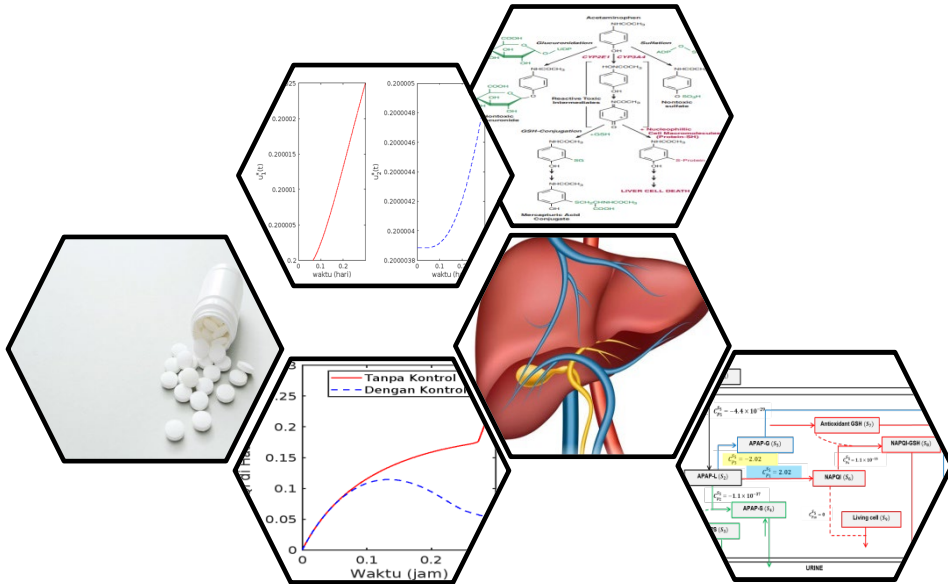


STRATEGI KONTROL OPTIMAL UNTUK MENGURANGI PEMBENTUKAN METABOLIT TOKSIK ASETAMINOFEN



NAURAH ZAHWA
H022231007

PROGRAM STUDI MAGISTER MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024



**STRATEGI KONTROL OPTIMAL UNTUK MENGURANGI PEMBENTUKAN
METABOLIT TOKSIK ASETAMINOFEN**

***OPTIMAL CONTROL STRATEGIES FOR REDUCING TOXIC METABOLITE
FORMATION OF ACETAMINOPHEN***

TESIS

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

NAURAH ZAHWA

H022231007



**PROGRAM STUDI MAGISTER MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

**STRATEGI KONTROL OPTIMAL UNTUK MENGURANGI PEMBENTUKAN
METABOLIT TOKSIK ASETAMINOFEN**

Tesis

Sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar magister

Program Studi Matematika

Disusun dan diajukan oleh

NAURAH ZAHWA
H022231007

Kepada

**PROGRAM STUDI MAGISTER MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2024**

iii

**STRATEGI KONTROL OPTIMAL UNTUK MENGURANGI PEMBENTUKAN
METABOLIT TOKSIK ASETAMINOFEN**

**NAURAH ZAHWA
NIM: H022231007**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian Magister pada tanggal 19
November 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Pada

Program Studi Magister Matematika
Departemen Matematika

Fakultas Matematika Dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Hasanuddin

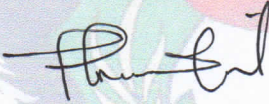
Makassar

Mengesahkan:

Pembimbing Utama


Pembimbing Pendamping,


Prof. Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.
NIP. 198009042003122001


Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc.
NIP. 196801141994121001

Ketua Program Studi
Magister Matematika

Dekan Fakultas Matematika dan
Ilmu Pengetahuan Alam


Dr. Muhammad Zakir, M.Si.
NIP. 196402071991031013


Prof. Dr. Eng. Amiraddin, S.Si., M.Si.
NIP. 197205151997021002



PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, tesis berjudul “Strategi Kontrol Optimal Untuk Mengurangi Pembentukan Metabolit Toksik Asetaminofen” adalah benar karya saya dengan arahan dari tim pembimbing Prof. Dr. Kasbawati., S.Si., M.Si dan Prof. Dr. Syamsuddin Toaha., M.Sc. Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam daftar pustaka tesis ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa tesis ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 25 November 2024



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Naurah Zahwa".

Naurah Zahwa
NIM H022231007

UCAPAN TERIMA KASIH

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillahirabbil'alamin, kalimat pertama yang penulis ucapkan kepada-Nya sebagai rasa syukur yang dalam. Allah Subhanahu Wata'ala, Maha Pemberi, yang menggerakkan hati dan pikiran serta menggelorakan semangat dalam diri Hamba-Nya. Shalawat dan salam kepada baginda Rasulullah, Nabi Muhammad Shallallahu 'Alaihi Wasallam yang membimbing umatnya menuju kebaikan dan kebenaran.

Penulis telah menyelesaikan tesis yang berjudul "Strategi Kontrol Optimal Untuk Mengurangi Pembentukan Metabolit Toksik Asetaminofen". Tujuan utama penulisan karya ini untuk memenuhi persyaratan akademik dalam rangka memperoleh gelar magister pada Program Studi Matematika, Departemen Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin.

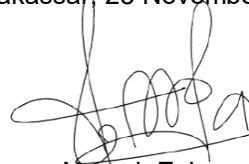
Penulis menyadari bahwa, tanpa bantuan dan bimbingan dari berbagai pihak, dari masa perkuliahan sampai pada penyusunan tesis ini, sangatlah sulit bagi penulis untuk menyelesaikan tesis ini. Penulis sangat sadar bahwa penyusunan tesis ini tidak terlepas dari bantuan banyak pihak. Oleh sebab itu, penulis menyampaikan terima kasih yang setulusnya kepada orang tua tercinta **Ayah Syafrizal Chan** serta **Ummi Ernita**, atas setiap bait doa yang tidak pernah putus serta kasih sayang yang tiada henti mengalir dalam merawat, mendidik, dan membesarkan penulis dengan sabar dan ikhlas. Terima kasih ketiga saudara/i penulis **Nadhifah Salwa**, **Naufal Syuja Al Faiz**, dan **Najla Syifa** atas segala aspek dukungan yang tidak terkira nilainya. Semoga Allah Subhanahu Wata'ala memberikan balasan atas segala kebaikan orang tua penulis. Penghargaan dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya juga penulis ucapkan kepada:

1. Ibu **Prof. Dr. Kasbawati. S.Si., M.Si**, selaku pembimbing utama untuk segala ilmu, nasehat, beserta kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penulis, serta meluangkan waktu untuk senantiasa memberi bimbingan, saran, semangat untuk penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
2. Bapak **Prof. Dr. Syamsuddin Toaha., M.Sc**, selaku pembimbing pendamping untuk segala ilmu, nasehat, beserta kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penulis, serta meluangkan waktu untuk senantiasa memberi bimbingan, dan semangat untuk penulis dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Bapak **Dr. Khaeruddin., M.Sc**, Ibu **Prof. Dr. Aidawayati Rangkuti, M.S**, dan Bapak **Dr. Agustinus Ribal., S.Si., M.Sc**, selaku penguji yang telah banyak memberikan masukan dalam penyempurnaan tulisan ini.
4. Bapak **Dr. Muhammad Zakir., M.Si**, selaku Ketua Program Studi Magister Matematika yang senantiasa memberi bimbingan dan semangat dalam menyelesaikan studi magister ini.
5. Seluruh dosen Departemen Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam.
6. Teman-teman seperjuangan dibawah bimbingan Ibu **Prof. Dr. Kasbawati. S.Si., M.Si**, dan bapak **Prof. Dr. Syamsuddin Toaha., M.Sc**, yaitu Pak Agus, Kak Alvioni, Kak Syam, Kak Uly, Kak Uni, Kak Joharni, Muadz, Rifqy, Zidan, Dian dan Zahra.

7. Teman-teman program studi doktor matematika, teman-teman program studi magister matematika, teman-teman program studi sarjana matematika, serta teman-teman laboratorium aljabar dan kombinatorika di Universitas Hasanuddin yang selalu memberi semangat buat penulis.

Akhir kata, penulis berharap Allah SWT, berkenan membalas segala kebaikan semua yang telah membantu. Semoga tesis ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu.

Makassar, 25 November 2024



Naurah Zahwa
NIM H022231007

ABSTRAK

NAURAH ZAHWA. Strategi Kontrol Optimal Untuk Mengurangi Pembentukan Metabolit Toksik Asetaminofen (Dibimbing oleh Prof. Dr. Kasbawati., M. Si. dan Prof. Dr. Syamsuddin Toaha., M. Sc.)

Asetaminofen (N-asetil-para-aminofenol) merupakan obat pereda nyeri yang paling banyak digunakan di dunia. Konsumsi asetaminofen sebagai sistem metabolisme kompleks yang melibatkan serangkaian proses metabolisme kompleks yang berlangsung di hati melalui keterlibatan enzim sebagai katalisator. Penelitian ini menyajikan analisis metabolik dari proses metabolisme asetaminofen. Analisis metabolik didasarkan pada formulasi kinetik yang dikombinasikan dengan analisis kontrol metabolik untuk mengidentifikasi enzim kunci yang dapat dimodifikasi untuk mengurangi hepatotoksisitas akibat konsumsi obat yang berlebihan. Hasil sensitivitas menunjukkan bahwa enzim sitokrom (CYP) dan uridin 5'-difosfat-glukuronosiltransferase (UGT) merupakan dua enzim kunci sebagai parameter kontrol internal. Dengan meminimalkan laju reaksi CYP dan memaksimalkan laju reaksi UGT, pembentukan N-asetil-p-benzoquinone imine (NAPQI) dapat dikurangi hingga 62,27% dalam 8 jam pengamatan, dan hepatotoksisitas akibat konsumsi asetaminofen yang berlebihan dapat dicegah.

Kata Kunci: Asetaminofen, Hepatotoksisitas, Model kinetik, Analisis kontrol metabolik, Teori kontrol optimal.

ABSTRACT

NAURAH ZAHWA. Optimal Control Strategies For Reducing Toxic Metabolite Formation of Acetaminophen (Supervised by Prof. Dr. Kasbawati., M. Si. and Prof. Dr. Syamsuddin Toaha., M. Sc.)

Asetaminofen (N-acetyl-para-aminophenol) is the most widely used painkiller in the world. Consuming asetaminofen can be considered as a complex metabolic system that involves a series of complex metabolic processes that take place in the liver through the involvement of enzymes as catalyze. This study presents a metabolic analysis of the asetaminofen metabolism process. The metabolic analysis is based on the kinetic formulation combined with metabolic control analysis to identify key enzymes that can be modified to reduce the hepatotoxicity due to excessive drug consumption. The sensitivity result shows that cytochrome enzyme (CYP) and uridine 5'-diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) are the two key enzymes that can be considered as internal control parameters. By minimizing the reaction rate of CYP and maximizing the reaction rate of UGT, the formation of N-acetyl-p-benzoquinone imine (NAPQI) can be reduced up to 62.27% in 8 hours of observation, and the hepatotoxicity due to overconsumption of asetaminofen can be prevented.

Keywords: Asetaminofen, Hepatotoxicity, Kinetic model, Metabolic control analysis, Optimal control theory.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
PERNYATAAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PENGESAHAN	iii
PERNYATAAN KEASLIAN TESIS DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA	iv
UCAPAN TERIMA KASIH	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
DAFTAR SINGKATAN	xiv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian	2
1.4 Batasan Masalah	3
1.5 Teori.....	3
1.5.1 Asetaminofen.....	3
1.5.2 Sistem Metabolisme	4
1.5.3 Kinetika Michaelis-Menten.....	5
1.5.4 Sistem Persamaan Diferensial	6
1.5.5 Titik kesetimbangan	7
1.5.6 Kestabilan Titik kesetimbangan.....	8
1.5.7 Matriks Stoikiometri	11
1.5.8 Rank dan Nulitas Matriks.....	12
1.5.9 <i>Metabolic Control Analysis</i>	13
1.5.10 Kontrol Optimal.....	15
1.5.11 Prinsip Maksimum Pontryagin	16
1.6 Penelitian Terdahulu	18
BAB II METODE PENELITIAN	21
2.1 Model Metabolisme Asetaminofen	21
2.2 Penentuan Titik kesetimbangan Positif	21
2.3 Penentuan Kestabilan Titik kesetimbangan	21
2.4 Analisis Sensitivitas Kinetika Enzim Melalui MCA.....	21
2.5 Formulasi Model Kontrol Optimal dan Prinsip Maksimum Pontryagin.....	21
2.6 Penyelesaian Numerik	22
BAB III HASIL DAN PEMBAHASAN	24
3.1 Hasil	24
3.1.1 Pembentukan Model.....	24
3.1.2 Titik kesetimbangan	30

3.1.3 Linearisasi Sistem	32
3.1.4 Kestabilan Titik kesetimbangan Sistem.....	36
3.1.5 Analisis Sensitivitas menggunakan <i>Metabolic Control Analysis</i>	38
3.1.6 Kontrol Optimal Metabolisme Asetaminofen.....	43
3.1.7 Simulasi Model Metabolisme Asetaminofen.....	49
3.2 Pembahasan.....	58
BAB IV PENUTUP.....	63
4.1 Kesimpulan	63
4.2 Saran	64
DAFTAR PUSTAKA.....	65

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Deskripsi variabel model	27
Tabel 2. Nilai parameter model (Ben-Shachar et al, 2012).....	28
Tabel 3. Solusi Kesetimbangan dan nilai eigen sistem (3.5).....	31
Tabel 4. Koefisien Elastisitas	42
Tabel 5. Koefisien kontrol untuk Antioksidan GSH (S_7)	43
Tabel 6. Perubahan nilai tanpa kontrol dan dengan kontrol dengan kasus dan bobot yang berbeda.....	43

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Metabolisme Asetaminofen (Katzung et al. 2012).....	4
Gambar 2. Diagram Skematik Metabolisme Asetaminofen (Ben-Shachar et al. 2012).	18
Gambar 3. Diagram skematik mewakili dinamika model matematika (Remien et al. 2012).....	19
Gambar 4. Diagram Jalur untuk Metabolisme APAP (Reddyhoff et al. 2015).....	20
Gambar 5. Bagan Alur Penelitian.....	23
Gambar 6. Diagram Skematik Model Metabolisme Asetaminofen.....	25
Gambar 7. Simulasi numerik untuk kondisi overdosis tanpa kontrol, Konsentrasi APAP di Usus (a), Konsentrasi APAP di organ fungsi hati (b), Konsentrasi PAPS di organ fungsi hati (c), Konsentrasi APAP-S di organ fungsi hati (d), Konsentrasi APAP-G di organ fungsi hati (e), Konsentrasi NAPQI di organ fungsi hati (f), Antioksidan GSH di organ fungsi hati (g), Konsentrasi NAPQI GSH di organ fungsi hati (h), Sel Hidup (i).	50
Gambar 8. Simulasi numerik untuk kondisi overdosis tanpa kontrol dan menggunakan kontrol dengan bobot $w_1 = 60, w_2 = 10, w_3 = 30$. Grafik-grafik ini menunjukkan dinamika: Konsentrasi APAP di Usus (a), Konsentrasi APAP di organ fungsi hati (b), Konsentrasi PAPS di organ fungsi hati (c), Konsentrasi APAP-S di organ fungsi hati (d), Konsentrasi APAP-G di organ fungsi hati (e), Konsentrasi NAPQI di organ fungsi hati (f), Antioksidan GSH di organ fungsi hati (g), Konsentrasi NAPQI GSH di organ fungsi hati (h), Sel Hidup (i).....	53
Gambar 9. Grafik perbandingan fungsi kontrol optimal $u_1^*(t)$ dan $u_2^*(t)$	53
Gambar 10. Simulasi numerik untuk kondisi overdosis tanpa kontrol dan menggunakan kontrol dengan bobot $w_1 = 40, w_2 = 40, w_3 = 30$. Grafik-grafik ini menunjukkan dinamika: Konsentrasi APAP di Usus (a), Konsentrasi APAP di organ fungsi hati (b), Konsentrasi PAPS di organ fungsi hati (c), Konsentrasi APAP-S di organ fungsi hati (d), Konsentrasi APAP-G di organ fungsi hati (e), Konsentrasi NAPQI di organ fungsi hati (f), Antioksidan GSH di organ fungsi hati (g), Konsentrasi NAPQI GSH di organ fungsi hati (h), Sel Hidup (i).....	55
Gambar 11. Grafik perbandingan fungsi kontrol optimal $u_1^*(t)$ dan $u_2^*(t)$	56
Gambar 12. Simulasi numerik untuk kondisi overdosis tanpa kontrol dan menggunakan kontrol dengan bobot $w_1 = 0.4, w_2 = 0.3, w_3 = 0.3$. Grafik-grafik ini menunjukkan dinamika: Konsentrasi APAP di Usus (a), Konsentrasi APAP di organ fungsi hati (b), Konsentrasi PAPS di organ fungsi hati (c), Konsentrasi APAP-S di organ fungsi hati (d), Konsentrasi APAP-G di organ fungsi hati (e), Konsentrasi NAPQI di organ fungsi hati (f), Antioksidan GSH di organ fungsi hati (g), Konsentrasi NAPQI GSH di organ fungsi hati (h), Sel Hidup (i).....	57
Gambar 13. Grafik perbandingan fungsi kontrol optimal $u_1^*(t)$ dan $u_2^*(t)$	58

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Solusi Numerik Titik Kesetimbangan.....	67
Lampiran 2. Solusi Numerik Kestabilan Titik Kesetimbangan.....	68
Lampiran 3. Solusi Numerik Metabolic Control Analysis.....	72
Lampiran 4. Simulasi Numerik Model Metabolisme Asetaminofen Tanpa Kontrol .	76
Lampiran 5. Simulasi Numerik Model Metabolisme Asetaminofen Tanpa Kontrol dan dengan kontrol.....	78

DAFTAR SINGKATAN

Singkatan	Penjelasan
APAP	Asetaminofen
APAP-U	Asetaminofen di Usus
APAP-H	Asetaminofen di Hati
APAP-G	Asetaminofen Glukuronidat
APAP-S	Asetaminofen Sulfat
NAPQI	N-acetyl p-benzoquinone imine
NAPQI-GSH	N-acetyl p-benzoquinone imine Glutation
Antioksidan GSH	Antioksidan Glutation
ATP	Adenosin trifosfat
ALT	Aspartate aminotrans-ferase
INR	International normalized ratio
AST	Aminotrans-ferase
SULT	Sulfotransferase
GST	Glutathione S-transferase
UGT	Uridine 5'-diphospho-glucuronosyltransferase
CYP	Cytochrome
PAP	3'-phosphoadenosine-5'-phosphate
PAPS	3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate
ENZIM	Senyawa kimia berupa protein yang berperan sebagai biokatalisator

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Asetaminofen (APAP) yang sering disebut sebagai parasetamol, merupakan suatu obat yang sering digunakan untuk mengurangi rasa sakit dan demam (Ramachandran & Jaeschke, 2019). Meskipun dinyatakan aman jika digunakan sesuai dengan dosis yang direkomendasikan, namun overdosis asetaminofen dapat mengakibatkan kerusakan hati yang serius. Asetaminofen melibatkan serangkaian proses metabolisme yang terjadi di dalam hati melalui interaksi dengan enzim. Proses metabolisme terdiri dari berbagai lintasan metabolik yang mengubah satu senyawa menjadi senyawa lain melalui beberapa tahapan (Syahrizal et al. 2020). Setiap tahapan dalam lintasan ini dipandu oleh enzim yang bersifat spesifik. Sistem metabolisme tersebut berperan penting dalam menentukan senyawa mana yang berfungsi sebagai nutrisi dan senyawa mana yang bersifat racun bagi tubuh (Wahjuni, 2013). Dalam melihat senyawa mana yang sensitif sebagai nutrisi dan senyawa mana yang bersifat racun bagi tubuh diperlukan metode dalam menganalisis sensitivitasnya.

Model matematika metabolisme asetaminofen menjadi daya tarik dalam beberapa tahun belakangan ini. Reed et al. (2008) mengkaji terkait kinetika Michaelis-Menten pada asetaminofen melalui jalur glukuronidasi, dan jalur sulfasi. Model yang dikonstruksi melibatkan 14 kompartemen. Reed et al. (2008) dalam penelitian tersebut menggunakan 20 sample darah dan urin pada pasien yang setelah mengkonsumsi asetaminofen dengan dosis 60mg/kg dan 90mg/kg. Reith et al. (2009) juga melakukan penelitian mengenai kinetika Michaelis-Menten pada asetaminofen dengan jalur glukuronidasi dan sulfasi. Model matematika yang dikonstruksi yaitu sistem persamaan diferensial dengan empat belas variabel dan penyesuaian dengan data pasien. Peneliti lainnya juga telah mengonstruksi model metabolisme asetaminofen di hati pada tahun 2012, seperti Ben-Shachar et al. (2012) telah membentuk model metabolisme asetaminofen dengan kompartemen usus, plasma, hati, jaringan dan urin berdasarkan data eksperimen. Dalam penelitian tersebut diperoleh prediksi kematian atau pemulihan pasien bergantung kepada ukuran overdosis APAP dan lama waktu pengobatan. Model ini memperlihatkan efek berbagai dosis asetaminofen pada metabolisme di hati.

Remien et al. (2012) juga mengonstruksi model metabolisme asetaminofen dengan mengkaji model kerusakan hati akut akibat asetaminofen. Kemudian diuji pada 53 pasien di Universitas Utah, pada kajian ini peneliti menyajikan metode yang dapat memperkirakan jumlah overdosis, waktu sejak overdosis, dan kemungkinan hidup pasien. Konstruksi model ini dengan melibatkan kompartemen Hepatosit, APAP, glutathion, *International Normalized Ratio* (INR) dan dinamika *aminotrans-ferase* (AST) atau *aspartate aminotrans-ferase* (ALT). Reddyhoff et al. (2015) model matematika asetaminofen yang dikonstruksi lebih sederhana dengan mengkaji skala waktu dari modelnya. Pada model yang dikonstruksi Reddyhoff et

al. (2015) melibatkan 5 kompartemen. Penelitian tersebut disajikan dalam model berbasis sel.

Pada penelitian ini, peneliti tertarik mengkaji lebih lanjut mengenai model yang dibangun oleh Ben-Shachar et al. (2012), dengan memfokuskan jalur metabolit di organ fungsi hati. Model metabolisme asetaminofen dalam kompartemen hati meliputi sitokrom, sulfasi, glukuronidasi, glutathion, produksi metabolit toksik, dan kerusakan hati. Agar dapat mengetahui tingkat sensitivitas enzim terhadap antioksidan glutathion dalam mengurangi efek toksisitas dari asetaminofen, peneliti melakukan analisis sensitivitas menggunakan metode *Metabolic Control Analysis* (MCA). *Metabolic Control Analysis* berguna untuk memahami hubungan antara sifat setimbang dari jaringan reaksi biokimia asetaminofen secara keseluruhan berkaitan dengan sifat-sifat dari reaksi-reaksinya. Hasil analisis kemudian digunakan untuk memaksimalkan produksi antioksidan glutathion agar mengurangi efek toksisitas dari asetaminofen. Sehingga penelitian ini akan dituangkan dalam tesis ini berdasarkan hal di atas, judul pada penelitian ini adalah "Strategi Kontrol Optimal Untuk Mengurangi Pembentukan Metabolit Toksik Asetaminofen"

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah yang dikaji dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana menentukan konsentrasi setimbang metabolit proses metabolisme asetaminofen dan menganalisis kestabilan setimbang tersebut?
2. Bagaimana menganalisis pengaruh enzim dengan tingkat sensitivitas yang tinggi terhadap perubahan konsentrasi antioksidan GSH menggunakan *Metabolic Control Analysis*?
3. Bagaimana teori kontrol diaplikasikan untuk mengurangi efek toksisitas dari asetaminofen?

1.3 Tujuan dan Manfaat Penelitian

Adapun tujuan dari penulisan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Untuk menentukan solusi setimbang model metabolit yang ada dalam proses metabolisme asetaminofen dan menganalisis kestabilan konsentrasi setimbang tersebut.
2. Untuk menganalisis enzim dengan tingkat sensitivitas yang tinggi terhadap perubahan konsentrasi antioksidan GSH menggunakan *Metabolic Control Analysis*.
3. Untuk menentukan bentuk fungsi kontrol yang optimal dalam memaksimalkan konsentrasi antioksidan GSH dan meminimumkan efek toksisitas dari asetaminofen.

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Pengembangan dan pendidikan
Model matematika metabolisme ini dapat menyediakan dasar untuk studi lanjutan dalam bidang matematika dan disiplin ilmu lainnya. Hal ini dapat membuka peluang untuk memperdalam pemahaman mereka tentang model

matematika metabolisme. Penelitian ini juga dapat menjadi salah satu sumber referensi untuk penelitian lanjutan dalam bidang matematika biologi dan biokimia.

2. Penerapan

Model matematika metabolisme membantu secara lebih rinci bagaimana metabolisme asetaminofen dikendalikan, penelitian ini dapat membantu dalam pengembangan terapi yang lebih efektif untuk overdosis atau efek samping yang terkait dengan penggunaan asetaminofen. Ini dapat membantu meningkatkan manfaat terapeutik sambil mengurangi risiko toksisitas.

1.4 Batasan Masalah

Adapun batasan masalah dalam penelitian ini adalah jalur metabolisme yang dikaji fokus pada jalur metabolisme asetaminofen di hati yang melalui tiga jalur utama, yaitu glukuronidasi, sulfasi, dan sitokrom. Karena kajian penelitian ini untuk meminimumkan efek hepatotoksitas.

1.5 Teori

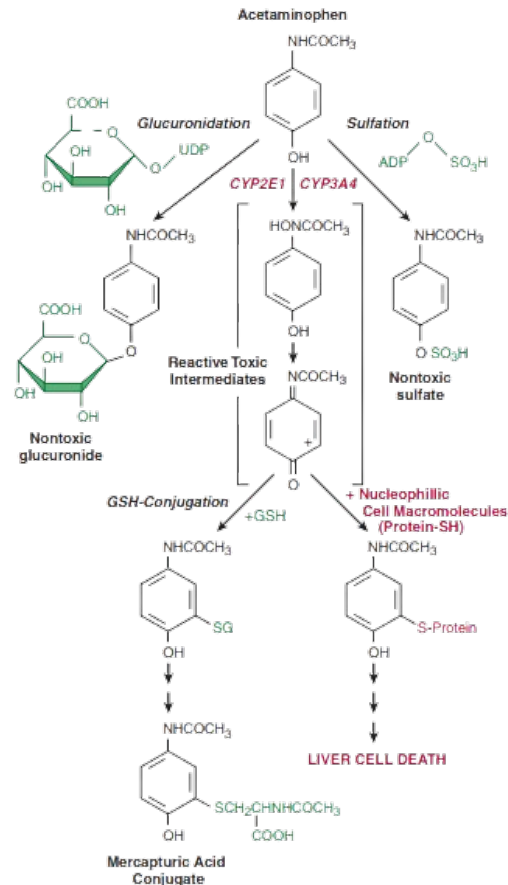
1.5.1 Asetaminofen

Asetaminofen (APAP) adalah suatu zat analgesik dan antipiretik non-opioid yang dipergunakan dalam penanganan demam. Para dokter dapat meresepkannya kepada pasien sebagai solusi tunggal untuk meredakan nyeri pada tingkat ringan hingga sedang, atau menggabungkannya dengan analgesik opioid dalam penanganan nyeri tingkat berat (K. Toussaint et al. 2010).

Asetaminofen juga dikenal sebagai N-asetil para-aminofenol (APAP) atau parasetamol, merupakan salah satu obat analgesik dan antipiretik yang paling umum digunakan secara bebas (Marlina, 2012). Meskipun populer, penggunaan obat ini dapat menyebabkan efek samping seperti mual, muntah, sembelit, anemia, ruam kulit, dan bahkan gagal hati akut. Di sebagian besar negara, asetaminofen merupakan obat yang paling sering menyebabkan gagal hati akut. PCC (*Poisson Control Center*) di Australia menerima 13.322 panggilan terkait asetaminofen pada tahun 2015 (Cairns et al. 2019). Amerika Serikat mencatat bahwa pemberian asetaminofen menjadi penyebab utama terjadinya gagal hati akut, yang mengakibatkan 56.000 pasien mendatangi Unit Gawat Darurat, 2.600 pasien menjalani rawat inap, dan sekitar 500 kematian setiap tahunnya (Ben-Shachar et al. 2012). Hal serupa terjadi di Inggris 82.000 hingga 90.000 pasien datang ke rumah sakit karena overdosis asetaminofen setiap tahunnya dan terdapat 150-250 kematian (Bateman et al. 2014).

Asetaminofen mengalami proses metabolisme oleh enzim di hati. Jika jalur enzim UGT dan SULT mencapai tingkat kejenuhan, akan terjadi peningkatan konsentrasi NAPQI melalui jalur sitokrom oleh enzim CYP (Wilmana & Gan, 2008). NAPQI kemudian akan segera dibersihkan melalui konjugasi dengan GST dan antioksidan, menghasilkan asam merkapturat yang selanjutnya diekskresikan melalui urin (Craig et al. 2012). Namun, pada dosis asetaminofen yang berlebihan,

jumlah GST dalam sel hati bisa habis sehingga NAPQI tidak dapat diikat oleh antioksidan GSH dan mengakibatkan peningkatan konsentrasi NAPQI yang tinggi berikatan dengan sel hidup di organ fungsi hati, dan akhirnya menyebabkan kerusakan hati (Gilman, 2006).



Gambar 1. Metabolisme Asetaminofen (Katzung et al. 2012).

Hepatotoksisitas minim atau tidak ada selama terdapat pasokan yang memadai dari glutation hati (GSH) untuk konjugasi. Namun, seiring berjalannya waktu, deplesi GSH hati melebihi tingkat regenerasinya, menyebabkan akumulasi metabolit yang reaktif dan beracun (Katzung et al. 2012). Hepatotoksisitas ditinjau dari peningkatan produksi NAPQI, ketika glutation habis sekitar 70% (Hinson et al. 2011)

1.5.2 Sistem Metabolisme

Metabolisme merujuk pada serangkaian reaksi biokimia yang bertujuan untuk mendukung kelangsungan hidup suatu organisme. Proses ini memungkinkan organisme untuk tumbuh, berkembang biak, mempertahankan struktur, dan

merespons lingkungan sekitarnya. Metabolisme mengacu pada semua reaksi kimia yang terjadi di dalam suatu organisme, seperti pencernaan, pergerakan zat didalam sel dan antarsel yang berbeda.

Reaksi kimia terjadi satu demi satu didalam sel, dan produk dari satu reaksi berfungsi sebagai substrat untuk reaksi berikutnya. Rangkaian reaksi yang saling terkait ini disebut metabolisme perantara dan setiap reaksi dikatalisis oleh enzim. Secara umum metabolisme melibatkan dua jalur reaksi kimia organik yaitu katabolisme dan anabolisme.

Metabolisme memiliki tiga tujuan utama, antara lain mengubah makanan menjadi energi untuk menjalankan proses seluler, mengubah makanan menjadi bahan mentah untuk membentuk makromolekul, dan membuang sisa metabolisme (Campbell & Reece, 2008). Proses metabolisme terdiri atas berbagai jalur metabolisme yang mengubah suatu senyawa menjadi senyawa lain melalui beberapa langkah. Setiap langkah dalam jalur ini dikendalikan oleh enzim tertentu. Enzim memainkan peran penting dalam metabolisme karena membantu organisme melakukan reaksi yang diperlukan, mempercepat laju reaksi metabolisme, dan mengatur energi yang dihasilkan. Reaksi kimia dalam metabolisme berfungsi sebagai respon terhadap perubahan lingkungan seluler dan sinyal dari sel lain.

Semua proses metabolisme, reaksi kimia melibatkan substrat yang bereaksi dengan enzim sebagai katalis, menghasilkan senyawa antara yang menjadi substrat untuk reaksi selanjutnya. Kumpulan reaksi kimia pada tahap tertentu disebut metabolom, dan merupakan fokus bidang biologi yang dikenal sebagai metabolomik. Laju metabolisme basal suatu organisme mencerminkan jumlah energi yang digunakan dalam semua reaksi kimia yang terjadi. Sistem metabolisme suatu organisme berperan penting dalam menentukan senyawa mana yang berfungsi sebagai nutrisi dan senyawa mana yang bersifat toksik bagi tubuh.

1.5.3 Kinetika Michaelis-Menten

Kinetika Michaelis-Menten adalah model kinetika enzim yang sangat terkenal. Model ini mengambil namanya dari dua orang ahli biokimia Jerman Leonor Michaelis dan fisikawan Kanada Maud Menten. Model ini dinyatakan dalam bentuk persamaan yang menggambarkan laju reaksi enzimatik dengan menghubungkan laju reaksinya. Persamaan kinetik ini ditulis sebagai:

$$v = \frac{dP}{dt} = \frac{V_{max}S}{K_m + S} \quad (1.1)$$

dengan P menyatakan kondisi produk, S merupakan substrat, K_m merupakan konstanta Michaelis (konsentrasi substrat), dan V_{max} merupakan laju maksimum (Ingalls, 2012). Sebagian besar reaksi yang dikatalisis enzim melibatkan lebih dari satu substrat. Untuk menggambarkan katalisis enzim reaksi-reaksi ini, harus memperluas deskripsi tentang kinetika Michaelis-Menten. Katalisis reaksi dua substrat ireversibel, persamaan kinetik ini ditulis sebagai:

$$v = \frac{dP}{dt} = \frac{V_{max}SR}{K_{SR} + K_{mS}S + K_{mR}R + SR} \quad (1.2)$$

Dengan S dan R merupakan substrat, K_{SR} merupakan konstanta Michaelis dari dua substrat, K_{mS} merupakan konstanta Michaelis substrat S , dan K_{mR} merupakan konstanta Michaelis substrat R . Dalam menghambat kompetitif katalisis enzim terdapat inhibitor dari substrat yang mengikat situs aktif enzim. Enzim yang terikat inhibitor tidak tersedia untuk mengkatalisis reaksi. Hal ini dapat ditulis persamaan kinetik sebagai :

$$v = \frac{dP}{dt} = \frac{V_{max}S}{K_m + S \left(1 + \frac{S}{K_i}\right)} \quad (1.3)$$

Hukum laju ini diilustrasikan untuk berbagai konsentrasi inhibitor. Pada penghambatan kompetitif, laju reaksi maksimum (V_{max}) tidak terpengaruh. Ketika konsentrasi substrat jauh lebih tinggi daripada inhibitor, efek penghambatan menjadi sangat kecil. Namun, persaingan antara substrat dan inhibitor untuk berikatan dengan enzim memengaruhi jumlah substrat yang dibutuhkan untuk mencapai laju reaksi tertentu. Konstanta Michaelis pada reaksi yang dihambat dapat meningkat seiring dengan meningkatnya konsentrasi inhibitor.

1.5.4 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial adalah kumpulan persamaan diferensial yang saling mempengaruhi satu sama lain. Bentuk umum dari sistem persamaan diferensial dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \end{aligned} \quad (1.4)$$

atau

$$\dot{x}(t) = f(x, t), \quad (1.5)$$

dengan $\dot{x}(t) = \left(\frac{dx_1}{dt}, \frac{dx_2}{dt}, \dots, \frac{dx_n}{dt}\right)$ dan $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$ merupakan semua fungsi yang turunan parsial pertamanya kontinu di \mathbb{R}^n serta $x = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$ variabel tak bebas dan t variabel bebas. Jika pada Persamaan (1.5) variabel bebas t dinyatakan secara eksplisit, maka Persamaan (1.5) disebut sebagai Persamaan *non-autonomous*. Jika variabel bebas t dinyatakan secara implisit, maka Persamaan (1.5) menjadi Persamaan *autonomous* yang berbentuk

$$\dot{x}(t) = f(x). \quad (1.6)$$

Sistem *autonomous* terbagi menjadi sistem *autonomous* linear dan sistem *autonomous* tak linear (Boyce, 2004). Sistem (1.5) disebut sebagai sistem persamaan diferensial linear, jika untuk setiap fungsi f_i , dengan $i = 1, 2, \dots, n$ adalah fungsi linear terhadap x_1, x_2, \dots, x_n . Secara umum, sistem dari n persamaan diferensial linear orde satu dapat ditulis dalam bentuk (Ross, 2004),

$$\begin{aligned}
 \dot{x}_1(t) &= a_{11}(t)x_1(t) + a_{12}(t)x_2(t) + \cdots + a_{1n}(t)x_n(t) + f_1(t), \\
 \dot{x}_2(t) &= a_{21}(t)x_1(t) + a_{22}(t)x_2(t) + \cdots + a_{2n}(t)x_n(t) + f_2(t), \\
 &\vdots \\
 \dot{x}_n(t) &= a_{n1}(t)x_1(t) + a_{n2}(t)x_2(t) + \cdots + a_{nn}(t)x_n(t) + f_n(t).
 \end{aligned}
 \tag{1.7}$$

Sistem (1.7) dapat dituliskan ke dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11}(t) & a_{12}(t) & \cdots & a_{1n}(t) \\ a_{21}(t) & a_{22}(t) & \cdots & a_{2n}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1}(t) & a_{n2}(t) & \cdots & a_{nn}(t) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} f_1(t) \\ f_2(t) \\ \vdots \\ f_n(t) \end{bmatrix}.
 \tag{1.8}$$

Persamaan (1.8) dapat dituliskan menjadi:

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = A(t)\mathbf{x}(t) + \mathbf{f}(t).
 \tag{1.9}$$

Jika fungsi $\mathbf{f}(t) = \mathbf{0}$, maka Persamaan (1.9) tersebut dapat dikatakan sistem persamaan diferensial linear homogen yang dapat dituliskan menjadi

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = A(t)\mathbf{x}(t).
 \tag{1.10}$$

Jika koefisien sistem merupakan konstanta, maka Persamaan (1.10) dapat dituliskan menjadi

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix},
 \tag{1.11}$$

atau

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = A\mathbf{x}(t).$$

Persamaan (1.5) disebut sebagai sistem persamaan diferensial tak linear terhadap x_1, x_2, \dots, x_n , apabila terdapat f_i yang bukan merupakan fungsi linear (Boyce, 2004). Sistem *autonomous* yang memuat persamaan-persamaan diferensial tak linear orde satu dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\
 \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\
 &\vdots \\
 \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n).
 \end{aligned}
 \tag{1.12}$$

1.5.5 Titik kesetimbangan

Titik kesetimbangan adalah kondisi tetap yang tidak mengalami perubahan seiring berjalannya waktu. Sistem persamaan diferensial orde satu dan $x(t, x_0)$ adalah solusi pada saat t dengan kondisi awal $x(0) = x_0$.

Definisi 1.1 (Meiss, 2007)

Titik $\bar{\mathbf{x}} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \in \mathbb{R}^n$ disebut titik kesetimbangan dari Persamaan (1.6) jika $\mathbf{f}(\bar{\mathbf{x}}) = \mathbf{0}$.

Contoh 1.1

Diberikan sistem persamaan diferensial berikut ini

$$\begin{aligned} \text{a. } \dot{x} &= -3x, \\ \dot{y} &= 3x - 2y. \end{aligned} \tag{1.13}$$

Titik kesetimbangan dari sistem Persamaan diferensial linear tersebut adalah $(0,0)$.

1.5.6 Kestabilan Titik kesetimbangan

Konsep kestabilan titik kesetimbangan telah lama dikenal sebagai gambaran perilaku sistem di sekitar titik tersebut. Kestabilan ini memberikan informasi untuk menjelaskan karakteristik sistem. Jika perubahan kecil pada sistem dapat menghasilkan perubahan signifikan dalam perilaku solusi pada masa mendatang, maka sistem tidak stabil. Sebaliknya, jika perubahan kecil pada sistem hanya menyebabkan perubahan kecil dalam perilaku solusi pada masa mendatang, maka sistem stabil.

Misalkan \mathbf{V}_0 adalah vektor tak nol yang memenuhi $A\mathbf{V}_0 = \lambda\mathbf{V}_0$, dengan $\lambda \in \mathbb{R}$ membentuk fungsi:

$$\mathbf{x}(t) = e^{\lambda t}\mathbf{V}_0. \tag{1.15}$$

Persamaan (1.15) merupakan solusi dari Persamaan (1.11). Hal ini dapat dilihat sebagai berikut:

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \lambda e^{\lambda t}\mathbf{V}_0 = e^{\lambda t}(\lambda\mathbf{V}_0) = e^{\lambda t}(A\mathbf{V}_0) = A(e^{\lambda t}\mathbf{V}_0) = A\mathbf{x}(t), \tag{1.16}$$

Skalar λ adalah nilai eigen dari A dan vektor \mathbf{V}_0 adalah vektor eigen yang bersesuaian dengan λ . Ini akan ditegaskan dalam Definisi 2.2.

Definisi 1.2

Misalkan A adalah matriks ukuran $n \times n$. Vektor tak nol \mathbf{V}_0 di \mathbb{R}^n disebut vektor eigen dari A jika $A\mathbf{V}_0$ merupakan kelipatan skalar dari \mathbf{V}_0 , atau dapat dituliskan sebagai:

$$A\mathbf{V}_0 = \lambda\mathbf{V}_0. \tag{1.17}$$

Skalar λ disebut nilai eigen dari A , dan \mathbf{V}_0 dikatakan sebagai vektor eigen yang bersesuaian dengan λ .

Teorema 1.1

Jika A merupakan matriks berukuran $n \times n$, maka λ merupakan nilai eigen dari A jika dan hanya jika memenuhi Persamaan berikut:

$$\det(\lambda I - A) = 0.$$

Persamaan tersebut dikatakan sebagai Persamaan karakteristik dari A . (Anton & Dorres, 2014)

Dari Teorema 1.1, Persamaan $\det(\lambda I - A) = 0$ dapat ditulis dalam bentuk polinomial berikut:

$$\lambda^n + p_1\lambda^{n-1} + \dots + p_{n-1}\lambda + p_n = 0, \tag{1.18}$$

dengan $p_i, i = 1, 2, \dots, n$ adalah bilangan real (Murray, 2001).

Solusi dari Persamaan (1.11) yang telah diuraikan sebelumnya, untuk $t > 0$, konvergensi $\mathbf{x}(t)$ ditentukan oleh nilai λ . $\mathbf{x}(t)$ akan menuju konvergensi pada suatu nilai tertentu ketika nilai λ memiliki bagian real yang negatif. Dengan dasar ini,

stabilitas sistem akan bergantung pada nilai λ dan akan dijelaskan lebih lanjut dalam Teorema 1.2.

Teorema 1.2

Diberikan persamaan differensial $\dot{x} = Ax$ dengan matriks A berukuran $n \times n$ dan mempunyai nilai karakteristik yang berbeda $\lambda_1, \dots, \lambda_k (k \leq n)$.

- (i) Titik kesetimbangan $\bar{x} = \mathbf{0}$ stabil asimtotik jika dan hanya jika $\text{Re}(\lambda_i) < 0$ untuk semua $i = 1, 2, \dots, k$.
- (ii) Titik kesetimbangan $\bar{x} = \mathbf{0}$ stabil jika dan hanya jika $\text{Re}(\lambda_i) \leq 0$ untuk semua $i = 1, 2, \dots, k$ dan untuk semua λ_i dengan $\text{Re}(\lambda_i) = 0$ multisiplisitas aljabar sama dengan multisiplisitas geometrinya.
- (iii) Titik kesetimbangan $\bar{x} = \mathbf{0}$ tidak stabil jika dan hanya bila $\text{Re}(\lambda_i) > 0$ untuk beberapa $i = 1, \dots, k$ atau ada λ_i dengan $\text{Re}(\lambda_i) = 0$ dan multisiplisitas aljabar lebih besar dari multiplisitas geometrinya (Subiono, 2013).

Contoh 1.2

Tinjau kembali sistem Persamaan (1.13) yang memiliki titik kesetimbangan (0,0). Sistem tersebut dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -3 & 0 \\ 3 & -2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}. \quad (1.19)$$

Misal $A = \begin{bmatrix} -3 & 0 \\ 3 & -2 \end{bmatrix}$.

Berdasarkan Teorema 1.2, diperoleh Persamaan karakteristik dari Matriks A, yaitu:

$$\begin{vmatrix} -3 - \lambda & 0 \\ 3 & -2 - \lambda \end{vmatrix} = 0, \quad (1.20)$$

atau

$$\lambda^2 + 5\lambda + 6 = 0. \quad (1.21)$$

Jadi, diperoleh nilai eigennya, yaitu $\lambda_1 = -2$ dan $\lambda_2 = -3$. Karena $\text{Re}(\lambda_1)$ dan $\text{Re}(\lambda_2)$ bernilai negatif, maka menurut Teorema 2.2, titik kesetimbangan dari sistem tersebut stabil asimtotik.

Selanjutnya akan diuraikan membahas kestabilan titik kesetimbangan pada sistem persamaan diferensial yang bersifat *nonlinear*. Sistem yang diberikan pada Persamaan (1.13) memiliki titik kesetimbangan \bar{x} . Perilaku solusi Persamaan (1.13) di dekat titik kesetimbangan tersebut dapat dianalisis dengan menggunakan metode linearisasi. Linearisasi merupakan suatu proses pendekatan Persamaan diferensial *nonlinear* dengan Persamaan diferensial linear di sekitar solusi titik kesetimbangannya. Perkiraan linear dari sistem Persamaan tersebut diperoleh melalui ekspansi Taylor di sekitar titik kesetimbangan \bar{x} , yaitu:

$$\begin{aligned} f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) &= f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) \\ &+ \dots + \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + \varphi_{f_1}, \end{aligned} \quad (1.22)$$

$$f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) = f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1)$$

$$\begin{aligned}
& + \dots + \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + \varphi_{f_2}, \\
& \quad \quad \quad \vdots \\
f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) &= f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) \\
& + \dots + \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + \varphi_{f_n},
\end{aligned}$$

dengan φ_{f_i} merupakan suku-suku tak linear dari (1.22) yang didefinisikan sebagai berikut untuk $\mu_i = x_i - \bar{x}_i$:

$$\begin{aligned}
\varphi_{f_i}(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n) &= \frac{\mu_i^2}{2!} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_i^2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\mu_{i+1}^2}{2!} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_{i+1}^2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\
& + \dots + \frac{\mu_n^2}{2!} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_n^2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\
& + \frac{\mu_i \mu_{i+1}}{2!} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_i \partial x_{i+1}}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \dots .
\end{aligned} \tag{1.23}$$

Karena diasumsikan x_i cukup dekat dengan \bar{x}_i , maka nilai $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$ sangat kecil. Hal ini menyebabkan φ_{f_i} yang memuat μ_i^2, μ_i^3, \dots untuk setiap $i = 1, 2, \dots, n$ juga kecil dan dapat diabaikan. Karena $(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ merupakan titik kesetimbangan, maka $f_i(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) = 0$, untuk setiap $i = 1, 2, \dots, n$. Jika dimisalkan

$$\dot{\mu}_i = \frac{d\mu_i}{dt} = \frac{d(x_i - \bar{x}_i)}{dt}, \tag{1.24}$$

maka Persamaan (1.22) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \frac{d\mu_1}{dt} \\ \frac{d\mu_2}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\mu_n}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \vdots \\ \mu_n \end{bmatrix}.$$

Matriks

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix},$$

disebut matriks Jacobian pada titik kesetimbangan \bar{x} . Jika $\det(J) \neq 0$, maka kestabilan titik kesetimbangan sistem tak linear pada Persamaan (1.12) dapat dilihat dari sistem linear berikut:

$$\dot{\mu} = J\mu. \tag{1.25}$$

J disebut matriks Jacobian dari f pada $(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$, (Nayfeh, 1995). Sistem (1.25)

kemudian disebut sebagai hasil linearisasi sistem (1.12) di sekitar titik kesetimbangan \bar{x} .

Teorema 1.3

Diberikan matriks J sebagai matriks Jacobian pada titik kesetimbangan \bar{x} dari $\dot{\mu} = J\mu$. dengan $\det(J) \neq 0$.

- Jika bagian real nilai eigen dari matriks J semuanya negatif, maka titik kesetimbangan \bar{x} dari sistem non linear (1.12) stabil asimtotik lokal.
- Jika terdapat paling sedikit satu nilai eigen dari matriks J yang bagian realnya bernilai positif, maka titik kesetimbangan \bar{x} dari sistem nonlinear (1.12) tidak stabil (Olsder & Woude, 2003).

1.5.7 Matriks Stoikiometri

Matriks Stoikiometri (N) merupakan suatu matriks yang menyajikan informasi tentang semua transformasi metabolik, termasuk di dalamnya rekonstruksi metabolik untuk mikroorganisme. Matriks ini dibentuk dari koefisien stoikiometri setiap reaksi metabolisme. Dalam matriks Stoikiometri, jumlah baris mencerminkan banyaknya substrat yang terlibat, sementara jumlah kolom mencerminkan banyaknya reaksi kimia (Trinh et al. 2009).

Contoh 1.3:

Misal diberikan metabolit S_1, S_2, S_3, S_4, S_5 yang dapat diubah dengan mengikuti reaksi kesetimbangan berikut:



Sistem reaksi pada Persamaan (1.26) dapat dituliskan dalam matriks stoikiometri sebagai berikut:

$$N = \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 1 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & -1 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & -1 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix}. \tag{1.27}$$

Berdasarkan matriks N tersebut, dapat ditunjukkan bahwa jumlah kolom 4 yang berarti banyaknya reaksi kimia, dan lima baris yang berarti banyaknya substrat terlibat.

Matriks stoikiometri memiliki peran penting dalam perhitungan fluks produksi dan degradasi untuk setiap metabolit yang terlibat dalam proses metabolisme.

$$\frac{dS}{dt} = Nv, \tag{1.28}$$

dimana $S = (S_1, S_2, \dots, S_m)^T$ adalah vektor kolom berdimensi m dari konsentrasi metabolit, N adalah matriks Stoikiometri $m \times n$, $v = (v_1, v_2, \dots, v_n)^T$ adalah vektor kolom berdimensi n dari laju reaksi (Palsson, 2006).

1.5.8 Rank dan Nulitas Matriks

Dimensi ruang baris, ruang kolom dan ruang *null* dari suatu matriks merupakan hal penting dan mempunyai notasi dan terminologi

Definisi 1.3

Dimensi ruang baris dan ruang kolom dari matriks A disebut **rank** dari A dan dilambangkan dengan $\text{rank}(A)$. Sebaliknya dimensi dari ruang *null* dari matriks A disebut **nulitas** dari A dan dilambangkan dengan nulitas (A) (Anton & Rorres, 2014)

Contoh 1.4

Misalkan suatu matriks:

$$A = \begin{bmatrix} 2 & 2 & -1 & 0 & 1 \\ -1 & -1 & 2 & -3 & 1 \\ 1 & 1 & -2 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}. \quad (1.29)$$

Bentuk eselon baris tereduksi dari matriks A adalah

$$A' = \begin{bmatrix} \mathbf{1} & 1 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 & 1 \\ 0 & 0 & 0 & \mathbf{1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix}. \quad (1.30)$$

Matriks tersebut memiliki 3 satu utama yang bermakna ruang baris dan kolomnya berdimensi tiga serta $\text{rank}(A) = 3$. Untuk mencari nulitas dari A , harus dicari terlebih dahulu ruang solusi dari sistem Persamaan linear $Ax = \mathbf{0}$. Sistem ini dapat diselesaikan dengan mereduksi matriks yang diperluas ke bentuk eselon baris tereduksi seperti yang ditunjukkan oleh matriks A' dan menambahkan kolom yang berisi 0 pada kolom terakhir untuk memperoleh sistem:

$$\begin{aligned} x_1 + x_2 + x_5 &= 0, \\ x_3 + x_5 &= 0, \\ x_4 &= 0. \end{aligned} \quad (1.31)$$

Dengan demikian, dapat diperoleh solusi umumnya, yaitu:

$$\begin{aligned} x_1 &= s + t, \\ x_2 &= s, \\ x_3 &= t, \\ x_4 &= 0, \\ x_5 &= t, \end{aligned} \quad (1.32)$$

atau dalam bentuk vektor kolom menjadi

$$\begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ x_3 \\ x_4 \\ x_5 \end{bmatrix} = s \begin{bmatrix} 1 \\ 1 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} + t \begin{bmatrix} 1 \\ 0 \\ 1 \\ 0 \\ 1 \end{bmatrix}.$$

Terdapat 2 vektor yang memiliki basis dari ruang solusi, sehingga nulitas (A) = 2. Misalnya matriks A berukuran $m \times n$. *Rank* dari A sama dengan banyaknya baris yang bukan nol pada matriks A yang direduksi, sehingga dapat dikatakan $\text{rank}(A) \leq \min\{m, n\}$ dimana $\min\{m, n\}$ adalah minimum dari m dan n .

Teorema 1.4 (Anton dan Rorres, 2014)

Jika A adalah matriks dengan n kolom, maka $\text{rank}(A) + \text{nulitas}(A) = n$.

Contoh 1.5 (Anton dan Rorres, 2014):

Matriks A pada contoh 1.4

$$A = \begin{bmatrix} 2 & 2 & -1 & 0 & 1 \\ -1 & -1 & 2 & -3 & 1 \\ 1 & 1 & -2 & 0 & -1 \\ 0 & 0 & 1 & 1 & 1 \end{bmatrix}$$

Matriks A memiliki 5 kolom, sehingga $\text{rank}(A) + \text{nulitas}(A) = 5$. Hal ini bersesuaian dengan contoh 1.5, dimana telah ditunjukkan bahwa $\text{rank}(A) = 3$ dan $\text{nulitas}(A) = 2$.

1.5.9 Metabolic Control Analysis

Metabolic Control Analysis (MCA) pertama kali diperkenalkan pada tahun 1984. Menurut Hofmeyr et al. (2001), *Metabolic Control Analysis* (MCA) adalah kerangka kerja kuantitatif dan kualitatif yang kuat untuk mempelajari hubungan antara properti keadaan tunak dari jaringan reaksi biokimia dan properti reaksi individual. Ini menyelidiki sensitivitas properti keadaan tunak dari jaringan terhadap perubahan parameter kecil. MCA adalah alat yang berguna untuk analisis teoritis dan eksperimental kontrol serta regulasi dalam sistem seluler.

Jaringan metabolik adalah sistem kompleks yang terdiri atas berbagai reaksi biokimia yang terjadi dalam sel atau organisme. Reaksi-reaksi ini terlibat dalam proses-proses seperti metabolisme energi, sintesis molekul, dan pemecahan molekul. Jaringan metabolik sangat diatur untuk memastikan bahwa reaksi-reaksi ini terjadi dengan efisien dan sesuai dengan kebutuhan sel atau organisme.

Metabolic Control Analysis (MCA) adalah pendekatan yang digunakan untuk memahami bagaimana jaringan metabolik diatur dan berfungsi. MCA mempelajari bagaimana perubahan kecil dalam parameter-parameter seperti laju reaksi atau konsentrasi substrat dapat mempengaruhi properti keadaan tunak jaringan, seperti laju produksi atau konsumsi metabolit tertentu. MCA adalah alat yang untuk melihat kontrol dan regulasi dalam jaringan metabolik dan sistem seluler secara umum (Kasbawati et al. 2015). Ini dapat digunakan untuk merancang strategi untuk mengoptimalkan produksi metabolit atau memahami penyakit yang terkait dengan gangguan dalam jaringan metabolik.

MCA memungkinkan untuk mengidentifikasi reaksi-reaksi yang memiliki pengaruh besar terhadap properti jaringan secara keseluruhan. Dengan memahami sensitivitas jaringan terhadap perubahan parameter, dapat mengidentifikasi titik kontrol kunci dalam jaringan metabolik. Ini dapat membantu dalam merancang strategi untuk mengoptimalkan produksi metabolit yang diinginkan atau mengintervensi dalam jalur metabolik yang terganggu.

Selain itu, MCA juga dapat digunakan untuk mempelajari regulasi dalam jaringan metabolik. Ini melibatkan memahami bagaimana sinyal-sinyal internal dan eksternal mempengaruhi aktivitas reaksi dan mengatur aliran metabolit dalam

jaringan. Dengan memodelkan dan menganalisis jaringan metabolik, dapat mengidentifikasi mekanisme regulasi yang penting dan memahami bagaimana jaringan metabolik beradaptasi dengan perubahan lingkungan.

Pada Persamaan (1.28), Akan diterapkan eliminasi Gauss pada matriks N sehingga diperoleh bentuk eselon barisnya agar menentukan baris-baris dari N yang tidak nol. Jika semua baris pada N bebas linear dan tidak nol, maka $r = m$ dimana r adalah rank dari N dan m adalah jumlah baris pada N . Jika $r < m$, maka ada sebanyak $m - r$ matriks yang bergantung linear diantara Persamaan diferensial tersebut. Dalam keadaan *steady state*, Persamaan (1.32) akan sama dengan nol, sehingga diperoleh

$$\frac{dS}{dt} = Nv(S, p) = \mathbf{0}. \quad (1.33)$$

Kondisi yang bersamaan terdapat ketergantungan antara kolom-kolom dari N yang dituliskan

$$NK = \mathbf{0}, \quad (1.34)$$

dengan K merupakan matriks kernel dari N yang masing-masing dari kolomnya merupakan vektor kolom dari basis ruang solusi Persamaan (1.34). Masing-masing kolom yang saling bergantung pada N merepresentasikan fluks bebas, dapat dituliskan:

$$J = KJ_i, \quad (1.35)$$

dengan J merupakan vektor kolom berdimensi n dari semua fluks pada kondisi *steady state* dan J_i adalah vektor kolom berdimensi $n - r$ dari fluks bebas. Jadi, K memiliki dimensi $n \times (n - r)$ (Hofmeyr et al. 2001).

1. Koefisien Elastisitas

Koefisien elastisitas adalah sensitivitas laju reaksi terhadap perubahan konsentrasi atau parameter. Hal ini mengukur efek secara langsung terhadap kecepatan reaksi, sementara jaringan lainnya tetap tidak berubah. Sensitivitas laju v_k dari suatu reaksi terhadap perubahan konsentrasi S_i dari suatu metabolit dihitung dengan koefisien elastisitas, yaitu:

$$\varepsilon_i^k = \frac{S_i}{v_k} \frac{\partial v_k}{\partial S_i}. \quad (1.36)$$

Contoh 1.6

Misal diberikan persamaan pada model kinetika Michaelis Menten, sebagai berikut:

$$V = \frac{V_{max}S}{S + K_m}, \quad (1.37)$$

dengan V bergantung pada konsentrasi S , jika diberikan sensitivitas dengan elastisitas maka Persamaan (1.34) diperoleh:

$$\varepsilon_S^V = \frac{S}{V} \frac{\partial V}{\partial S},$$

$$\varepsilon_S^V = \frac{S}{\frac{V_{max}S}{S + K_m}} \frac{\partial}{\partial S} \left(\frac{V_{max}S}{S + K_m} \right) = \frac{S}{\frac{V_{max}S}{S + K_m}} \left(\frac{V_{max}(S + K_m) - V_{max}S}{(S + K_m)^2} \right),$$

$$\varepsilon_S^V = \frac{S}{S + K_m}.$$

2. Koefisien Kontrol

Koefisien kontrol ialah salah satu parameter dalam analisis pengendalian metabolisme yang mengukur tingkat sensitivitas dari laju reaksi pada kondisi keseimbangan, baik terhadap substrat ataupun laju reaksinya. Pada kondisi keseimbangan, laju reaksi disebut fluks. Koefisien kontrol mengindikasikan seberapa besar pengaruh dari reaksi v_k terhadap fluks keseimbangan J atau terhadap konsentrasi keseimbangan S_i . Gangguan kecil pada laju reaksi individual ($v_k \rightarrow v_k + \Delta v_k$) dapat menyebabkan perubahan pada laju reaksi keseimbangan, Pada reaksi lain maupun reaksi itu sendiri. Perubahan fluks saat keseimbangan dicatat sebagai $J \rightarrow J + \Delta J$, dimana $J = v(S(p), p)$, sementara perubahan konsentrasi substrat saat keseimbangan diungkapkan sebagai $S \rightarrow S + \Delta S$, dimana $S = S(p)$. Kedua perubahan ini disebut sebagai koefisien kontrol.

Definisi koefisien kontrol fluks untuk laju reaksi v_k terhadap fluks J_j yaitu :

$$C_k^j = \frac{v_k}{J_j} \frac{\partial J_j}{\partial v_k}, \quad (1.38)$$

sedangkan koefisien kontrol konsentrasi S_i terhadap v_k dituliskan

$$C_k^i = \frac{v_k}{S_i} \frac{\partial S_i}{\partial v_k}. \quad (1.39)$$

1.5.10 Kontrol Optimal

Kontrol optimal menyatakan kondisi optimal yang mengatur konsentrasi dari keadaan awal sampai keadaan akhir yang umumnya disertai dengan kendala. Kontrol dengan keadaan dan waktu yang sama dapat ditentukan nilai minimum atau maksimumnya berdasarkan *performance index* (ukuran kuantitas dari performa suatu sistem. Sistem kontrol yang baik adalah sistem kontrol yang mempunyai daya tanggap yang cepat dan stabil, tetapi tidak memerlukan energi yang berlebihan. Sistem kontrol demikian dapat dicapai melalui pengaturan indeks performansi yang tepat. Masalah kontrol optimal adalah masalah pencarian fungsi kontrol $u(t)$ yang membawa sistem dari state awal $x(t_0)$ pada waktu t_0 ke state akhir $x(t_f)$ pada waktu akhir t_f , sedemikian sehingga memberikan nilai maksimum atau minimum. Dengan demikian sistem kontrol yang dirancang berdasarkan optimasi indeks performansi disebut sistem kontrol optimal (Sulfayanti et al. 2014). Indeks Performansi diformulasikan sebagai berikut:

$$x(t) = x(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (1.40)$$

dengan kendala

$$\dot{x} = g(t, x(t), u(t)), x(t_0) = x_0. \quad (1.41)$$

Kontrol $u^*(t)$ merupakan kontrol optimal, jika disubstitusikan ke dalam Persamaan (1.38) akan memperoleh keadaan yang optimal $x^*(t)$ dan pada saat yang sama juga dapat mengoptimalkan indeks performansi pada Persamaan

(1.37). Masalah kontrol yang paling dasar adalah mencari fungsi kontrol $u(t)$ dan solusi sistem yang bersesuaian Persamaan (1.40) sehingga fungsi tujuan berikut dapat tercapai, yaitu:

$$\max_u \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (1.42)$$

dengan kendala pada Persamaan (1.41).

Teknik utama untuk masalah kontrol optimal adalah menyelesaikan serangkaian syarat perlu yang harus dipenuhi oleh kontrol yang optimal dan *state* yang terkait. Syarat perlu yang diperoleh dikembangkan oleh Pontryagin dan rekan kerjanya di Moskow pada tahun 1950-an. Pontryagin memperkenalkan gagasan fungsi adjoint untuk menambahkan persamaan diferensial ke fungsi objektif. Fungsi adjoint mempunyai tujuan yang sama dengan pengganda Lagrange dalam kalkulus multivariabel yang menambahkan kendala pada fungsi beberapa variabel yang akan dimaksimumkan atau diminimumkan. Misalkan fungsi tujuan dalam Persamaan (1.42) dituliskan sebagai berikut:

$$J(u) = \int_{t_0}^{t_f} f(t, x(t), u(t)) dt, \quad (1.43)$$

dengan x merupakan variabel *state*. Diasumsikan bahwa kontrol optimal dari masalah optimal Persamaan (1.42), yaitu u^* dengan x^* adalah variabel *state* optimal yang memenuhi Persamaan (1.41). Fungsi J merupakan fungsi tujuan dan kontrol $u(t) \in U$, dengan U merupakan elemen dari semua fungsi kontrol $u(t)$. Fungsi $u(t)$, $f(t, x, u)$ dan $g(t, x, u)$ merupakan fungsi terhadap waktu yang terdefinisi pada interval $[t_0, t_f]$. Pemilihan fungsi f bergantung pada penekanan dari sistem yang akan dioptimalkan. Tujuan pengontrolan adalah untuk mengoptimalkan fungsi objektif Persamaan (1.43) mencapai nilai yang optimal (Lenhart & Workman, 2007).

Masalah dengan kontrol optimal diselesaikan dengan memodelkan masalah ke dalam program matematis dan kemudian memecahkannya dengan metode optimasi. *Linear Programming* (LP) dan *Nonlinear Programming* (NLP) adalah cara terbaik untuk menyelesaikan masalah kontrol terbaik. Untuk masalah optimasi yang memiliki fungsi tujuan dan kendala yang bersifat linear, pemrograman linear dapat digunakan. Sebaliknya, pemrograman *nonlinear* digunakan ketika sebagian atau seluruh fungsi, yaitu fungsi tujuan dan fungsi kendala, adalah *nonlinear* dalam masalah optimasi. Karena metode analitik terlalu kompleks untuk menyelesaikan beberapa masalah pada fungsi *nonlinear*, maka metode numerik diperlukan untuk menyelesaikan masalah optimasi *nonlinear*.

1.5.11 Prinsip Maksimum Pontryagin

Dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal, prinsip maksimum Pontryagin sangat penting karena menyatakan kondisi yang diperlukan untuk memperoleh solusi yang optimal dengan meminimumkan fungsi Hamilton pada saat t . Menurut prinsip maksimum pontryagin, persamaan Hamiltonian akan dikurangi sepanjang U , yang merupakan himpunan kontrol yang mungkin (Lenhart & Workman, 2007).

Prinsip maksimum Pontryagin diterapkan untuk mendapatkan syarat perlu dari masalah optimasi yang dilakukan, berikut langkah-langkahnya:

1. Membentuk fungsi Hamiltonian

$$H(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}, \boldsymbol{\lambda}) = f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) + \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{g}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad (1.44)$$

dengan $f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})$ merupakan fungsi tujuan yang akan dioptimalkan dan $\mathbf{g}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u})$ merupakan persamaan *state*.

2. Maksimumkan H terhadap kontrol \mathbf{u} dengan menggunakan syarat *stasioner* yaitu:

$$\frac{\partial H}{\partial \mathbf{u}} = 0, \quad (1.45)$$

sehingga diperoleh

$$\mathbf{u}^* = \mathbf{u}^*(t, \mathbf{x}, \boldsymbol{\lambda}). \quad (1.46)$$

3. Menyelesaikan persamaan *state*

$$\dot{\mathbf{x}} = \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{\lambda}} = \mathbf{g}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad (1.47)$$

dan persamaan *costate*

$$\dot{\boldsymbol{\lambda}} = -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{x}}, \quad (1.48)$$

dengan adanya dua turunan yaitu $\dot{\mathbf{x}}$ dan $\dot{\boldsymbol{\lambda}}$, untuk menentukan solusi optimal dibutuhkan dua kondisi batas. Jika diberikan nilai awal $\mathbf{x}(t_0)$ dan nilai akhir $\mathbf{x}(t_f)$ maka secara langsung dapat ditentukan $\mathbf{x}(t_0)$ dan $\boldsymbol{\lambda}(t_0)$ apabila tidak diberikan kondisi akhir $\mathbf{x}(t_f)$ maka digunakan kondisi transversaliti yaitu $\boldsymbol{\lambda}(t_f) = 0$ sebagai kondisi akhir.

4. Mensubstitusi hasil dari langkah 3 ke \mathbf{u}^* untuk menentukan kontrol optimal.

Berikut komponen dari prinsip minimum Pontryagin dapat diringkas sebagai berikut:

Model Sistem

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{g}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}), \quad \mathbf{x}(t) = \mathbf{x}_0. \quad (1.49)$$

Fungsi Objektif

$$J = \int_{t_0}^{t_f} f(t, \mathbf{x}(t), \mathbf{u}(t)) dt \quad (1.50)$$

Fungsi Hamiltonian

$$H(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}, \boldsymbol{\lambda}) = f(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}) + \boldsymbol{\lambda}^T \mathbf{g}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}). \quad (1.51)$$

Pengontrol Optimum

- Persamaan *state*

$$\dot{\mathbf{x}} = \frac{\partial H}{\partial \boldsymbol{\lambda}} = \mathbf{g}(t, \mathbf{x}, \mathbf{u}). \quad (1.52)$$

- Persamaan *costate*

$$\dot{\boldsymbol{\lambda}} = -\frac{\partial H}{\partial \mathbf{x}}. \quad (1.53)$$

- Syarat stasioner

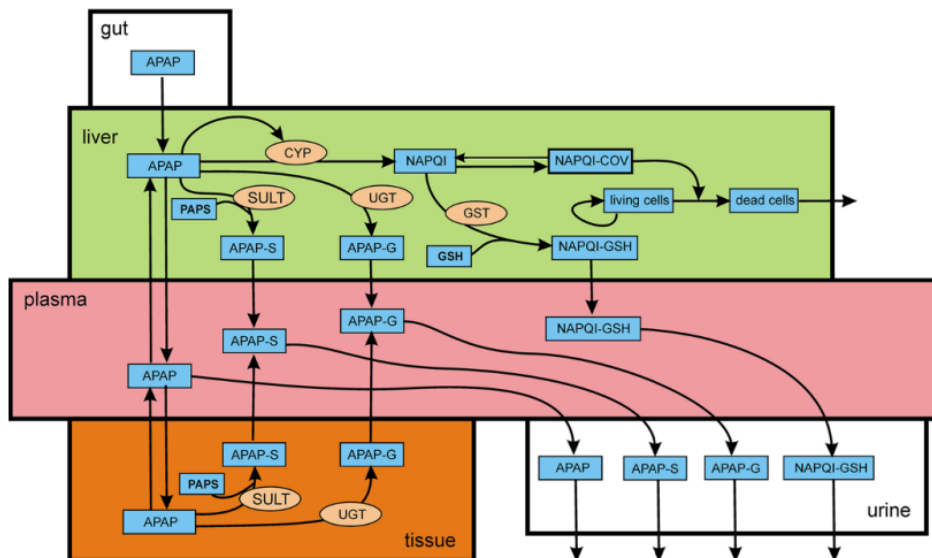
$$\frac{\partial H}{\partial \mathbf{u}} = 0, \quad \forall \mathbf{u} \in U \quad (1.54)$$

- Syarat transversaliti

$$\lambda(t_f) = 0 \quad (1.55)$$

1.6 Penelitian Terdahulu

Pada subbab ini akan disajikan beberapa penelitian yang terkait dengan penelitian yang akan dilaksanakan, kajian yang telah dilakukan beberapa peneliti terdahulu dan memiliki keterkaitan dengan penelitian yang akan dilakukan ini. Beberapa peneliti yang telah membangun model metabolisme asetaminofen yaitu, Ben-Shachar et al. (2012), Reddyhoff et al. (2015), dan Remien et al. (2012). Penelitian yang dilakukan Ben-Shachar et al. (2012) menkonstruksi model metabolisme asetaminofen dengan kompartemen usus, plasma, hati, jaringan dan urin seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.

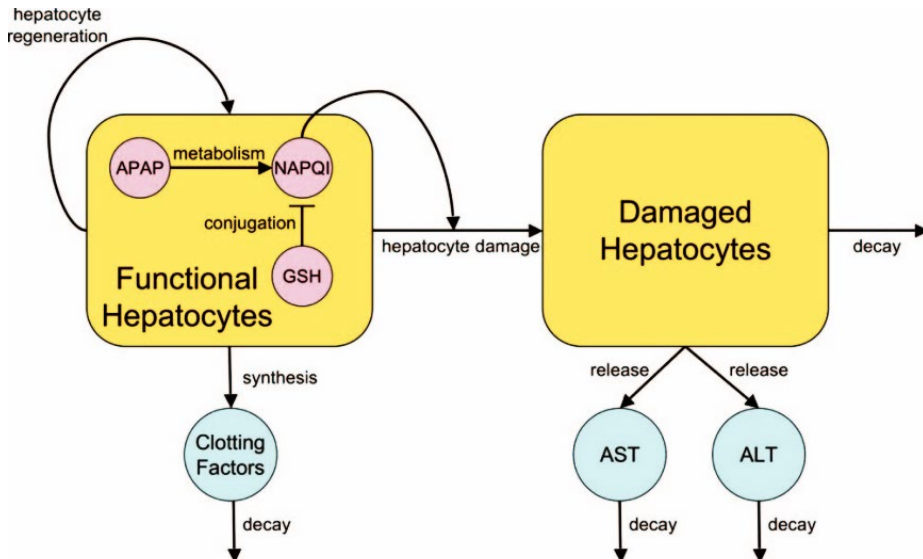


Gambar 2. Diagram Skematik Metabolisme Asetaminofen (Ben-Shachar et al. 2012).

Dalam kompartemen hati, metabolisme asetaminofen ini terdapat sitokrom, sulfasi, glukuronidasi, glutathione, produksi metabolit toksik dan kerusakan hati dengan data eksperimen biokimiawi. Pada penelitian tersebut model asetaminofen seluruh tubuh yang mencakup rincian jalur biokimia metabolisme di organ fungsi hati dan jaringan. Asetaminofen bersifat toksik terhadap hepatosit diakibatkan zat antara NAPQI oleh enzim CYP. Senyawa yang meningkatkan aktivitas enzim CYP seperti kafein dan obat antikonvulsan. Dari hasil penelitian ini seiring waktu yang bergantung pada dosis asetaminofen dalam plasma, akumulasi asetaminofen dan metabolitnya dalam urin serta penipisan glutathione yang disebabkan konjugasi dengan produk beracun. Model ini melihat tingkat kerusakan hati yang disebabkan oleh *overdosis* atau penggunaan dosis terapeutik kronis dan efek polimorfisme pada enzim GST, dan melihat penipisan antioksidan GSH serta efek pemberian

dosis NAC yang diberikan sebagai penangkal atau peningkatan produksi antioksidan GSH dalam mengikat NAPQI.

Rieman et al.(2012) juga mengembangkan sistem persamaan diferensial pada kerusakan hati akut akibat overdosis asetaminofen, dengan konstruksi model seperti Gambar 3.

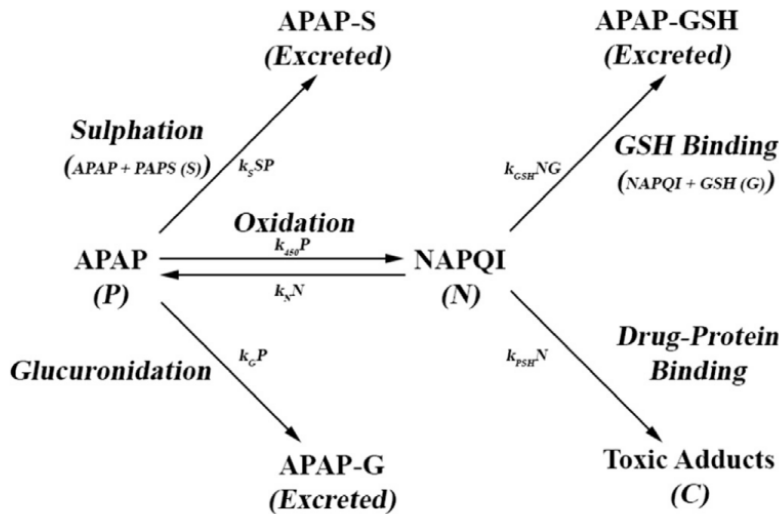


Gambar 3. Diagram skematik mewakili dinamika model matematika (Remien et al. 2012).

Sebagian kecil dari APAP disitokrom menjadi NAPQI, terikat ke GSH, dan dihilangkan dengan aman. Sebagai antioksidan GSH habis, NAPQI merusak hepatosit, melepaskan AST dan ALT ke dalam darah. Sementara itu hepatosit fungsional Regenerasi dan menghasilkan hal-hal penting faktor pembekuan. Merah melambangkan variabel intraseluler, kuning mewakili hepatosit yang sehat dan rusak, dan biru mewakili penanda kerusakan hati

Model ini menggunakan pengukuran *aspartate aminotrans-ferase* (AST), *aspartate aminotrans-ferase* (ALT), dan *international normalized ratio* (INR) pasien. Model ini diuji pada 53 pasien di Universitas Utah. Sistem persamaan diferensial biasa *nonlinear* untuk menggambarkan dinamika temporal dari gagal hati akut yang diinduksi APAP (ALT) berdasarkan mekanisme metabolisme APAP yang telah diketahui. Persamaan tersebut menggambarkan Produksi NAPQI dari metabolisme APAP, konjugasi glutation, kematian hepatosit oleh NAPQI, pelepasan dan pembersihan AST dan ALT dalam darah, regenerasi hepatosit, dan produksi faktor pembekuan. Hasil dari penelitian ini metode untuk memperkirakan overdosis jumlah overdosis, waktu yang telah berlalu sejak overdosis, dan hasil dari nilai laboratorium pasien yang umumnya tersedia pada saat masuk pada kasus gagal hati akut karena overdosis APAP dan harus divalidasi dalam evaluasi prospektif multisenter (Remien et al. 2012).

Hal serupa yang dilakukan Reddhoff et al. (2015) mengkonstruksi model asetaminofen seperti pada Gambar 4.



Gambar 4. Diagram Jalur untuk Metabolisme APAP (Reddyhoff et al. 2015).

Model ini membahas metabolisme parasetamol (asetaminofen) didalam hati, dengan fokus pada dinamika metabolisme dan efek overdosis. Penelitian ini mengeksplorasi dampak berbagai parameter terhadap produksi toksin dan protein tambahan, serta variasi dosis seluler dan probabilitas kematian sel dengan dosis tertentu. Model ini sensitif terhadap perubahan dosis, dimana dosis yang lebih tinggi menyebabkan penurunan metabolit kunci dan peningkatan protein tambahan beracun. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan pengujian in vitro dan mengurangi pengujian pada hewan dalam studi toksikologi. Hasil penelitian memberikan faktor-faktor yang berkontribusi pada toksisitas asetaminofen dan strategi potensial untuk pencegahannya (Reddyhof et al. 2015).

Reddyhoff et al. (2015) mengkaji skala waktu dari model matematika metabolisme asetaminofen untuk mendeskripsikan urutan peristiwa biologi dalam metabolisme. Dalam simulasi numerik yang dilakukannya, terdapat perbedaan dinamika pada sulfat dan glutation yaitu pada interval waktu yang sangat singkat terjadi penurunan konsentrasi secara cepat diikuti oleh peningkatan konsentrasi secara perlahan pada interval waktu lainnya.

BAB II METODE PENELITIAN

2.1 Model Metabolisme Asetaminofen

Model yang digunakan adalah model metabolisme asetaminofen dalam Ben-Shachar et al. (2012) yang telah dijelaskan pada bab 1. Namun, telah disebutkan juga bahwa yang digunakan hanya model dalam proses metabolisme di hati dan menganggap bahwa hasil produk metabolisme di organ fungsi hati menjadi produk ekskresi yaitu urin.

2.2 Penentuan Titik kesetimbangan Positif

Selanjutnya, akan ditentukan titik kesetimbangan yang positif dari sistem Persamaan diferensial pada model tersebut. Adapun cara yang digunakan untuk mencari titik kesetimbangan yang positif adalah dengan menentukan pembuat nol untuk masing-masing fungsi pada sistem persamaan diferensial di model.

2.3 Penentuan Kestabilan Titik kesetimbangan

Setelah diperoleh titik kesetimbangan yang positif, langkah selanjutnya adalah menentukan kestabilannya. Cara yang ditempuh adalah dengan menentukan nilai eigen. Langkah pertama adalah mencari matriks Jacobian dari sistem kemudian dievaluasi di titik kesetimbangannya. Setelah itu ditentukan persamaan karakteristik dari matriks Jacobian untuk memperoleh nilai eigennya. Sesuai teorema, jika bagian semua bagian real dari nilai eigen negatif maka sistem stabil asimtotik.

2.4 Analisis Sensitivitas Kinetika Enzim Melalui MCA

Setelah kestabilan sistem diketahui, langkah selanjutnya dalam penelitian ini adalah langkah inti, yaitu menganalisis sensitivitas kinetika enzim menggunakan *Metabolic Control Analysis* pada model metabolisme asetaminofen. Langkah awal melibatkan transformasi jaringan reaksi menjadi matriks stoikiometri (N). Langkah berikutnya adalah menentukan bentuk eselon baris untuk mendapatkan rank dari matriks stoikiometri. Setelah itu, fluks dan metabolit bebas dapat ditentukan dari bentuk eselon baris.

Selanjutnya, matriks kernel (K) yang kolom-kolomnya berisi basis ruang solusi dari N dapat ditentukan. Langkah berikutnya mencakup penentuan matriks elastisitas yang berisi koefisien elastisitas. Setelah itu, matriks kontrol dari fluks dan substrat ditentukan. Dengan informasi dari kedua matriks tersebut, kinetika dari masing-masing enzim dan substrat dapat diidentifikasi, sehingga enzim yang memiliki sensitivitas tinggi dapat diidentifikasi dari hasil analisis tersebut.

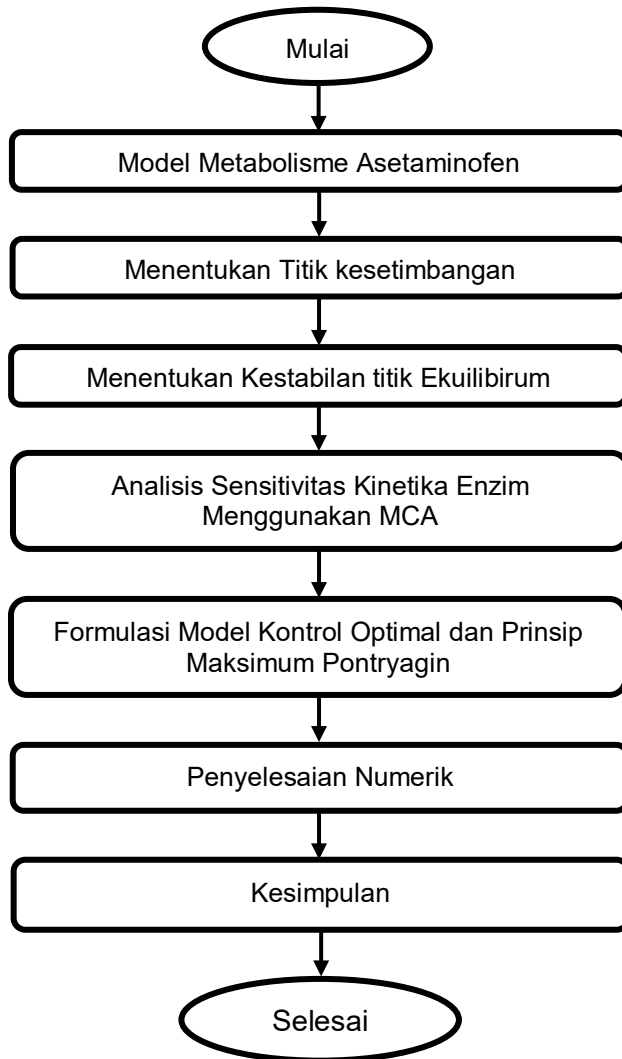
2.5 Formulasi Model Kontrol Optimal dan Prinsip Maksimum Pontryagin

Masalah optimasi yang akan diselesaikan dituliskan dalam bentuk fungsi tujuan yaitu memaksimalkan konsentrasi antioksidan GSH. Pada tahap ini akan

didapatkan bentuk pengontrol yang optimal dengan menggunakan prinsip maksimum Pontryagin. Dengan membentuk fungsi Hamilton kemudian menentukan syarat keoptimalan (kondisi stasioner), persamaan *state* dan persamaan *costate* dengan kondisi transversal.

2.6 Penyelesaian Numerik

Setelah proses analisis model selesai, langkah berikutnya adalah penyelesaian numerik pada model dengan menggunakan aplikasi python dan matlab. Tahap ini sangat penting untuk memastikan bahwa model yang telah dikembangkan berfungsi sesuai dengan harapan dan dapat diandalkan dalam berbagai kondisi. Penelitian ini akan dilaksanakan secara bertahap mengikuti bagan alur yang telah ditetapkan dalam Gambar 5. Gambar tersebut menampilkan urutan langkah-langkah penelitian secara sistematis.



Gambar 5. Bagan Alur Penelitian