sebagai berikut:



dengan $TNF\alpha$ adalah enzim, $TNFR1$ adalah substrat, C_1 adalah kompleks yang terbentuk dari enzim $TNF\alpha$ dengan substrat $TNFR1$, serta $pTNFR1$ adalah produk dari interaksi antara enzim $TNF\alpha$ dengan substrat $TNFR1$.

4.1.2.2 Skema Reaksi Kinetik pada Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1

Pembentukan skema reaksi kinetik untuk interaksi antara TNFR1 dengan JNK1 didasarkan pada data yang terdokumentasikan dalam Tabel 4.1. Di mana setelah TNF- α berikatan dengan TNFR1, beberapa protein adaptor bergabung untuk membentuk kompleks yang memicu aktivasi JNK1 melalui fosforilasi pada Ser¹¹. Skema reaksi kinetik akan dikonstruksi dengan menggunakan teori kinetika enzim, dengan hasil sebagai berikut:



dengan $pTNFR1$ adalah enzim, $JNK1$ adalah substrat, C_2 adalah kompleks yang terbentuk dari enzim $pTNFR1$ dengan substrat $JNK1$, serta $pJNK1$

adalah produk dari interaksi antara enzim $pTNFR1$ dengan substrat $JNK1$ yang terfosforilasi.

4.2 Formulasi Model Matematika Interaksi antara $TNF-\alpha$, $TNFR1$, dan $JNK1$ pada Sinyal Insulin

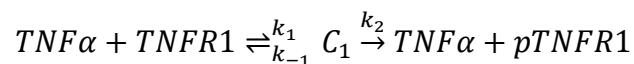
4.2.1 Identifikasi Variabel

Variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah variabel terikat dan variabel bebas. Di mana variabel terikat yang digunakan meliputi $[TNF\alpha]$, $[TNFR1]$, $[pTNFR1]$, $[JNK1]$, $[pJNK1]$. Sedangkan variabel bebas yang digunakan adalah variabel waktu t .

4.2.2 Memformulasikan Persamaan Reaksi Kinetik pada Interaksi antar Protein

4.2.2.1 Formulasi Persamaan Reaksi Kinetik pada Interaksi antara $TNF-\alpha$ dengan $TNFR1$

Penyusunan persamaan reaksi kinetik pada interaksi antara $TNF-\alpha$ dengan $TNFR1$ didasarkan pada skema reaksi kinetik yang telah dibentuk sebelumnya pada Persamaan (4.1).



Selanjutnya menggunakan teori kinetika enzim diperoleh Persamaan Diferensial Biasa sebagai berikut.

$$\frac{d[TNF\alpha]}{dt} = (k_{-1} + k_2)[C_1] - k_1[TNF\alpha][TNFR1] \quad (4.3)$$

$$\frac{d[TNFR1]}{dt} = k_{-1}[C_1] - k_1[TNF\alpha][TNFR1] \quad (4.4)$$

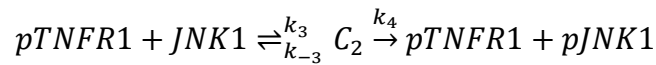
$$\frac{d[C_1]}{dt} = k_1[TNF\alpha][TNFR1] - (k_{-1} + k_2)[C_1] \quad (4.5)$$

$$\frac{d[pTNFR1]}{dt} = k_2[C_1] \quad (4.6)$$

dengan $\frac{d[TNF\alpha]}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi TNF- α terhadap waktu (t), $\frac{d[TNFR1]}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi TNFR1 terhadap waktu (t), $\frac{d[C_1]}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi kompleks 1 terhadap waktu (t), dan $\frac{d[pTNFR1]}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi pTNFR1 terhadap waktu (t) sebagai hasil dari interaksi TNF- α dan TNFR1.

4.2.2.2 Formulasi Persamaan Reaksi Kinetik pada Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1

Penyusunan persamaan reaksi kinetik pada interaksi antara TNFR1 dengan JNK1 didasarkan pada skema reaksi kinetik yang telah dibentuk sebelumnya pada Persamaan (4.2).



Selanjutnya menggunakan teori kinetika enzim diperoleh Persamaan Diferensial Biasa sebagai berikut.

$$\frac{d[pTNFR1]}{dt} = (k_{-3} + k_4)[C_2] - k_3[pTNFR1][JNK1] \quad (4.7)$$

$$\frac{d[JNK1]}{dt} = k_{-3}[C_2] - k_3[pTNFR1][JNK1] \quad (4.8)$$

$$\frac{d[C_2]}{dt} = k_3[pTNFR1][JNK1] - (k_{-3} + k_4)[C_2] \quad (4.9)$$

$$\frac{d[pJNK1]}{dt} = k_4[C_2] \quad (4.10)$$

dengan $\frac{d[pTNFR1]}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi pTNFR1 terhadap waktu (t) yang berperan sebagai substrat dan berpartisipasi dalam reaksi dengan JNK1, $\frac{d[JNK1]}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi JNK1 terhadap waktu (t), $\frac{d[C_2]}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi kompleks 2 terhadap waktu (t), dan $\frac{d[pJNK1]}{dt}$ adalah laju perubahan konsentrasi pJNK1 terhadap waktu (t).

4.2.3 Menghitung Fungsi $[C_i]$ pada Persamaan Diferensial Biasa

4.2.3.1 Fungsi $[C_1]$

Perhitungan fungsi $[C_1]$ merujuk pada Persamaan (2.13). Berdasarkan Persamaan Diferensial Biasa yang telah dibentuk sebelumnya pada Persamaan (4.3) dan (4.6) dapat diketahui

$$\frac{d[TNF\alpha]}{dt} + \frac{d[C_1]}{dt} = 0$$

Selanjutnya diintegrasikan terhadap t , sehingga fungsi $[C_1]$ dapat diperoleh sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
& \frac{d[TNF\alpha]}{dt} + \frac{d[C_1]}{dt} = 0 \\
\Leftrightarrow & \int \frac{d[TNF\alpha]}{dt} dt + \int \frac{d[C_1]}{dt} dt = \int 0 dt \\
& \Leftrightarrow [TNF\alpha] + [C_1] = [TNF\alpha_0] \\
& \Leftrightarrow [C_1] = [TNF\alpha_0] - [TNF\alpha] \\
& \Leftrightarrow [C_1] = [TNF\alpha_0 - TNF\alpha] \tag{4.11}
\end{aligned}$$

4.2.3.2 Fungsi $[C_2]$

Perhitungan fungsi $[C_2]$ merujuk pada Persamaan (2.13). Berdasarkan Persamaan Diferensial Biasa yang telah dibentuk sebelumnya pada Persamaan (4.7) dan (4.10) dapat diketahui

$$\frac{d[pTNFR1]}{dt} + \frac{d[C_2]}{dt} = 0$$

Selanjutnya diintegrasikan terhadap t , sehingga fungsi $[C_2]$ dapat diperoleh sebagai berikut.

$$\begin{aligned}
& \frac{d[pTNFR1]}{dt} + \frac{d[C_2]}{dt} = 0 \\
\Leftrightarrow & \int \frac{d[pTNFR1]}{dt} dt + \int \frac{d[C_2]}{dt} dt = \int 0 dt \\
& \Leftrightarrow [pTNFR1] + [C_2] = [pTNFR1_0] \\
& \Leftrightarrow [C_2] = [pTNFR1_0] - [pTNFR1] \\
& \Leftrightarrow [C_2] = [pTNFR1_0 - pTNFR1] \tag{4.12}
\end{aligned}$$

4.2.4 Mensubstitusi Fungsi $[C_i]$ ke Persamaan Diferensial Biasa

4.2.4.1 Mensubstitusi Fungsi $[C_1]$

Perhitungan dilakukan dengan mensubstitusikan fungsi $[C_i]$ ke dalam Persamaan Diferensial Biasa yang telah dibentuk sebelumnya. Berdasarkan Persamaan (4.11), telah diperoleh nilai $[C_1]$ yaitu

$$[C_1] = [TNF\alpha_0 - TNF\alpha]$$

Selanjutnya substitusikan nilai $[C_1]$ ke dalam Persamaan Diferensial Biasa pada Persamaan (4.3), (4.4), (4.5), dan (4.6), sehingga diperoleh

$$\frac{d[TNF\alpha]}{dt} = (k_{-1} + k_2)([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) - k_1[TNF\alpha][TNFR1] \quad (4.13)$$

$$\frac{d[TNFR1]}{dt} = k_{-1}([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) - k_1[TNF\alpha][TNFR1] \quad (4.14)$$

$$\frac{d([TNF\alpha_0 - TNF\alpha])}{dt} \quad (4.15)$$

$$= k_1[TNF\alpha][TNFR1] - (k_{-1} + k_2)([TNF\alpha_0 - TNF\alpha])$$

$$\frac{d[pTNFR1]}{dt} = k_2([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) \quad (4.16)$$

Dalam kondisi seimbang $\frac{d[TNF\alpha_0]}{dt} = 0$, sehingga Persamaan (4.15) diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d([0 - TNF\alpha])}{dt} &= k_1[TNF\alpha][TNFR1] - (k_{-1} + k_2)([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) \\ \Leftrightarrow -\frac{d[TNF\alpha]}{dt} &= k_1[TNF\alpha][TNFR1] - (k_{-1} + k_2)([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) \end{aligned} \quad (4.17)$$

di mana Persamaan (4.17) ekuivalen dengan Persamaan (4.13), maka diperoleh model matematika untuk interaksi antara TNF- α dengan TNFR1 adalah Persamaan (4.13), (4.14), dan (4.16).

4.2.4.2 Mensubstitusi Fungsi [C_2]

Perhitungan dilakukan dengan mensubstitusikan fungsi [C_i] ke dalam Persamaan Diferensial Biasa yang telah dibentuk sebelumnya. Berdasarkan Persamaan (4.12), telah diperoleh nilai [C_2] yaitu

$$[C_2] = [pTNFR1_0 - pTNFR1]$$

Selanjutnya substitusikan nilai [C_2] ke dalam Persamaan Diferensial Biasa pada Persamaan (4.7), (4.8), (4.9), dan (4.10), sehingga diperoleh

$$\frac{d[pTNFR1]}{dt} = (k_{-3} + k_4)([pTNFR1_0 - pTNFR1]) - k_3[pTNFR1][JNK1] \quad (4.18)$$

$$\frac{d[JNK1]}{dt} = k_{-3}([pTNFR1_0 - pTNFR1]) - k_3[pTNFR1][JNK1] \quad (4.19)$$

$$\begin{aligned} \frac{d([pTNFR1_0 - pTNFR1])}{dt} &= k_3[pTNFR1][JNK1] \\ &\quad - (k_{-3} + k_4)([pTNFR1_0 - pTNFR1]) \end{aligned} \quad (4.20)$$

$$\frac{d[pJNK1]}{dt} = k_4([pTNFR1_0 - pTNFR1]) \quad (4.21)$$

Dalam kondisi seimbang $\frac{d[pTNFR1_0]}{dt} = 0$, sehingga Persamaan (4.20) diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{d([0 - pTNFR1])}{dt} &= k_3[pTNFR1][JNK1] \\ &\quad - (k_{-3} + k_4)([pTNFR1_0 - pTNFR1]) \end{aligned} \quad (4.22)$$

$$\begin{aligned} \Leftrightarrow -\frac{d[pTNFR1]}{dt} &= k_3[pTNFR1][JNK1] \\ &- (k_{-3} + k_4)([pTNFR1]_0 - pTNFR1) \end{aligned}$$

di mana Persamaan (4.22) ekuivalen dengan Persamaan (4.18), maka diperoleh model matematika untuk interaksi antara TNFR1 dengan JNK1 adalah Persamaan (4.18), (4.19), dan (4.21).

4.3 Plot Grafik Model Matematika

Grafik model matematika memainkan peran penting dalam memahami dan menganalisis model matematika reaksi kinetik. Metode pendekatan yang digunakan untuk mengimplementasikan grafik ini adalah dengan menggunakan metode Runge-Kutta Orde Empat dengan *software* MATLAB. Nilai parameter konstanta laju dan konsentrasi awal yang menjadi dasar utama dalam membuat plot model matematika dalam penelitian ini diperoleh dari beberapa literatur ilmiah yang telah tertera pada Tabel 4.2 dan Tabel 4.3.

Tabel 4.2 Parameter Konstanta Laju Reaksi Kinetik

k_i	<i>Expression Value</i>	Sumber
k_1	$0.00096 \mu M^{-1} sec^{-1}$	(Cho dkk., 2003)
k_{-1}	$0.04 sec^{-1}$	(Cho dkk., 2003)
k_2	$0.00096 sec^{-1}$	(Cho dkk., 2003)
k_3	$5.7 \times 10^2 \mu M^{-1} sec^{-1}$	(Huang dkk., 2014)
k_{-3}	$1.8 \times 10^{-8} sec^{-1}$	(Huang dkk., 2014)
k_4	$1.46 \times 10^{-4} sec^{-1}$	(Huang dkk., 2014)

Tabel 4.3 Konsentrasi Awal Variabel dalam Model

Komponen	Konsentrasi Awal (μM)	Sumber
$[TNF\alpha]$	20	(Cho dkk., 2003)
$[TNFR1]$	25	(Cho dkk., 2003)
$[pTNFR1]$	0	(Cho dkk., 2003)
$[JNK1]$	1	(Huang dkk., 2014)
$[pJNK1]$	0.1	(Huang dkk., 2014)

4.3.1 Plot Grafik Model Matematika untuk Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1

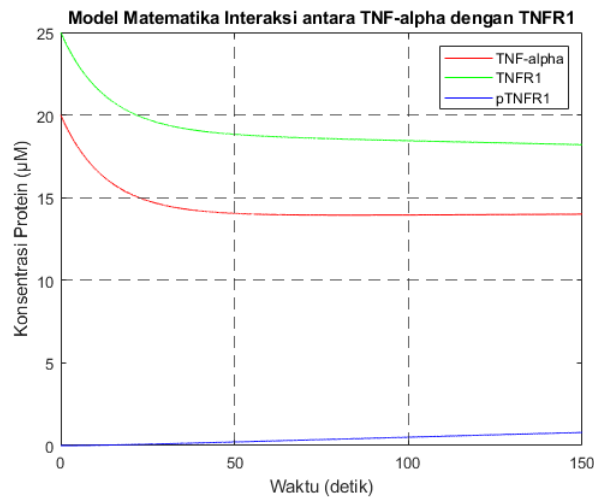
Model matematika interaksi antara TNF- α dengan TNFR1 telah dikonstruksi sebelumnya dalam bentuk persamaan diferensial biasa berikut

$$\frac{d[TNF\alpha]}{dt} = (k_{-1} + k_2)([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) - k_1[TNF\alpha][TNFR1]$$

$$\frac{d[TNFR1]}{dt} = k_{-1}([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) - k_1[TNF\alpha][TNFR1]$$

$$\frac{d[pTNFR1]}{dt} = k_2([TNF\alpha_0 - TNF\alpha])$$

Model matematika tersebut direpresentasikan ke dalam sebuah plot grafik menggunakan metode Runge-Kutta Orde 4 dengan *software* MATLAB yang ditunjukkan pada Gambar 4.3 berikut.



Gambar 4.3 Grafik Model Matematika Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1: konsentrasi awal untuk $[TNF\alpha] = 20 \mu M$, $[TNFR1] = 25 \mu M$, dan $[pTNFR1] = 0 \mu M$, serta konstanta laju $k_1 = 0.00096 \mu M^{-1} sec^{-1}$, $k_{-1} = 0.04 sec^{-1}$, dan $k_2 = 0.00096 sec^{-1}$.

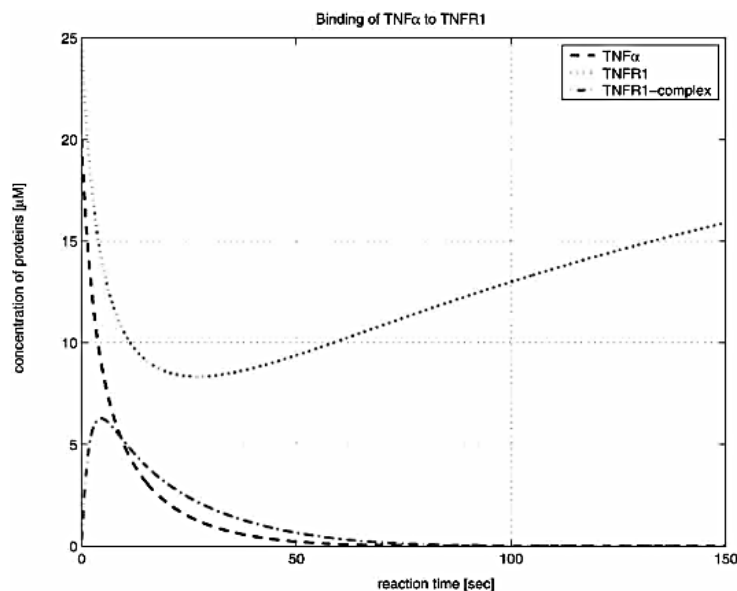
Grafik simulasi mencakup konsentrasi awal untuk TNF- α sebesar $20 \mu M$, konsentrasi awal untuk TNFR1 sebesar $25 \mu M$, dan konsentrasi awal untuk

pTNFR1 sebesar $0 \mu M$ selama periode pengamatan 150 detik dengan interval waktu (Δt) sebesar 0.01 detik. Sumbu horizontal menunjukkan waktu dalam detik, sedangkan sumbu vertikal mencerminkan konsentrasi zat dalam mikromol per liter (μM). Pada titik awal ($t = 0$), TNF- α memiliki konsentrasi $20 \mu M$, TNFR1 $25 \mu M$, dan pTNFR1 $0 \mu M$. Selengkapnya dipaparkan dalam Tabel 4.4 berikut.

Tabel 4.4 Hasil Plot Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1

Waktu (detik)	[TNF α] (μM)	[TNFR1] (μM)	[pTNFR1] (μM)
0	20	25	0
50	14.05	18.83	0.218
100	13.95	18.44	0.507
150	14.00	18.20	0.797

Cho dkk. (2003) mengkaji model matematika pada jalur sinyal NF- κB yang dipicu oleh TNF- α . Simulasi model menghasilkan representasi interaksi antara TNF- α dengan TNFR1 yang tergambar pada Gambar 4.4.



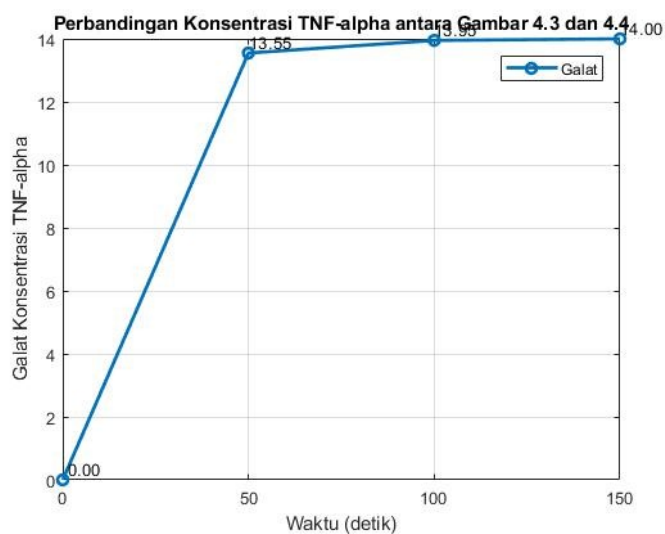
Gambar 4.4 Grafik Pengikatan TNF- α ke TNFR1 (Cho, dkk., 2003)

Berdasarkan Gambar 4.4, interaksi antara TNF- α dengan TNFR1 menggambarkan suatu proses di mana TNF- α terikat pada TNFR1, membentuk kompleks TNFR1-TNF- α . Konsentrasi kompleks ini mencapai puncaknya dalam waktu 10 detik setelah pembentukan, dan kemudian menurun hingga mencapai kondisi awal nol (Cho, dkk., 2003). Tabel 4.5 berikut menunjukkan perbandingan plot konsentrasi TNF- α pada Gambar 4.3 dan 4.4.

Tabel 4.5 Perbandingan konsentrasi TNF- α

Waktu (detik)	[TNF α] (μ M)	[TNF α] (μ M)	Aproksimasi Selisih (μ M)
0	20	20	0
50	14.05	0.5	13.55
100	13.95	0	13.95
150	14.00	0	14.00

Selanjutnya tabel 4.5 direpresentasikan ke dalam plot pada Gambar 4.5 berikut.



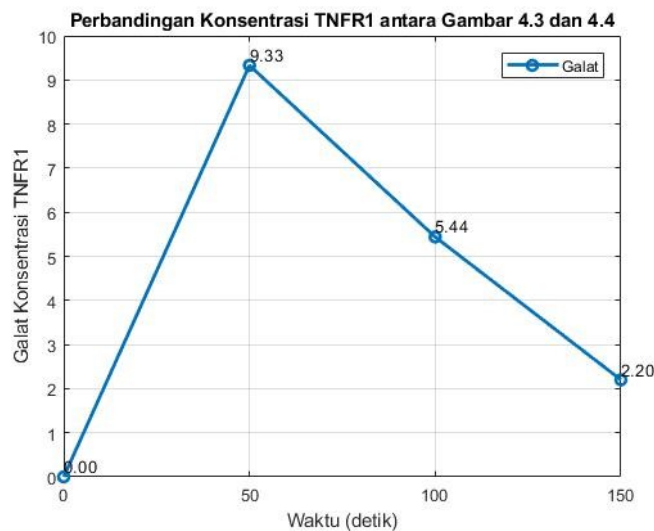
Gambar 4.5 Plot Nilai Selisih Konsentrasi TNF- α

Perbandingan konsentrasi TNFR1 dari Gambar 4.3 dan 4.4 dirangkum dalam Tabel 4.6 berikut.

Tabel 4.6 Perbandingan Konsentrasi TNFR1

Waktu (detik)	[TNFR1] (μM)	[TNFR1] (μM)	Aproksimasi Selisih (μM)
0	25	25	0
50	18.83	9.5	9.33
100	18.44	13	5.44
150	18.20	16	2.20

Selanjutnya tabel 4.6 direpresentasikan ke dalam plot pada Gambar 4.6 berikut.

**Gambar 4.6** Plot Nilai Selisih Konsentrasi TNFR1

4.3.2 Plot Grafik Model Matematika untuk Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1

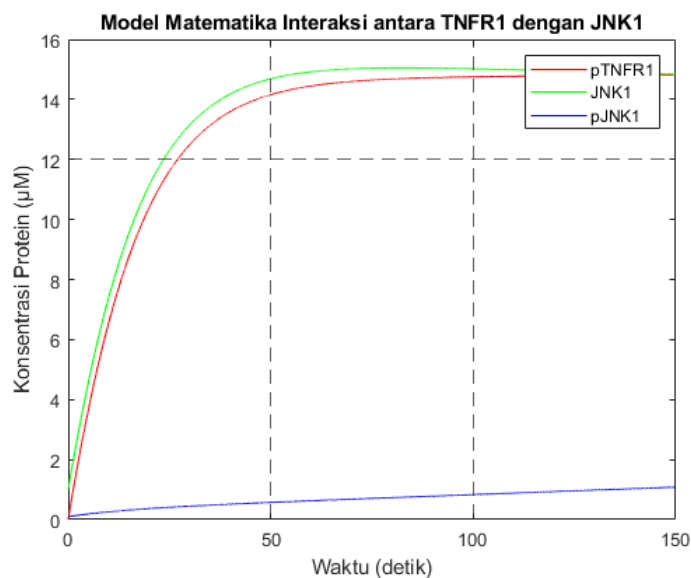
Model matematika interaksi antara TNFR1 dengan JNK1 telah dikonstruksi sebelumnya dalam bentuk persamaan diferensial biasa berikut.

$$\frac{d[pTNFR1]}{dt} = (k_{-3} + k_4)([pTNFR1]_0 - pTNFR1) - k_3[pTNFR1][JNK1]$$

$$\frac{d[JNK1]}{dt} = k_{-3}([pTNFR1]_0 - pTNFR1) - k_3[pTNFR1][JNK1]$$

$$\frac{d[pJNK1]}{dt} = k_4([pTNFR1]_0 - pTNFR1)$$

Model matematika tersebut direpresentasikan ke dalam sebuah plot grafik menggunakan metode Runge-Kutta Orde 4 dengan *software* MATLAB yang ditunjukkan pada Gambar 4.4 berikut.



Gambar 4.7 Grafik Model Matematika Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1: konsentrasi awal untuk $[pTNFR1] = 0 \mu M$, $[JNK1] = 1 \mu M$, dan $[pJNK1] = 0.1 \mu M$, serta konstanta laju $k_3 = 5.7 \times 10^2 \mu M^{-1} sec^{-1}$, $k_{-3} = 1.8 \times 10^{-8} sec^{-1}$, dan $k_4 = 1.46 \times 10^{-4} sec^{-1}$.

Grafik simulasi mencakup konsentrasi awal untuk pTNFR1 sebesar $0 \mu M$, konsentrasi awal untuk JNK1 sebesar $1 \mu M$, dan konsentrasi awal untuk pJNK1 sebesar $0.1 \mu M$ selama periode pengamatan 150 detik dengan interval waktu (Δt) sebesar 0.01 detik. Sumbu horizontal menunjukkan waktu dalam detik, sedangkan sumbu vertikal mencerminkan konsentrasi zat dalam mikromol per liter (μM). Pada titik awal ($t = 0$), pTNFR1 memiliki konsentrasi $0 \mu M$, JNK1 $1 \mu M$, dan pJNK1 $0.1 \mu M$. Selengkapnya dipaparkan dalam Tabel 4.7 berikut.

Tabel 4.7 Hasil Plot Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1

Waktu (detik)	[pTNFR1](μM)	[JNK1](μM)	[pJNK1](μM)
0	0	1	0.1
50	14.16	14.68	0.572
100	14.75	15.02	0.832
150	14.82	14.84	1.082

4.4 Tinjauan Integrasi Islam

Kehidupan yang sehat, tenteram, tenang, dan bahagia merupakan kehendak umum manusia. Islam sebagai agama memberikan perhatian khusus terhadap keberadaan manusia, menyajikan konsep yang jelas mengenai kehidupan yang sehat, termasuk pandangan tentang arti hidup dan tujuannya. Sebagai agama yang mengatur seluruh aspek kehidupan manusia, islam berusaha mengatur kemakmuran di dunia untuk mencapai kebahagiaan di dunia dan akhirat. Salah satu faktor penting dalam mencapai kebahagiaan tersebut adalah memiliki tubuh yang sehat, yang memungkinkan kita untuk beribadah dengan lebih baik kepada Allah SWT. Islam sangat menekankan pentingnya kesehatan, baik secara fisik maupun mental, dan meletakkannya sebagai nikmat kedua setelah iman. Sebagai agama yang lengkap, islam menetapkan prinsip-prinsip dalam menjaga keseimbangan tubuh manusia (Husin, 2014).

Salah satu cara islam dalam menjaga kesehatan adalah dengan memperhatikan kesehatan makanan yang dikonsumsi. Terkait kesehatan makanan dapat dibagi menjadi tiga aspek utama. Pertama, jenis makanan yang memberikan manfaat bagi kesehatan fisik, termasuk tumbuh-tumbuhan, daging binatang darat dan laut, produk hasil olahan daging, madu, kurma, susu, dan segala jenis makanan bergizi lainnya. Kedua adalah tata cara makan, syari'at islam menekankan larangan untuk makan secara berlebihan, memandang makan bukan hanya sebagai upaya untuk menghilangkan lapar. Berpuasa sangat dianjurkan

sebagai cara untuk memberi istirahat pada usus dan perut, menghindari konsumsi makanan berlebihan atau melampaui batas. Ketiga, islam mengharamkan segala jenis makanan yang dapat membahayakan kesehatan, seperti bangkai, darah, dan daging babi. Dengan menjalankan pola hidup yang sehat berdasarkan prinsip-prinsip islam, maka akan dapat memberikan kontribusi positif pada pengelolaan berbagai penyakit termasuk penyakit diabetes. Namun, setiap langkah harus disesuaikan dengan kondisi kesehatan individu dan perlu dikonsultasikan dengan tim perawatan kesehatan (Puspitasari, 2022).

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan rangkuman dari temuan-temuan utama yang telah diungkapkan dalam penelitian ini dengan menjawab pertanyaan-pertanyaan penelitian yang telah diajukan, maka dapat diambil kesimpulan sebagai berikut.

1. Reaksi kinetik interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin disajikan dalam Tabel 5.1 berikut.

Tabel 5.1 Reaksi Kinetik Interaksi antar Protein

Protein	Reaksi Kinetik
TNF- α dengan TNFR1	$TNF\alpha + TNFR1 \xrightleftharpoons[k_{-1}]{k_1} C_1 \xrightarrow{k_2} TNF\alpha + pTNFR1$
TNFR1 dengan JNK1	$pTNFR1 + JNK1 \xrightleftharpoons[k_{-3}]{k_3} C_2 \xrightarrow{k_4} pTNFR1 + pJNK1$

2. Model matematika interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin disajikan dalam Tabel 5.2 berikut.

Tabel 5.2 Model Matematika Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin

Protein	Model Matematika
TNF- α dengan TNFR1	$\frac{d[TNF\alpha]}{dt} = (k_{-1} + k_2)([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) - k_1[TNF\alpha][TNFR1]$ $\frac{d[TNFR1]}{dt} = k_{-1}([TNF\alpha_0 - TNF\alpha]) - k_1[TNF\alpha][TNFR1]$ $\frac{d[pTNFR1]}{dt} = k_2([TNF\alpha_0 - TNF\alpha])$
TNFR1 dengan JNK1	$\frac{d[pTNFR1]}{dt} = (k_{-3} + k_4)([pTNFR1_0 - pTNFR1]) - k_3[pTNFR1][JNK1]$ $\frac{d[JNK1]}{dt} = k_{-3}([pTNFR1_0 - pTNFR1]) - k_3[pTNFR1][JNK1]$ $\frac{d[pJNK1]}{dt} = k_4([pTNFR1_0 - pTNFR1])$

5.2 Saran

Beberapa saran yang dapat penulis sampaikan setelah membahas mengenai interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada sinyal insulin, menjabarkan dasar teori dan fakta biologis yang ada, dan membentuk reaksi kinetik serta model matematika pada interaksi antar protein adalah sebagai berikut.

1. Untuk memastikan keakuratan serta ketepatan model matematika yang telah penulis kembangkan, penulis merekomendasikan serangkaian uji validasi yang perlu dilakukan sebagai langkah-langkah lanjutan.
2. Melakukan simulasi numerik dengan variasi parameter untuk menguji kinerja model matematika dalam berbagai skenario dan kondisi yang berbeda.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdulkhaleq, L. A., Assi, M. A., Abdullah, R., Zamri-Saad, M., Taufiq-Yap, Y. H., & Hezmee, M. N. M. (2018). The crucial Roles of Inflammatory Mediators in Inflammation: A Review. *Veterinary World*, *11*(5), 627–635. <https://doi.org/10.14202/vetworld.2018.627-635>
- Afifah, Y. N., & Putra, B. C. (2018). Model Matematika Aliran Tak Tunak pada Nano Fluid Melewati Bola Teriris dengan Pengaruh Medan Magnet. *Teknika: Engineering and Sains Journal*, *2*(2), 119. <https://doi.org/10.51804/tesj.v2i2.274.119-124>
- Alzamil, H. (2020). Elevated Serum TNF- α Is Related to Obesity in Type 2 Diabetes Mellitus and Is Associated with Glycemic Control and Insulin Resistance. *Journal of Obesity*, Vol. 2020, pp. 5–9.
- Anam, K. (2016). Pendidikan Perilaku Hidup Bersih dan Sehat dalam Perspektif Islam. *Sagacious*, *3*(1), 67–78.
- Blackwell, K., Zhang, L., Thomas, G. S., Sun, S., Nakano, H., & Habelhah, H. (2009). TRAF2 Phosphorylation Modulates Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Gene Expression and Cell Resistance to Apoptosis. *Molecular and Cellular Biology*, *29*(2), 303–314. <https://doi.org/10.1128/MCB.00699-08>
- Busquets, O., Ettcheto, M., Eritja, À., Espinosa-Jiménez, T., Verdager, E., Olloquequi, J., ... Camins, A. (2019). c-Jun N-terminal Kinase 1 Ablation Protects Against Metabolic-induced Hippocampal Cognitive Impairments. *Journal of Molecular Medicine*, *97*(12), 1723–1733. <https://doi.org/10.1007/s00109-019-01856-z>
- Chédotal, H., Narayanan, D., Povlsen, K., Gotfredsen, C. H., Brambilla, R., Gajhede, M., ... Clausen, M. H. (2023). Small-Molecule Modulators of Tumor Necrosis Factor Signaling. *Drug Discovery Today*, *28*(6). <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2023.103575>
- Chen, F. C., Shen, K. P., Chen, J. B., Lin, H. L., Hao, C. L., Yen, H. W., & Shaw, S. Y. (2018). PGBR Extract Ameliorates TNF- α Induced Insulin Resistance in Hepatocytes. *Kaohsiung Journal of Medical Sciences*, *34*(1), 14–21. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2017.08.009>
- Cho, K. H., Shin, S. Y., Lee, H. W., & Wolkenhauer, O. (2003). Investigations into the Analysis and Modeling of the TNF α -Mediated NF- κ B-Signaling Pathway. *Genome Research*, *13*(11), 2413–2422. <https://doi.org/10.1101/gr.1195703>
- Damasyqi, I. A. D. A. A. F. I. I. A. I. K. I. Z. A. B. Al. (1999). *Tafsir Al-Qur'an Al Azim*. Darun Thayyibah Linnashriy Wattaui'.
- Ding, P. F., Zhang, H. S., Wang, J., Gao, Y. Y., Mao, J. N., Hang, C. H., & Li, W.

- (2022). Insulin resistance in Ischemic Stroke: Mechanisms and Therapeutic Approaches. *Frontiers in Endocrinology*, 13(December), 1–15. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1092431>
- Elkarimah, M. F. (2016). Kajian Al-Quran dan Hadits Tentang Kesehatan Jasmani dan Ruhani. *TAJDID: Jurnal Ilmu Ushuluddin*, XV(1).
- Gupta, S., Su, H., Agrawal, S., & Gollapudi, S. (2018). Molecular Changes Associated with Increased TNF α -Induced Apoptosis in Naïve (TN) and Central Memory (TCM) CD8⁺ T Cells in Aged Humans. *Immunity and Ageing*, 15(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s12979-017-0109-0>
- Gusa, R. F. (2014). Penerapan Metode Runge-Kutta Orde 4 dalam Analisis Rangkaian RLC. *Jurnal ECOTIPE*, 1(2), 47–52.
- Hidayatulloh, A., Sail, S. I., Masykur, I. G., & Hadi, F. (2013). *Al-Qur'an Tajwid Kode Transliterasi Per Kata Terjemah Per Kata*. Bekasi: Cipta Bagus Segara.
- Huang, C., Wu, M., Du, J., Liu, D., & Chan, C. (2014). Systematic Modeling for the Insulin Signaling Network Mediated by IRS1 and IRS2. *Journal of Theoretical Biology*, 355, 40–52. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2014.03.030>
- Husin, A. F. (2014). Islam dan Kesehatan. *Islamuna: Jurnal Studi Islam*, 1(2). <https://doi.org/10.19105/islamuna.v1i2.567>
- Imritiyah, S. (2016). Kajian Hadis-Hadis Adab Makan dan Minum; Perspektif Ilmu Kesehatan. *Program Studi Tafsir-Hadis Fakultas Ushuluddin Dan Filasafat Universitas Islam Negeri Syarif Hidayatullah Jakarta*.
- Ingalls, B. P. (2013). Mathematical Modeling in Systems Biology. In *Communications in Computer and Information Science* (Vol. 708). https://doi.org/10.1007/978-3-319-57711-1_14
- Kartono. (2011). *PERSAMAAN DIFERENSIAL BIASA: Model Matematika Fenomena Perubahan*.
- Keener, J., & Sneyd, J. (1998a). *Mathematical Physiology* (8th ed.). New York: Springer-Verlag.
- Keener, J., & Sneyd, J. (1998b). *Mathematical Physiology* (8th ed.). New York: Springer.
- KEGG. (2023). Retrieved from <https://www.kegg.jp/pathway/hsa04931>
- Kim, C. M., & Park, H. H. (2020). Comparison of target Recognition by TRAF1 and TRAF2. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(8). <https://doi.org/10.3390/ijms21082895>
- Koh, G., & Lee, D. Y. (2011). Mathematical Modeling and Sensitivity Analysis of

- the Integrated TNF α -Mediated Apoptotic Pathway for Identifying Key Regulators. *Computers in Biology and Medicine*, 41(7), 512–528. <https://doi.org/10.1016/j.combiomed.2011.04.017>
- Kojta, I., Chacińska, M., & Błachnio-Zabielska, A. (2020). Obesity, Bioactive Lipids, and Adipose Tissue Inflammation in Insulin Resistance. *Nutrients*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/nu12051305>
- Lestari, D. (2013). Persamaan Diferensial. *Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Universitas Negeri Yogyakarta*, 1–41. Retrieved from <http://staffnew.uny.ac.id/upload/198505132010122006/pendidikan/Modul+Persamaan+Diferensialx.pdf>
- Li, H., Wang, C., Zhao, J., & Guo, C. (2021). JNK Downregulation Improves Olanzapine-Induced Insulin Resistance by Suppressing IRS1 Ser307 Phosphorylation and Reducing Inflammation. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 142(May), 112071. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112071>
- Lin, J.-S., & Lai, E.-M. (2017). *Protein–Protein Interactions: Co-Immunoprecipitation*. New York: Humana Press.
- Liu, W. (2012). Introduction to Modelling Biological Cellular Control Systems. In *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. (Vol. 3). Retrieved from <https://medium.com/@arifwicaksanaa/pengertian-use-case-a7e576e1b6bf>
- Maknun, M. (2019). Analisis Dinamik Model Matematika Interaksi Host-Parasitoid. *Skripsi*, 8(5), 55.
- Muzakki, F. R. (2021). Konsep Makanan Halal dan Thayyib terhadap Kesehatan dalam Al-Qur'an. *Skripsi*.
- Ndii, M. Z. (2022). *Pemodelan Matematika*. Pekalongan: PT. Nasya Expanding Management.
- Paleva, R. (2019). Mekanisme Resistensi Insulin Terkait Obesitas. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Sandi Husada*, 10(2), 354–358. <https://doi.org/10.35816/jiskh.v10i2.190>
- Pearson, T., Wattis, J. A. D., King, J. R., MacDonald, I. A., & Mazzatti, D. J. (2016). The Effects of Insulin Resistance on Individual Tissues: An Application of a Mathematical Model of Metabolism in Humans. *Bulletin of Mathematical Biology*, 78(6), 1189–1217. <https://doi.org/10.1007/s11538-016-0181-1>
- Pentashihan, L. (2009). *Kesehatan dalam Perspektif Al-Qur'an (Tafsir Al-Qur'an Tematik)*.
- Poltak, P., Syafril, S., & Ganie, R. A. (2019). Hubungan Kadar TNF- α dengan

- HOMA-IR pada Pasien Diabetes Mellitus Tipe-2 di Rumah Sakit Umum Pusat Haji Adam Malik, Medan, Indonesia. *Intisari Sains Medis*, 10(3), 580–583. <https://doi.org/10.15562/ism.v10i3.467>
- Pua, L. J. W., Mai, C. W., Chung, F. F. L., Khoo, A. S. B., Leong, C. O., Lim, W. M., & Hii, L. W. (2022). Functional Roles of JNK and p38 MAPK Signaling in Nasopharyngeal Carcinoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031108>
- Puspitasari, R. (2022). Pola Hidup Sehat Menurut Al-Qur'an. *Inovatif*, 8(1), 133–163. Retrieved from <https://doi.org/10.55148/inovatif.v8i1.268>
- Rehman, K., & Akash, M. S. H. (2016). Mechanisms of Inflammatory Responses and Development of Insulin Resistance: How are They Interlinked? *Journal of Biomedical Science*, 23(1), 1–18. <https://doi.org/10.1186/s12929-016-0303-y>
- Riddle, E. S., Campbell, M. S., Lang, B. Y., Bierer, R., Wang, Y., Bagley, H. N., & Joss-Moore, L. A. (2014). Intrauterine Growth Restriction Increases TNF α and Activates the Unfolded Protein Response in male Rat Pups. *Journal of Obesity*, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/829862>
- Ruiz, A., Palacios, Y., Garcia, I., & Chavez-Galan, L. (2021). Transmembrane TNF and its Receptors TNFR1 and TNFR2 in Mycobacterial Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(11). <https://doi.org/10.3390/ijms22115461>
- Sa'di, A. bin N. A. (2000). *Taisirul Karimirrahman fii Tafsiri Kalamil Mannan*. Libanon: Muassasah Ar Risalah.
- Safitri, N. (2018). Analisis Numerik Aliran Darah pada Katup Aorta akibat Aortic Stenosis Menggunakan Metode Elemen Hingga untuk Mengasah Kemampuan TCK. *Fakultas Keguruan Dan Ilmu Pendidikan Universitas Jember*.
- Salazar, G. A., Meintjes, A., Mazandu, G. K., Rapanoël, H. A., Akinola, R. O., & Mulder, N. J. (2014). A Web-Based Protein Interaction Network Visualizer. *BMC Bioinformatics*, 15(1), 1–8. <https://doi.org/10.1186/1471-2105-15-129>
- STRING. (2023). STRING Database.
- Vanlangenakker, N., Bertrand, M. J. M., Bogaert, P., Vandenabeele, P., & Vanden Berghe, T. (2011). TNF-Induced Necroptosis in L929 Cells is Tightly Regulated by Multiple TNFR1 Complex I and II Members. *Cell Death and Disease*, 2(11), e230-10. <https://doi.org/10.1038/cddis.2011.111>
- Vikram, N. K., Bhatt, S. P., Bhushan, B., Luthra, K., Misra, A., Poddar, P. K., ... Guleria, R. (2011). Associations of -308G/A Polymorphism of Tumor Necrosis Factor (TNF)- α Gene and Serum TNF- α Levels with Measures of Obesity, Intra-Abdominal and Subcutaneous Abdominal Fat, Subclinical

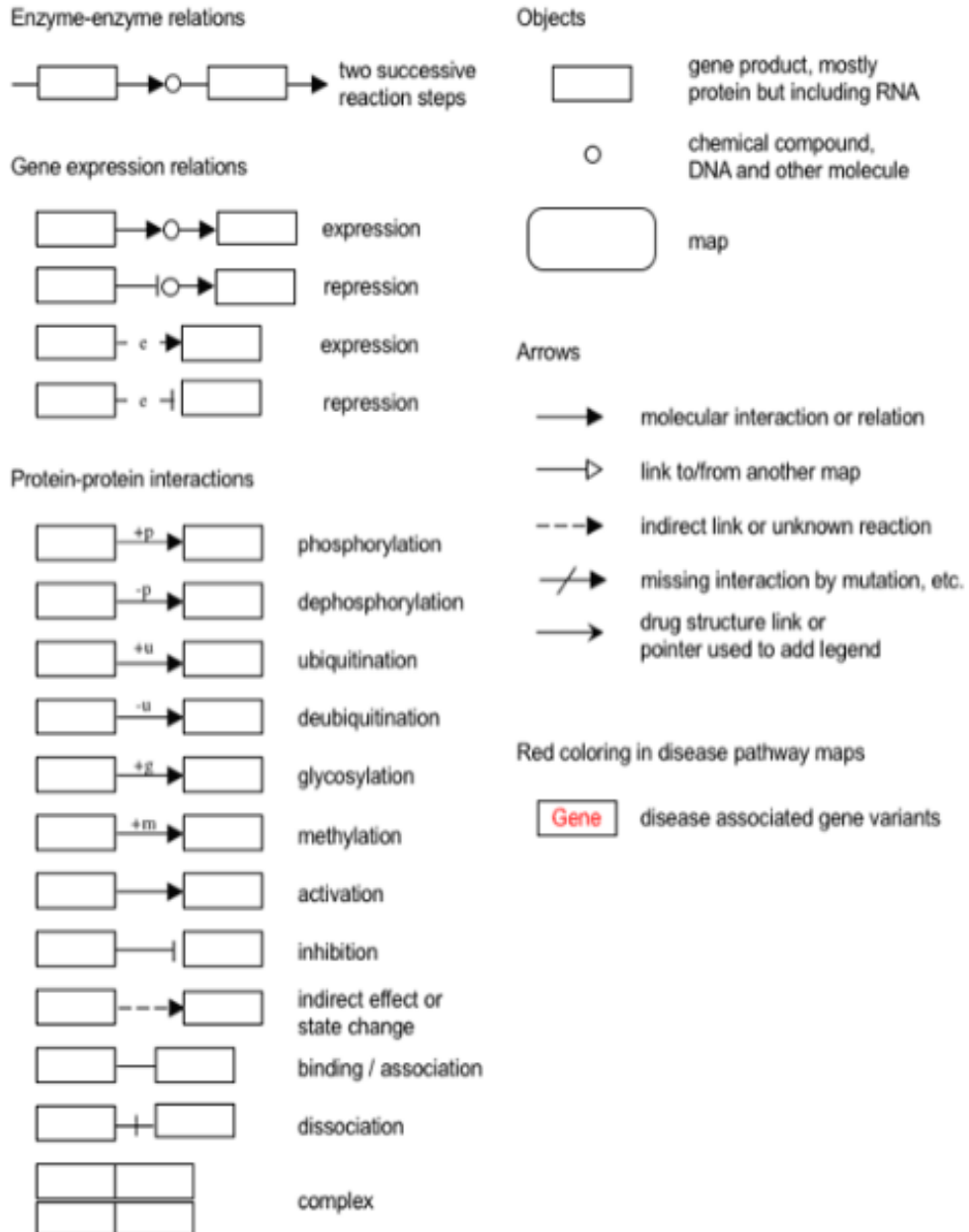
Inflammation and Insulin Resistance in Asian Indians in North India.
Disease Markers, 31(1), 39–46. <https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0802>

Waluya, S. . (2006). *PERSAMAAN DIFERENSIAL*.

Yanggo, H. T. (2013). Makanan dan Minuman dalam Perspektif Hukum Islam.
Tahkim, 9(2), 1–21.

LAMPIRAN

Lampiran 1 Petunjuk Notasi *Pathway*



Lampiran 2 Script Model Matematika Interaksi antara TNF- α dengan TNFR1

```
function dy = insulinsignalingpathway(t,y)
TNF_alpha0 = 20;
TNFR1 = 25;
pTNFR1 = 0;
k1 = 0.00096;
k_1 = 0.04 ;
k2 = 0.00096;
dy = zeros(1,3);
dy(1) = (k_1 +k2) * (TNF_alpha0 - y(1))-k1* y(1) *y(2);
dy(2) = k_1 * (TNF_alpha0 - y(1)) -k1* y(1) *y(2);
dy(3) = k2 * (TNF_alpha0 - y(1));
end
```

Lampiran 3 Script Runge Kutta Orde 4

```
function [tSol,ySol] = RK4(dEqs,t,y,tStop,h)
if size(y,1) > 1 ;
    y = y';
end
tSol = zeros(2,1); ySol = zeros(2,length(y));
tSol(1) = t; ySol(1,:) = y;
i = 1;
while t < tStop
    i = i + 1;
    h = min(h,tStop - t);
    K1 = h*feval(dEqs,t,y);
    K2 = h*feval(dEqs,t + h/2,y + K1/2);
    K3 = h*feval(dEqs,t + h/2,y + K2/2);
    K4 = h*feval(dEqs,t + h,y + K3);
    y = y + (K1 + 2*K2 + 2*K3 + K4)/6;
    t = t + h;
    tSol(i) = t; ySol(i,:) = y; % Untuk mengeluarkan solusi
end
```

Lampiran 4 Script Plot Grafik Model Matematika Interaksi antara TNF- α dengan

TNFR1

```
initial_conditions = [20; 25; 0];
[t,y1] = RK4(@insulinsignalingpathway,0,initial_conditions,
150,0.01);
figure (1)
plot(t,y1(:,1),'r-',t,y1(:,2),'g-',t,y1(:,3),'b-')
xlabel('Waktu (detik)')
ylabel('Konsentrasi Protein ( $\mu$ M)')
title('Model Matematika Interaksi antara TNF-alpha dengan TNFR1')
legend('TNF_alpha','TNFR1','pTNFR1')
```

Lampiran 5 Script Model Matematika Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1

```
function dy = insulinsignalingpathwayJ(t,y)
pTNFR10 = 20;
JNK1 = 25;
pJNK1 = 0;
k3 = 5.7*10^2;
k_3 = 1.8*10^(-8);
k4 = 1.46*10^(-4);
dy = zeros(1,3);
dy(1) = (k_3 +k4) * (pTNFR10 - y(1))-k3* y(1) *y(2);
dy(2) = k_3 * (pTNFR10 - y(1)) -k3* y(1) *y(2);
dy(3) = k4 * (pTNFR10 - y(1));
end
```

Lampiran 6 Script Runge Kutta Orde 4

```
function [tSol,ySol] = RK4(dEqs,t,y,tStop,h)
if size(y,1) > 1 ;
    y = y';
end
tSol = zeros(2,1); ySol = zeros(2,length(y));
tSol(1) = t; ySol(1,:) = y;
i = 1;
while t < tStop
    i = i + 1;
    h = min(h,tStop - t);
    K1 = h*feval(dEqs,t,y);
    K2 = h*feval(dEqs,t + h/2,y + K1/2);
    K3 = h*feval(dEqs,t + h/2,y + K2/2);
    K4 = h*feval(dEqs,t + h,y + K3);
    y = y + (K1 + 2*K2 + 2*K3 + K4)/6;
    t = t + h;
    tSol(i) = t; ySol(i,:) = y; % Untuk mengeluarkan solusi
end
```

Lampiran 7 Script Plot Grafik Model Matematika Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1

```
initial_conditions = [0; 1; 0.1];
[t,y1]=RK4(@insulinsignalingpathway,0,initial_conditions,
150,0.01);
figure (1)
plot(t,y1(:,1),'r-',t,y1(:,2),'g-',t,y1(:,3),'b-')
xlabel('Waktu (detik)')
ylabel('Konsentrasi Protein (µM)')
title('Model Matematika Interaksi antara TNFR1 dengan JNK1')
legend('pTNFR1','JNK1','pJNK1')
```

RIWAYAT HIDUP



Ike Diah Ayu Pratiwi, biasa disapa Ike, lahir di Jember, 21 Maret 2002. Tinggal di Dsn. Krajan Mojomulyo, Kec. Puger, Kab. Jember. Anak pertama dari 2 bersaudara. Putri dari pasangan Bapak Mulyono dan Ibu Lilik Suhesti. Pendidikan dasar ditempuh di SD Negeri 1 Mojosari dan lulus pada tahun 2013, kemudian melanjutkan pendidikan menengah pertama di SMP Negeri 1 Puger dan lulus pada tahun 2016. Setelah lulus pendidikan menengah pertama, melanjutkan ke pendidikan menengah atas di MAN 1 Jember dan lulus pada tahun 2019. Selanjutnya menempuh pendidikan tinggi di Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada tahun 2019 melalui jalur SNMPTN. Selama menempuh pendidikan tinggi, penulis mengikuti kepanitian Kompetisi Matematika (KOMET) selama 2 periode yaitu pada tahun 2019 dan 2020 sebagai anggota Divisi Kesekretariatan dan Divisi Fundraising. Penulis dapat dihubungi melalui *e-mail*: ikediah21ayu@gmail.com.



**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 : Ike Diah Ayu Pratiwi
NIM : 19610028
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Model Matematika Interaksi antara TNF- α , TNFR1, dan JNK1 pada Sinyal Insulin
Pembimbing I : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.
Pembimbing II : Erna Herawati, M.Pd.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	27 Desember 2022	Konsultasi Topik dan Data	1.
2.	16 Januari 2023	Konsultasi Bab I, II, dan III	2.
3.	3 Februari 2023	Konsultasi Bab I, II, dan III	3.
4.	14 April 2023	ACC Bab I, II, dan III	4.
5.	17 April 2023	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	5.
6.	17 Mei 2023	ACC Kajian Agama Bab I dan II	6.
7.	19 Mei 2023	ACC Seminar Proposal	7.
8.	16 Juni 2023	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	8.
9.	6 Oktober 2023	Konsultasi Bab IV dan V	9.
10.	15 November 2023	ACC Bab IV dan V	10.
11.	15 November 2023	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	11.
12.	17 November 2023	ACC Kajian Agama Bab IV	12.
13.	23 November 2023	ACC Seminar Hasil	13.
14.	24 November 2023	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	14.
15.	18 Desember 2023	ACC Sidang Skripsi	15.



**KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

16.	27 Desember 2023	ACC Keseluruhan	16.
-----	------------------	-----------------	-----

Malang, 27 Desember 2023

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



[Handwritten signature]

P. Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005