

**DESKRIPSI MODEL FARMAKOKINETIK KOKAIN**

**SKRIPSI**

**OLEH:**  
**Ayub Tri Basofi**  
**NIM. 17610090**



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

**DESKRIPSI MODEL FARMAKOKINETIK KOKAIN**

**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  
Ayub Tri Basofi  
NIM. 17610090**

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

**DESKRIPSI MODEL FARMAKOKINETIK KOKAIN**

**SKRIPSI**

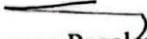
**Oleh**  
**Ayub Tri Basofi**  
**NIM. 17610090**

Telah Disetujui Untuk Diuji

Malang, 26 Mei 2023.



Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

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

  
Erna Herawati, M.Pd  
NIDT. 19760723 20180201 2 222

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Matematika

  
  
Dr. Eilly Susanti, S.Pd., M.Sc  
NIP. 19741129 200012 2 005

**DESKRIPSI MODEL FARMAKOKINETIK KOKAIN**

**SKRIPSI**

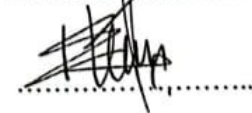
**Oleh**  
**Ayub Tri Basofi**  
**NIM. 17610090**

Telah Dipertahankan Di Depan Penguji Skripsi  
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan  
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)  
Tanggal, 2 Juni 2023

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



Anggota Penguji 1 : Dr. Heni Widayani, M.Si



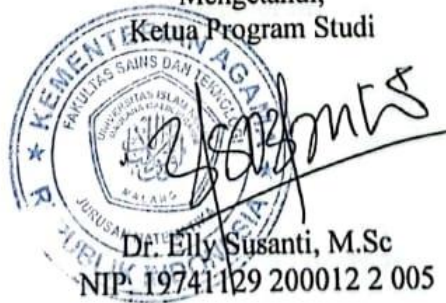
Anggota Penguji 2 : Dr. Usman Pagalay, M.Si



Anggota Penguji 3 : Erna Herawati, M.Pd



Mengetahui,  
Ketua Program Studi



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

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Ayub Tri Basofi

NIM : 17610090

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Deskripsi Model Farmakokinetik Kokain

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

Malang, 5 Juni 2023

Yang membuat pernyataan

  
Ayub Tri Basofi  
NIM.17610090

v

Scanned by TapScanner

v

## **MOTO DAN PERSEMBAHAN**

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Bapak Slamet Irianto dan Alm. Ibu Rumiati, yang senantiasa mencurahkan kasih dan sayang tanpa mengharapkan balas budi dan selalu menjadi tempat pulang penulis serta sebagai alasan untuk berjuang dalam menggapai mimpi-mimpi dan kesuksesan penulis. Serta seluruh keluarga dan teman yang selalu mendukung penulis dan memberikan doa serta semangat kepada penulis.

Moto:

“Berjuanglah setelah menyerah  
Tidak ada kata terlambat untuk berjuang”

## KATA PENGANTAR

*Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh*

Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, serta hidayah-Nya, sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi yang berjudul “Deskripsi Model Farmakokinetik Kokain”. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah membawa kita dari zaman kegelapan menuju zaman yang terang benderang yakni agama Islam. Semoga penulis dan pembaca tergolong sebagai orang-orang yang mendapat syafaat kelak di hari kiamat, aamiin.

Dalam selesainya skripsi ini tidak lepas dari bantuan berbagai pihak yang telah mendukung dan membantu secara langsung maupun tidak langsung, oleh karena itu penulis mengucapkan terima kasih yang ditujukan:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, MA, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Elly Susanti, M.Sc, selaku ketua Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan arahan, nasehat, pembelajaran, saran dan pengalaman yang berharga kepada penulis.
5. Erna Herawati, M.Pd, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan, nasehat dan pengalaman yang berharga kepada penulis.
6. Ari Kusumastuti, M.Pd, M.Si, sebagai dosen penguji Seminar Proposal dan Ujian Skripsi yang telah banyak memberikan masukan, arahan dan nasehat kepada penulis.
7. Dr. Heni Widayani, M.Si, sebagai dosen penguji Seminar Hasil dan Ujian Skripsi yang telah banyak memberikan masukan, arahan dan nasehat kepada penulis.

8. Segenap civitas akademika Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, terutama seluruh dosen, terima kasih untuk segenap ilmu dan bimbingan selama ini.
9. Kedua orang tua dan keluarga yang selalu memberikan doa dan semangat dalam menyelesaikan skripsi ini.
10. Teman-teman jurusan matematika angkatan 2017 khususnya teman-teman HTML yang telah memberikan bantuan semangat kepada penulis untuk menyelesaikan skripsi ini,

Semoga rahmat dan karunia Allah selalu dilimpahkan kepada kita semua. Harapan penulis, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada para pembaca maupun bagi penulis.

*Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Malang, 5 Juni 2023

Penulis



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGAJUAN .....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN .....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	
Error! Bookmark not defined.	
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN .....</b>	
vError! Bookmark not defined.	
<b>MOTO DAN PERSEMBAHAN.....</b>	<b>vi</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>ix</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xi</b>
<b>DAFTAR SIMBOL.....</b>	<b>xii</b>
<b>ABSTRAK.....</b>	<b>xiii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	
<b>xiv</b>	
مستخلص البحث .....	<b>xv</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN .....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Batasan Masalah .....	5
1.6 Definisi Istilah .....	6
<b>BAB II KAJIAN TEORI .....</b>	<b>8</b>
2.1 Model Farmakokinetik Sebagai Persamaan Diferensial .....	8
2.2 Titik Kesetimbangan Sistem.....	10
2.3 Konsentrasi Kokain Pada Model Farmakokinetik .....	11
2.4 Konsentrasi Antibodi Pada Model Farmakokinetik.....	13
2.5 Metode ODE45.....	14
2.6 Kajian Integrasi Topik dengan Al-Quran dan Hadits.....	16
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>18</b>
3.1 Jenis Penelitian .....	18
3.2 Tahapan Penelitian.....	18
<b>BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....</b>	<b>19</b>
4.1 Mekanisme dan Identifikasi Model Farmakokinetik Kokain .....	19
4.1.1 Mekanisme Model Farmakokinetik Kokain.....	19
4.1.2 Penentuan Titik Kesetimbangan Model Farmakokinetik Kokain dengan Terapi Antibodi Monoklonal.....	26
4.2 Simulasi Numerik Model Farmakokinetik Kokain dengan Terapi Antibodi Monoklonal .....	27
<b>BAB 5 PENUTUP .....</b>	<b>37</b>
5.1 Kesimpulan.....	37
5.2 Saran .....	38
<b>DAFTAR PUSTAKA .....</b>	<b>39</b>
<b>LAMPIRAN .....</b>	<b>40</b>
<b>RIWAYAT HIDUP.....</b>	<b>46</b>



## DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Nilai Parameter-Parameter Model.....	28
--	----

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diagram Model Penyebaran Narkoba Kokain Dengan Terapi Antibodi Monoklonal .....	10
Gambar 2.2	Mekanisme Antibodi Monoklonal. ....	14
Gambar 4.1	Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Antibodi di Sentral.....	21
Gambar 4.2	Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain di Sentral.....	22
Gambar 4.3	Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain Antibodi Kompleks di Sentral.....	23
Gambar 4.4	Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain di Otak .....	23
Gambar 4.5	Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain di Perifer .....	24
Gambar 4.6	Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Antibodi di Perifer .....	25
Gambar 4.7	Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain Antibodi Kompleks di Perifer .....	26
Gambar 4.8	Konsentrasi Antibodi Di Dalam Organ Sentral Saat t 100 detik.....	30
Gambar 4.9	Konsentrasi Kokain Di Dalam Organ Sentral Saat t 100 Detik.....	31
Gambar 4.10	Konsentrasi Kompleks Kokain Antibodi Di dalam Organ Sentral Saat t 100 Detik .....	32
Gambar 4.11	Konsentrasi Kokain Di Dalam Organ Otak Saat t 100 Detik.....	33
Gambar 4.12	Konsentrasi Kokain Di Dalam Organ Perifer Saat t 100 Detik.....	34
Gambar 4.13	Konsentrasi Antibodi Di Dalam Organ Perifer Saat t 100 Detik.....	35
Gambar 4.14	Konsentrasi Kompleks Kokain Antibodi Di Dalam Organ Perifer Saat t 100 Detik.....	36

## DAFTAR SIMBOL

- $x_1(t)$  = banyaknya konsentrasi antibodi di sentral pada waktu  $t$   
 $x_2(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain di sentral pada waktu  $t$   
 $x_3(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain antibodi kompleks di sentral pada waktu  $t$   
 $x_4(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain di otak pada waktu  $t$   
 $x_5(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain di perifer pada waktu  $t$   
 $x_6(t)$  = banyaknya konsentrasi antibodi di perifer pada waktu  $t$   
 $x_7(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain antibodi kompleks di perifer pada waktu  $t$   
 $k_1$  = konstanta asosiasi antibodi-kokain  
 $k_2$  = konstanta disosiasi antibodi-kokain  
 $\alpha_1$  = laju eliminasi antibodi h2E2 dari kompartemen pusat  
 $\alpha_2$  = laju distribusi kompleks antibodi atau antibodi-kokain dari kompartemen perifer ke pusat  
 $\alpha_3$  = laju distribusi kompleks antibodi atau antibodi-kokain dari pusat ke kompartemen perifer  
 $\beta_1$  = laju eliminasi kokain dari kompartemen pusat  
 $\beta_2$  = laju eliminasi kokain dari kompartemen perifer  
 $\beta_3$  = laju distribusi kokain dari otak ke kompartemen pusat  
 $\beta_4$  = laju distribusi kokain dari kompartemen pusat ke otak  
 $\beta_5$  = laju distribusi kokain dari pusat ke kompartemen perifer  
 $\beta_6$  = laju distribusi kokain dari perifer ke kompartemen pusat

## ABSTRAK

Basofi, Ayub Tri. 2023. **Deskripsi Model Farmakokinetik Kokain**. Skripsi, Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim, Malang. Pembimbing (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Erna Herawati, M.Pd.

**Kata Kunci:** Farmakokinetika, Titik Kesetimbangan, simulasi model, ode45

Penelitian ini membahas tentang bagaimana pengaruh terapi antibodi pada model farmakokinetik dalam menetralkan konsentrasi kokain pada tubuh. Farmakokinetika adalah cabang ilmu dari farmakologi yang mempelajari tentang perjalanan obat mulai sejak diminum hingga keluar melalui organ ekskresi di tubuh manusia Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui proses terbentuknya model farmakokinetik kokain dalam tubuh dengan memasukkan terapi antibodi monoklonal serta mendapatkan hasil simulasi model farmakokinetik kokain dalam tubuh.

Pada penelitian ini model farmakokinetik merupakan persamaan diferensial biasa orde satu bergantung pada waktu  $t$ . Model ini merupakan persamaan diferensial yang terdiri dari tujuh persamaan dan membentuk sebuah sistem. Sistem persamaan diferensial yang digunakan dalam model tersebut terdiri dari tujuh variabel bergantung, yaitu  $x_1$  merupakan banyaknya konsentrasi antibodi di sentral,  $x_2$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain di sentral,  $x_3$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain antibodi kompleks di sentral,  $x_4$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain di otak,  $x_5$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain di perifer,  $x_6$  merupakan banyaknya konsentrasi antibodi di perifer,  $x_7$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain antibodi kompleks di perifer dengan parameter konsentrasi kokain ( $\beta$ ), konsentrasi antibodi ( $\alpha$ ) dan konstanta asosiasi/disasosiasi ( $k$ ).

Kemudian disimulasikan menggunakan software MATLAB dengan metode ode45. Disimpulkan bahwa hasil simulasi menunjukkan bahwa efek terapi antibodi berhasil menetralkan konsentrasi kokain pada organ pusat dan perifer, namun tidak di dalam otak

## ABSTRACT

Basofi, Ayub Tri. 2023. **Cocaine Pharmacokinetic Model Description**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim, Malang. Supervisor (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Erna Herawati, M.Pd.

**Keywords:** Pharmacokinetics, Fixed Points, model simulations, ode45

This study discusses how the effect of antibody therapy on pharmacokinetic models in neutralizing cocaine concentrations in the body. Pharmacokinetics is a branch of pharmacology that studies drug travel from ingestion to excretion through the excretory organs in the human body. The purpose of this study was to determine the process of establishing a cocaine pharmacokinetic model in the body by incorporating monoclonal antibody therapy and obtaining simulation results of cocaine pharmacokinetic models in the body.

In this study, the pharmacokinetic model is a first-order ordinary differential equation that depends on time  $t$ . This model is a differential equation which consists of seven equations and forms a system. The system of differential equations used in the model consists of seven dependent variables, namely  $x_1$  is the amount of antibody complex in the center,  $x_2$  is the amount of cocaine concentration in the center,  $x_3$  is the amount of cocaine antibody complex in the center,  $x_4$  is the amount of cocaine concentration in the brain,  $x_5$  is the amount of cocaine concentration in the periphery,  $x_6$  is the amount of antibody complex in the periphery,  $x_7$  is the amount of cocaine antibody complex concentration in the periphery with parameters of cocaine concentration ( $\beta$ ), antibody concentration ( $\alpha$ ) and association/disassociation constant ( $k$ ).

Then simulated using MATLAB software with the ode45 method. It was concluded that the simulation results showed that the effect of antibody therapy managed to neutralize cocaine concentrations in central and peripheral organs, but not in the brain.

## مستخلص البحث

رباسوني, ايوب تري. ٢٠٢٣. وصف نموذج حركية الدواء للكوكايين . البحث العلمي. قسم الرياضيات ، كلية العلوم والتكنولوجيا ، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية ، بالانج. المشرفة (١) الدكتور عثمان باجالاي, الماجستير. (٢) إرنا هيراواقي, الماجستير

الكلمات المفتاحية: حركية الدواء ، نقطة التوازن ، محاكاة النموذج، ode45

تناقش هذه الدراسة كيفية تأثير العلاج بالأجسام المضادة على نماذج الحرائك الدوائية في تحديد تركيزات الكوكايين في الجسم. الحرائك الدوائية هي فرع من فروع علم الأدوية يدرس انتقال الدواء من الابتلاع إلى الإخراج عبر أعضاء الإخراج في جسم الإنسان. وكان الغرض من هذه الدراسة هو تحديد عملية إنشاء نموذج حركية دوائية للكوكايين في الجسم من خلال دمج العلاج بالأجسام المضادة أحادية النسيلة والحصول على المحاكاة نتائج نماذج الحرائك الدوائية للكوكايين في الجسم. في هذه الدراسة ، يعد نموذج الحرائك الدوائية معادلة تفاضلية عادية من الدرجة الأولى تعتمد على الوقت  $t$ . هذا النموذج هو معادلة تفاضلية تتكون من سبع معادلات وتشكل نظامًا. يتكون نظام المعادلات التفاضلية المستخدمة في النموذج من سبعة متغيرات تابعة ، وهي  $X_1$  هي كمية معقد الجسم المضاد في المركز ، و  $X_2$  هي كمية تركيز الكوكايين في المركز ، و  $X_3$  هي كمية مركب الجسم المضاد للكوكايين في المركز ،  $X_4$  هي كمية تركيز الكوكايين في الدماغ ،  $X_5$  هي كمية تركيز الكوكايين في المحيط ،  $X_6$  هي كمية معقد الأجسام المضادة في المحيط ،  $X_7$  هي كمية تركيز معقد الأجسام المضادة للكوكايين في المحيط مع معاملات تركيز الكوكايين ( $\beta$ ) وتركيز الجسم المضاد ( $\alpha$ ) وثابت الارتباط / التفكك ( $k$ ). م تمت محاكاته باستخدام برنامج MATLAB. وخلص إلى أن نتائج المحاكاة أظهرت أن تأثير العلاج بالأجسام المضادة نجح في معادلة تركيزات الكوكايين في الأعضاء المركزية والمحيطية ، ولكن ليس في الدماغ.



# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Farmakokinetika adalah cabang ilmu dari farmakologi yang mempelajari tentang perjalanan obat mulai sejak diminum hingga keluar melalui organ ekskresi di tubuh manusia. Istilah farmakokinetik sering digambarkan sebagai tindakan tubuh terhadap obat. Lebih khususnya lagi, farmakokinetik berfokus pada pemodelan yang menyelidiki absorpsi, metabolisme dan distribusi obat di dalam tubuh. Sedangkan farmakodinamik adalah pemodelan matematika yang sering digambarkan sebagai efek yang ditimbulkan oleh obat terhadap tubuh.

Matematika diperlukan dalam menghitung dosis, mencampur larutan, dan beberapa aktivitas lainnya. Salah satu aktivitasnya adalah penyalahgunaan zat dan kecanduan obat terlarang merupakan penyakit medis sekaligus menjadi masalah sosial di dunia. Sebagian besar penyalahgunaan narkoba, seperti kokain, opiat terlarang, amphetaminetype stimulan, zat ekstasi- kelompok, dan cannabinoids. Semua senyawa psikoaktif memiliki potensi penyalahgunaan. Psikoaktif obat bisa melewati *blood-brain barrier* (BBB) / sawar darah-otak (BBB) dan bertindak pada sistem saraf pusat (SSP) / *central nervous system* (CNS) untuk mengubah fungsi otak, berakibat dalam perubahan persepsi, *mood*, kesadaran, *kognisi*, dan perilaku (Zheng & Chang-Guo, 2012).

Model matematika pada terapi antibodi monoklonal merupakan pengembangan antibodi poliklonal. Antibodi ini hanya mengandung satu macam molekul antibodi yang hanya akan mengenali satu macam antigen. Berdasarkan

sifat ini, maka antibodi monoklonal sangat spesifik jika digunakan untuk mendeteksi antigen. (Emantoko, 2001). Model matematika pada terapi antibodi monoklonal ini untuk melihat bagaimana pengaruh terapi antibodi untuk menurunkan konsentrasi kokain di dalam tubuh.

Allah Swt. berfirman dalam Q.S As-Syu'ara' ayat 80 yang berbunyi:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَبَهُوَ يَشْفِينِ

*Artinya: "Dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkan aku." (QS. Asy-Syu'ara: 80).*

Ayat tersebut menunjukkan bahwa jika manusia sakit, maka hanyalah Allah yang menyembuhkannya. Akan tetapi, penyembuhan tersebut bukan tanpa usaha dari manusia itu sendiri, seseorang harus berusaha untuk mengobati penyakit yang dideritanya.

Pada tahun 2017 Hanna, Zhang, dan Andrew melakukan penelitian dengan memodelkan kokain dalam tubuh. Dalam model tersebut, dibahas bahwa kokain langsung disuntikkan ke dalam darah melalui jalur intravena dan strategi yang dapat mencegah penyalahgunaan obat terlarang dimana yakni narkoba kokain dengan memberikan terapi antibodi. Penelitian tersebut penulis tertarik untuk mengembangkan model narkoba kokain di dalam tubuh dan kokain dikonsumsi dengan cara dimakan atau dihisap. Andrea Mc Nally pada tahun 2017 memberikan informasi bahwa untuk memodelkan penyebaran obat di dalam tubuh dengan cara dimakan maka obat tersebut akan melalui kompartemen tempat dimana obat diabsorpsi yaitu lambung atau usus tergantung pada pH obat.

Persamaan diferensial pada model farmakokinetik kokain dengan terapi antibodi monoklonal adalah persamaan diferensial biasa yang bergantung pada waktu  $t$ . Model yang digunakan berasal dari sistem persamaan diferensial nonlinier

yang terdiri dari tujuh persamaan dengan variabel  $x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7$  yang mana  $x_1$  merupakan banyaknya konsentrasi antibodi di sentral,  $x_2$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain di sentral,  $x_3$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain antibodi kompleks di sentral,  $x_4$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain di otak,  $x_5$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain di perifer,  $x_6$  merupakan banyaknya konsentrasi antibodi di perifer,  $x_7$  merupakan banyaknya konsentrasi kokain antibodi kompleks di perifer. Kokain termasuk obat jenis asam sehingga tempat absorpsinya di dalam lambung. Sehingga pengembangan dari model yang akan diteliti terletak pada pembagian kompartement yang meninjau konsentrasi kokain di dalam lambung, plasma darah dan otak yang disimbolkan dengan variabel bergantung  $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6$  yang mana  $\beta_1$  merupakan laju eliminasi kokain dari pusat,  $\beta_2$  merupakan laju eliminasi kokain dari perifer,  $\beta_3$  merupakan laju eliminasi kokain dari otak ke pusat,  $\beta_4$  merupakan laju eliminasi kokain dari pusat ke otak,  $\beta_5$  merupakan laju eliminasi kokain dari pusat ke perifer,  $\beta_6$  merupakan laju eliminasi kokain dari perifer ke pusat. Pengembangan model juga dilakukan dengan meninjau efek dari pemberian obat metabolisasi antibodi atau semacam terapi antibodi untuk mempercepat metabolisme kokain di dalam darah dan otak yang disimbolkan dengan variabel bergantung  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$  yang mana  $\alpha_1$  merupakan laju eliminasi antibodi dari pusat,  $\alpha_2$  merupakan laju eliminasi antibodi dari perifer ke pusat,  $\alpha_3$  merupakan laju eliminasi antibodi dari pusat ke perifer. Sedangkan untuk mengikat kokain dan antibodi terdapat konstanta pengikat yang disimbolkan dengan  $k_1$  yang merupakan konstanta asosiasi dan  $k_2$  yang merupakan konstanta disosiasi (Hanna, Zhang, dan Andrew, 2017).

Suatu persamaan diferensial adalah persamaan yang didalamnya terdapat turunan-turunan. Jika terdapat variabel bebas yang tunggal (single independent variable), maka turunannya merupakan turunan biasa dan persamaannya disebut persamaan diferensial biasa (*Ordinary Differential Equation-ODE*). Derajat persamaan diferensial adalah derajat tertinggi turunan yang timbul. Permasalahan pada penyelesaian persamaan diferensial biasa (PDB) dapat diklasifikasikan menjadi persoalan nilai awal (*Initial Value Problem*), jika setiap kondisi dinyatakan hanya pada titik awal, dan persoalan nilai batas (*Boundary Value Problem*), jika kondisi yang dispesifikasikan terletak antara nilai awal dan nilai akhir (Lambert, 1991).

Berdasarkan paparan tersebut penulis tertarik untuk mensimulasikan model farmakokinetik kokain dengan terapi antibodi monoklonal yang dirumuskan Hanna, Zhang, dan Andrew (2017) dengan metode ode45 yang mana hasilnya dapat digunakan dalam bidang kedokteran. Kajian ini dituangkan dalam sebuah skripsi yang berjudul: “Deskripsi Model Farmakokinetik Kokain”

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan uraian latar belakang, maka rumusan masalah yang akan dikaji dalam penulisan ini adalah sebagai berikut :

1. Bagaimana mekanisme model farmakokinetik kokain dengan memasukkan efek terapi antibodi untuk mempercepat metabolisme kokain di dalam tubuh?
2. Bagaimana simulasi dari model farmakokinetik kokain untuk melihat pengaruh dari terapi antibodi yang diberikan?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan penelitian dapat diuraikan sebagai berikut :

1. Untuk mengetahui mekanisme model farmakokinetik kokain dengan memasukkan efek terapi antibodi untuk mempercepat metabolisme kokain di dalam tubuh.
2. Untuk mendapatkan hasil simulasi dari model farmakokinetik kokain untuk melihat pengaruh dari terapi antibodi yang di berikan.

### 1.4 Manfaat Penelitian

1. Mengetahui mekanisme model farmakokinetik kokain dengan memasukkan terapi antibodi untuk mempercepat metabolisme kokain di dalam tubuh.
2. Mendapatkan hasil simulasi model farmakokinetik kokain untuk melihat pengaruh dari terapi antibodi yang diberikan.

### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini sebagai berikut:

1. Model matematika yang dirumuskan oleh Hanna, Zhang, & Andrew (2017):

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_6(t) - \alpha_{13}x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \beta_3 \cdot x_4(t) + \beta_6 \cdot x_5(t) - \beta_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \delta_1 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_2(t) - \beta_3 \cdot x_4(t)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = \beta_5 \cdot x_2(t) - \beta_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_1(t) - \alpha_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \delta_2 \cdot x_7(t)$$

2. Parameter yang digunakan berdasarkan jurnal yang dirumuskan oleh Hanna, Zhang, & Andrew (2017) pada tabel 4.1.
3. Simulasi model dari persamaan tersebut menggunakan metode ode45.

## 1.6 Definisi Istilah

Definisi istilah yang digunakan pada penelitian ini yakni sebagai berikut (KBBI,2022):

Ekskresi	:Pengeluaran atau pembuangan ampas hasil metabolisme yang tidak dibutuhkan oleh tubuh
Farmakologi	:Ilmu tentang interaksi antara obat, sistem, dan proses hidup untuk kepentingan diagnosis, pencegahan, perawatan, dan pengobatan penyakit
Inkubasi	:Masa dari saat penyebab penyakit masuk ke dalam tubuh (saat penularan) sampai ke saat timbulnya penyakit itu; masa tunas
Intravena	:Mengenai pemasukan (tentang suntikan ke dalam pembuluh darah
Kompartemen	:Bagian dari organisasi yang mengurus suatu bidang tertentu
Metabolisme	:Pertukaran zat pada organisme yang meliputi proses fisika dan kimia, pembentukan dan penguraian zat di dalam badan yang memungkinkan berlangsungnya hidup
Metabolit	:Setiap bentuk hasil metabolisme
Mukosa	:Lapisan jaringan yang membatasi rongga saluran cerna dan

saluran napas

Perifer

:Terletak di tepi, jauh dari pusat

## BAB II

### KAJIAN TEORI

#### 2.1 Model Farmakokinetik Sebagai Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial biasa adalah suatu persamaan yang memuat satu atau lebih fungsi satu peubah beserta turunannya. Bentuk umum persamaan diferensial biasa dapat dituliskan sebagai berikut :

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

Persamaan (2.1) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara variable bebas  $x$  dan variable tak bebas  $y$  beserta turunannya yang membentuk himpunan persamaan yang secara identik sama dengan nol. Sebuah persamaan diferensial disebut berorde  $n$  jika orde turunannya tertinggi yang terlibat adalah  $n$  (Parker & Philip, 2004). Dan dalam penelitian ini dituliskan persamaan diferensial dengan orde 1.

Persamaan diferensial dapat dituliskan sebagai berikut,

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_6(t) - \alpha_{13} x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \beta_3 \cdot x_4(t) + \beta_6 \cdot x_5(t) - \beta_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \delta_1 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_2(t) - \beta_3 \cdot x_4(t)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = \beta_5 \cdot x_2(t) - \beta_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_1(t) - \alpha_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \delta_2 \cdot x_7(t)$$



Dimana

$$\alpha_{13} = \alpha_1 + \alpha_3$$

$$\beta_{14} = \beta_1 + \beta_4 + \beta_5$$

$$\alpha_{31} = \alpha_3 + \alpha_1$$

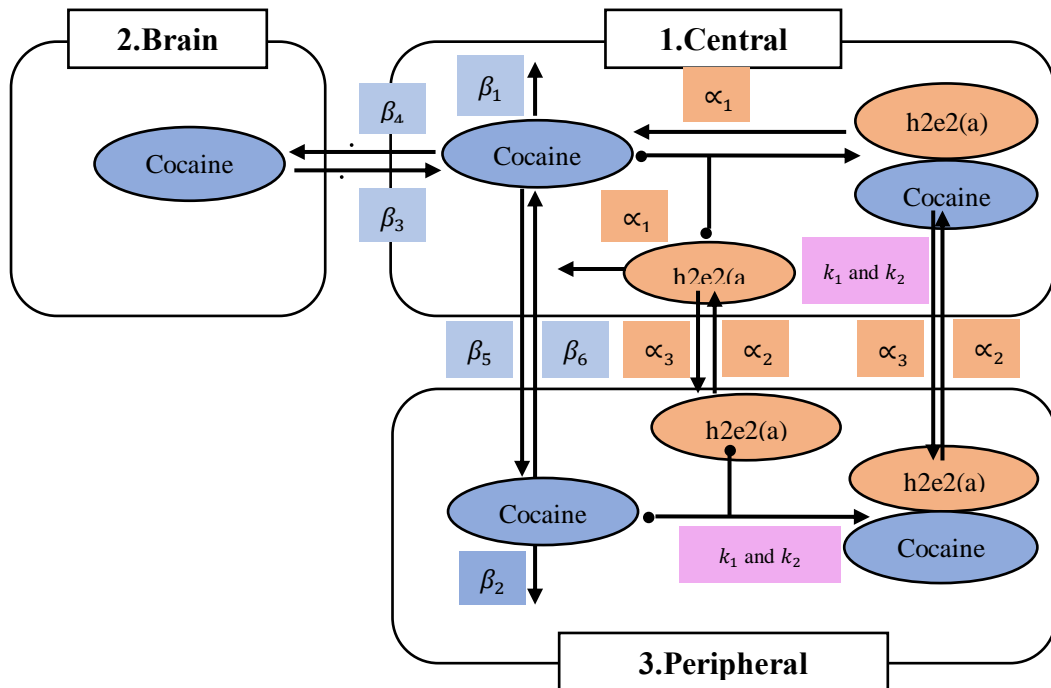
$$\beta_{62} = \beta_6 + \beta_2$$

$$\delta_1 = \alpha_{31} + k_2$$

$$\delta_2 = \alpha_2 + k_2$$

Persamaan tersebut dikatakan persamaan diferensial biasa orde satu yang memuat variable bebas  $x$  dan variable tak bebas  $x(t)$ .

Tinjau diagram kompartemen yang menggambarkan perpindahan (penyebaran) konsentrasi kokain dalam tubuh (lihat Gambar 2.1). Dalam penelitian ini, model yang diteliti oleh Hanna, Zhang , dan Andrew akan dikembangkan dengan melibatkan tiga kompartemen di dalam tubuh, yaitu kompartemen pusat (C), kompartemen perifer (Pr) dan kompartemen otak (B). Model ini dibuat berdasarkan pada asumsi-asumsi yaitu obat pertama kali diabsorpsi dikompartemen perifer dan konsentrasi obat akan seluruhnya ke plasma darah. Ketika obat berada di plasma darah, terapi antibodi mulai bekerja sehingga dapat mencegah obat masuk ke otak dan menghasilkan efek fisiologis. Diasumsikan bahwa tidak semua obat dimetabolisme sehingga ada konsentrasi kokain yang berpindah dari darah ke otak. Begitupun di otak, diasumsikan bahwa tidak semua obat dimetabolisme sehingga obat masih akan kembali lagi ke darah. Di otak, obat akan di metabolisme dengan bantuan antibodi monoklonal alami (Hanna,Zhang & Andrew, 2017),



**Gambar 2.1** Diagram Model Penyebaran Narkoba Kokain Dengan Terapi Antibodi Monoklonal

Model farmakokinetik bisa saja memiliki bentuk lain tergantung pada asumsi yang digunakan dan pada kompartemen tempat obat bekerja bisa saja lebih dari satu kompartemen tergantung pada obat yang diberikan, sehingga ditemukan model yang lebih rumit dimana kompartemen tambahan ditambahkan ke kompartemen pusat, sehingga menghasilkan sistem multi-kompartemen. (Mortensen, dkk, 2008)

## 2.2 Titik Kesetimbangan Sistem

Titik kesetimbangan merupakan suatu keadaan dari sistem yang tidak berubah terhadap waktu. Suatu titik  $\mathbf{x}^* \in \mathbb{R}^n$  dikatakan titik kesetimbangan dari

$\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$  untuk  $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$  jika memenuhi (Djalihu, 2017)

$$f(\mathbf{x}^*) = \mathbf{0}$$

dimana

$$\begin{aligned}
 & f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\
 f(\mathbf{x}) = & (f_2(x_1, x_2, \dots, x_n)). \\
 & \vdots \\
 & f_n(x_1, x_2, \dots, x_n)
 \end{aligned}$$

Atau dengan kata lain, jika  $\mathbf{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$  merupakan titik kesetimbangan dari  $\dot{\mathbf{x}} = f(\mathbf{x})$ , maka:

$$f_i(x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*) = 0, \forall i = 1, 2, \dots$$

Dari model yang diperoleh maka didapatkan titik kesetimbangan sistem sebagai berikut:

$$\alpha_2 \cdot x_6(t) - \alpha_{13} x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t) = 0$$

$$\beta_3 \cdot x_4(t) + \beta_6 \cdot x_5(t) - \beta_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t) = 0$$

$$\alpha_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \delta_1 \cdot x_3(t) = 0$$

$$\beta_4 \cdot x_2(t) - \beta_3 \cdot x_4(t) = 0$$

$$\beta_5 \cdot x_2(t) - \beta_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t) = 0$$

$$\alpha_3 \cdot x_1(t) - \alpha_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t) = 0$$

$$\alpha_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \delta_2 \cdot x_7(t) = 0$$

### 2.3 Konsentrasi Kokain Pada Model Farmakokinetik

Narkoba adalah singkatan dari narkotika dan obat/bahan berbahaya. Selain “Narkoba”, istilah lain yang diperkenalkan khususnya oleh Kementerian Kesehatan Republik Indonesia adalah NAPZA yang merupakan singkatan dari Narkotika, Psikotropika, dan Zat adiktif. Kedua istilah tersebut mengacu pada kelompok senyawa yang umumnya memiliki risiko kecanduan bagi penggunaannya. Menurut

pakar kesehatan, narkoba adalah senyawa psikotropika yang biasa dipakai untuk membius pasien saat hendak dioperasi atau untuk penyakit tertentu. Namun persepsi tersebut disalahartikan, akibatnya pemakaian di luar dosis yang semestinya.

Narkoba sebenarnya memiliki dampak positif jika digunakan sebagaimana mestinya, terutama untuk menyelamatkan jiwa manusia dan membantu dalam pengobatan, narkoba memberikan manfaat bagi kehidupan manusia, seperti (Anggreni, 2015):

1. Opium sebagai penghilang rasa sakit dan untuk mencegah batuk dan diare.
2. Kokain yang digunakan untuk mendapatkan efek stimulan seperti untuk meningkatkan daya tahan tubuh dan stamina serta mengurangi rasa lelah.
3. Ganja (cimeng) yang digunakan untuk bahan pembuat kantung karena serat yang dihasilkannya sangat kuat, biji ganja juga digunakan sebagai bahan pembuat minyak.

Sebenarnya, masalah kecanduan narkoba dapat diatasi dengan berbagai cara, salah satunya melalui ilmu farmakokinetik. Agen farmakokinetik dapat mempercepat metabolisme obat dengan pemberian antibodi. Antibodi tersebut akan mengikat erat obat sehingga obat tidak bisa melewati BBB (*Blood-Brain Barrier*). Sebuah molekul antibodi dapat digunakan berulang kali sampai semua molekul kokain dimetabolisme. (Zheng & Chang-Guo, 2012).

Konsentrasi kokain di dalam lambung, plasma darah dan otak yang disimbolkan dengan variabel bergantung  $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \beta_4, \beta_5, \beta_6$  yang mana  $\beta_1$  merupakan laju eliminasi kokain dari pusat,  $\beta_2$  merupakan laju eliminasi kokain dari perifer,  $\beta_3$  merupakan laju eliminasi kokain dari otak ke pusat,  $\beta_4$  merupakan

laju eliminasi kokain dari pusat ke otak,  $\beta_5$  merupakan laju eliminasi kokain dari pusat ke perifer,  $\beta_6$  merupakan laju eliminasi kokain dari perifer ke pusat.

Persamaan model yang terpengaruh variabel konsentrasi kokain ( $\beta$ ) :

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \beta_3 \cdot x_4(t) + \beta_6 \cdot x_5(t) - \beta_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

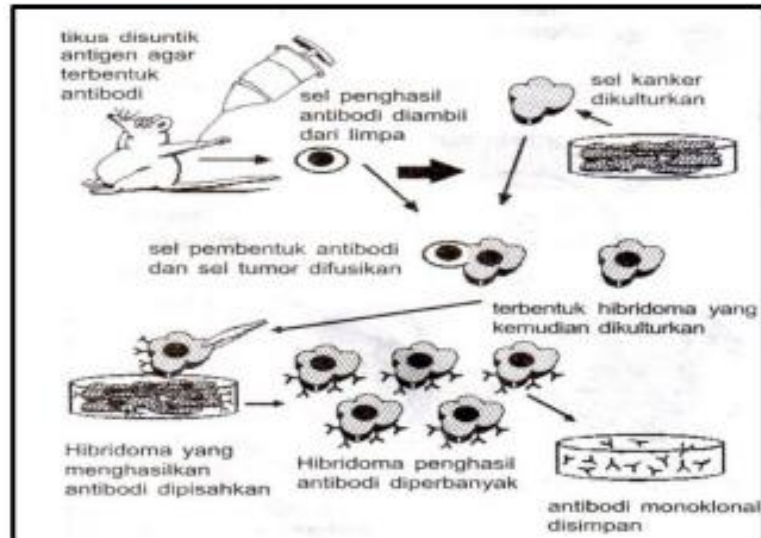
$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_2(t) - \beta_3 \cdot x_4(t)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = \beta_5 \cdot x_2(t) - \beta_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

#### 2.4 Konsentrasi Antibodi Pada Model Farmakokinetik

Antibodi adalah bagian dari pertahanan tubuh untuk menghilangkan atau mencegah adanya zat asing yang masuk kedalam tubuh. Ada dua macam jenis antibodi yaitu antibodi monoklonal dan antibodi poliklonal. Antibodi monoklonal merupakan pengembangan antibodi poliklonal. Antibodi ini hanya mengandung satu macam molekul antibodi yang hanya akan mengenali satu macam antigen. Berdasarkan sifat ini, maka antibodi monoklonal sangat spesifik jika digunakan untuk mendeteksi antigen. Antibodi poliklonal merupakan antibodi yang mempunyai banyak molekul antibodi yang artinya antibodi poliklonal dapat mengenali lebih dari satu macam epitop antigen (Emantoko, 2001).

Antibodi monoklonal adalah usaha manusia dengan teknik hibridoma atau rekayasa genetika untuk mendapatkan jenis antibodi satu macam atau satu klon. Cara pembuatan antibodi monoklonal adalah sebagai tercantum pada gambar dibawah ini.



**Gambar 2.2** Mekanisme Antibodi Monoklonal (Ramos-Vara et al., 2008)

Konsentrasi antibodi disimbolkan dengan variabel bergantung  $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$  yang mana  $\alpha_1$  merupakan laju eliminasi antibodi dari pusat,  $\alpha_2$  merupakan laju eliminasi antibodi dari perifer ke pusat,  $\alpha_3$  merupakan laju eliminasi antibodi dari pusat ke perifer. Variabel pada model ini berfungsi untuk melihat pengaruh antibodi terhadap model farmakokinetik. Persamaan model yang terpengaruh variabel konsentrasi antibodi ( $\alpha$ ) :

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_6(t) - \alpha_{13}x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \delta_1 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_1(t) - \alpha_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \delta_2 \cdot x_7(t)$$

## 2.5 Metode ODE45

Persamaan diferensial biasa pada MATLAB bisa diselesaikan dengan metode ode 45. Metode ini adalah implementasi dari Runge-Kutta dengan variabel waktu sebagai iterasi. Metode Runge-Kutta secara umum adalah:

$$k_1 = hf(t_k, y_k) \quad (2.2)$$

$$k_2 = hf\left(t_k + \frac{1}{4}h, y_k + \frac{1}{4}k_1\right) \quad (2.3)$$

$$k_3 = hf\left(t_k + \frac{3}{8}h, y_k + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2\right) \quad (2.4)$$

$$k_4 = hf\left(t_k + \frac{12}{13}h, y_k + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3\right) \quad (2.5)$$

$$k_5 = hf\left(t_k + h, y_k + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3680}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4\right) \quad (2.6)$$

$$k_6 = hf\left(t_k + \frac{1}{2}h, y_k - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{5132565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5\right) \quad (2.7)$$

Pendekatan solusi dari persamaan tersebut menggunakan metode Runge-Kutta orde 4:

$$y_{k+1} = y_k + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{2565}k_2 + \frac{28561}{56430}k_3 - \frac{9}{50}k_4 + \frac{2}{55}k_5 \quad (2.8)$$

Dan nilai yang lebih baik pada solusi tersebut ditentukan dengan menggunakan metode Runge-Kutta orde 5:

$$y_{k+1} = y_k + \frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_2 + \frac{28561}{56430}k_3 - \frac{9}{50}k_4 + \frac{2}{55}k_5 \quad (2.9)$$

dengan

$k_n$  adalah perhitungan persamaan pada pengulangan ke-  $n$ .

$h$  adalah selisih waktu pada saat iterasi dengan iterasi selanjutnya.

$f$  adalah fungsi yang akan diselesaikan.

$y_{k+1}$  adalah nilai akhir yang akan dicari (Chapra, 2012).

Sedangkan untuk metode ode45 sintak umum pada MATLAB sebagai berikut:

```
[t, y] = ode45 ('fname', tspan, y0);
```

keterangan :

fname : Nama fungsi dari Mfile yang digunakan, biasanya didefinisikan sebagai

*function dydt =fname(t,y)*

*tspan* : Dua elemen vektor yang mendefinisikan rentang dari waktu awal dan waktu akhir

*y0*) : Vektor dari kondisi awal untuk variabel *y* (Shampine, 2003)

Untuk mensimulasikan model farmakokinetik kokain pada persamaan di subbab 2.1 digunakan metode ode45 dengan memasukkan nilai awal dan parameter pada model yang akan ditunjukkan pada tabel 4.1 pada pembahasan.

## 2.6 Kajian Integrasi Topik dengan Al-Quran dan Hadits

Berikut ayat yang menjelaskan tentang farmakokinetik dalam Q.S As-Syu'ara' ayat 80

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

*Artinya: "Dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkan aku." (QS. Asy-Syu'ara: 80).*

Ayat tersebut menunjukkan bahwa jika manusia sakit, maka hanyalah Allah yang menyembuhkannya. Akan tetapi, penyembuhan tersebut bukan tanpa usaha dari manusia itu sendiri, seseorang harus berusaha untuk mengobati penyakit yang dideritanya.

Menurut M. Quraish Shihab tentang pengobatan yang terdapat dalam surah Asy-Syu'ara' ayat 80, bahwa penyembuhan sebagaimana yang ditegaskan oleh Nabi Ibrahim as. Ini, bukan berarti upaya manusia untuk meraih kesembuhan tidak diperlukan lagi. Sekian banyak hadits Nabi Muhammad SAW yang memerintahkan untuk berobat. Ucapan Nabi Ibrahim as itu hanya bermaksud menyatakan bahwa sebab dari segala sebab adalah Allah SWT.

Berikut ayat yang menjelaskan tentang bahayanya narkoba sebagaimana



firman Allah Subhanahu wa ta'ala :

وَلَا تُلْقُوا بِأَيْدِيكُمْ إِلَى التَّهْلُكَةِ

Artinya: “Dan janganlah kamu menjatuhkan dirimu sendiri ke dalam kebinasaan.”  
(QS Al Baqarah: 195)

وَلَا تَقْتُلُوا أَنْفُسَكُمْ إِنَّ اللَّهَ كَانَ بِكُمْ رَحِيمًا

Artinya: “Dan janganlah kamu membunuh dirimu; sesungguhnya Allah adalah Maha Penyayang kepadamu.” (QS An Nisa: 29)

Dua ayat tersebut menunjukkan haramnya merusak atau membinasakan diri sendiri. Narkoba sudah pasti memberikan dampak negatif terhadap tubuh dan akal seseorang. Sehingga dari ayat inilah dapat dijelaskan bahwa narkoba haram.

H.R Bukhari dan Muslim dari Abu Hurairah Nabi Muhammad SAW bersabda

وَمَنْ تَرَدَّى مِنْ جَبَلٍ فَقَتَلَ نَفْسَهُ فَهُوَ فِي نَارِ جَهَنَّمَ يَتَرَدَّى فِيهَا خَالِدًا مُخَلَّدًا فِيهَا أَبَدًا  
وَمَنْ قَتَلَ نَحْسَى سُمًّا فَقَتَلَ نَفْسَهُ فَسُمُّهُ فِي يَدِهِ يَتَحَسَّاهُ فِي نَارِ جَهَنَّمَ خَالِدًا مُخَلَّدًا فِيهَا أَبَدًا  
نَفْسَهُ بِحَدِيدَةٍ فَحَدِيدَتُهُ فِي يَدِهِ يَتَوَجَّأُ فِي بَطْنِهِ فِي نَارِ جَهَنَّمَ خَالِدًا مُخَلَّدًا فِيهَا أَبَدًا

Artinya: “Barang siapa yang sengaja menjatuhkan dirinya dari gunung hingga mati, maka dia di neraka jahanam dalam keadaan menjatuhkan diri di (gunung dalam) neraka itu, kekal selama lamanya. Barang siapa yang sengaja menenggak racun hingga mati maka racun itu tetap di tangannya dan dia menenggaknya di dalam neraka jahanam dalam keadaan kekal selama-lamanya. Dan barang siapa yang membunuh dirinya dengan besi, maka besi itu akan ada di tangannya dan dia tusukkan ke perutnya di neraka jahanam dalam keadaan kekal selama-lamanya.” (HR Bukhari Nomor 5778 dan Muslim Nomor 109)

Hadis ini menunjukkan ancaman yang sangat keras bagi orang yang menyebabkan dirinya sendiri binasa. Mengonsumsi narkoba tentu menjadi sebab yang bisa mengantarkan pada kebinasaan karena narkoba hampir sama halnya dengan racun. Sehingga hadis ini pun bisa menjadi dalil haramnya narkoba.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian**

Metode penelitian yang menjadi panduan dalam penelitian ini adalah 60% metode kualitatif dan 40% metode kuantitatif. Metode penelitian kualitatif digambarkan sebagai metode yang digunakan untuk meneliti suatu objek dengan memanfaatkan metode tertentu yang mana peneliti menjadi instrumen kunci dalam penelitian tersebut, sedangkan metode kuantitatif digambarkan sebagai metode untuk penyelesaian perhitungan secara numerik menggunakan bantuan software. Metode penelitian ini akan digunakan untuk memperoleh penyelesaian simulasi model farmakokinetik kokain dengan terapi antibodi monoklonal dengan metode ode45.

#### **3.2 Tahapan Penelitian**

1. Mendeskripsikan model dari persamaan yang sudah didapatkan, yaitu:
  - a). Mempartisi bentuk model untuk mendapatkan model di setiap persamaan
  - b). Menjelaskan asal mula bagaimana model didapatkan.
  - c). Memaparkan variabel serta parameter yang digunakan pada model
2. Melakukan simulasi model, dengan tahapan:
  - a). Menentukan titik tetap tanpa parameter menggunakan software MAPLE dengan cara substitusi persamaan dari nilai awal.
  - b). Melakukan simulasi dari hasil pencarian nilai titik tetap dengan parameter menggunakan software MATLAB.

## BAB IV

### HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 4.1 Mekanisme dan Identifikasi Model Farmakokinetik Kokain

##### 4.1.1 Mekanisme Model Farmakokinetik Kokain

Berdasarkan pemahaman yang telah dipaparkan pada tinjauan pustaka pada subbab 2.1, diperoleh model farmakokinetik kokain dengan terapi antibodi monoklonal dalam bentuk sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_6(t) - \alpha_{13}x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t) \quad (4.1)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \beta_3 \cdot x_4(t) + \beta_6 \cdot x_5(t) - \beta_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t) \quad (4.2)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \delta_1 \cdot x_3(t) \quad (4.3)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_2(t) - \beta_3 \cdot x_4(t) \quad (4.4)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = \beta_5 \cdot x_2(t) - \beta_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t) \quad (4.5)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_1(t) - \alpha_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t) \quad (4.6)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \delta_2 \cdot x_7(t) \quad (4.7)$$

#### Jenis

$x_1(t)$  = banyaknya konsentrasi antibodi di sentral pada waktu t

$x_2(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain di sentral pada waktu t

$x_3(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain antibodi kompleks di sentral pada waktu t

$x_4(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain di otak pada waktu t

$x_5(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain di perifer pada waktu t

$x_6(t)$  = banyaknya konsentrasi antibodi di perifer pada waktu t

$x_7(t)$  = banyaknya konsentrasi kokain antibodi kompleks di perifer pada waktu  $t$

### **Konstanta pengikat**

$k_1$  = konstanta asosiasi antibodi-kokain

$k_2$  = konstanta disosiasi antibodi-kokain

### **Konstanta farmakokinetik untuk antibodi h2E2**

$\alpha_1$  = laju eliminasi antibodi h2E2 dari kompartemen pusat

$\alpha_2$  = laju distribusi kompleks antibodi atau antibodi-kokain dari kompartemen perifer ke pusat

$\alpha_3$  = laju distribusi kompleks antibodi atau antibodi-kokain dari pusat ke kompartemen perifer

### **Konstanta farmakokinetik untuk kokain**

$\beta_1$  = laju eliminasi kokain dari kompartemen pusat

$\beta_2$  = laju eliminasi kokain dari kompartemen perifer

$\beta_3$  = laju distribusi kokain dari otak ke kompartemen pusat

$\beta_4$  = laju distribusi kokain dari kompartemen pusat ke otak

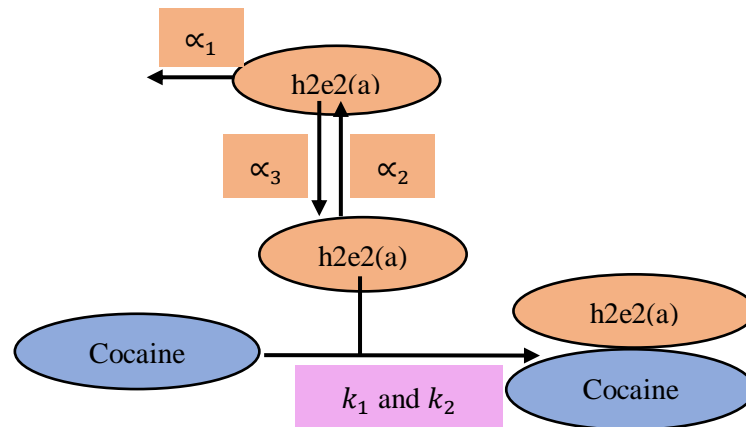
$\beta_5$  = laju distribusi kokain dari pusat ke kompartemen perifer

$\beta_6$  = laju distribusi kokain dari perifer ke kompartemen pusat

Laju pertambahan konsentrasi antibodi di dalam organ pusat dipengaruhi oleh jumlah konsentrasi antibodi kokain yang dimasukkan pengguna dengan laju distribusi kompleks sebesar  $\alpha_2$  per satuan waktu. Sebaliknya laju pengurangan konsentrasi antibodi di dalam organ pusat dipengaruhi oleh terdapatnya laju eliminasi dan distribusi antibodi dari pusat ke perifer dengan konstanta keluaran sebesar  $\alpha_{13}$  per satuan waktu dan formasi kompleks perifer yang dipengaruhi oleh

konstanta pengikat asosiasi dan disosiasi dengan konstanta keluaran sebesar  $k_1$  &  $k_2$ . Dampaknya, laju pergantian konsentrasi antibodi di dalam organ pusat bisa dimodelkan sebagai berikut:

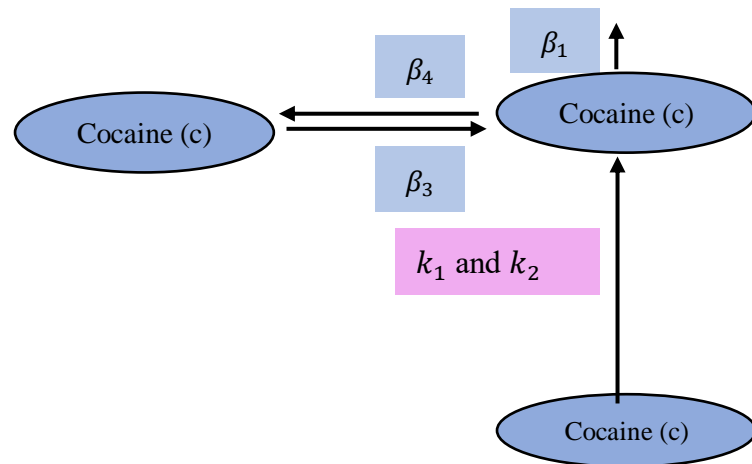
$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_6(t) - \alpha_{13}x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$



**Gambar 4.1** Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Antibodi di Sentral

Selanjutnya, untuk laju pertambahan konsentrasi kokain di dalam organ pusat dipengaruhi oleh jumlah konsentrasi kokain yang dimasukkan pengguna dengan laju distribusi dari otak ke pusat sebesar  $\beta_3$  per satuan waktu serta laju distribusi dari perifer ke pusat sebesar  $\beta_6$  per satuan waktu. Sebaliknya laju pengurangan konsentrasi kokain di dalam organ pusat dipengaruhi oleh terdapatnya laju eliminasi dari perifer dan distribusi kokain dari pusat ke otak dan pusat ke perifer dengan konstanta keluaran sebesar  $\beta_{14}$  per satuan waktu dan formasi kompleks perifer yang dipengaruhi oleh konstanta pengikat asosiasi dan disosiasi dengan konstanta keluaran sebesar  $k_1$  &  $k_2$ . Sehingga, laju pergantian konsentrasi kokain di dalam organ pusat bisa dimodelkan sebagai berikut:

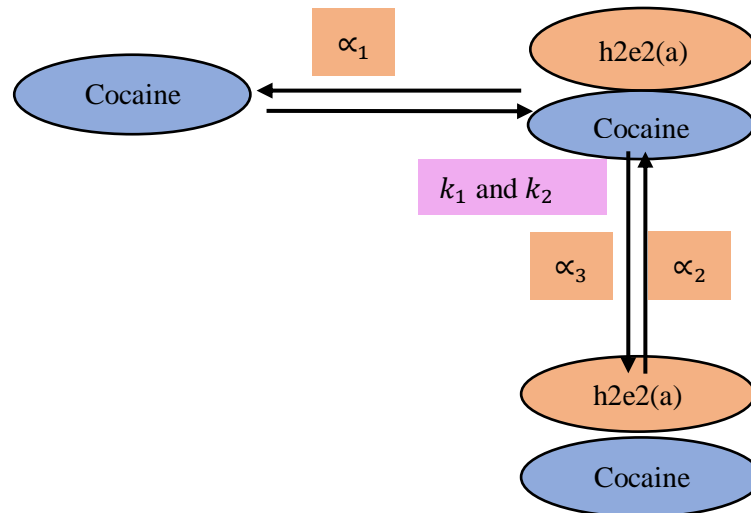
$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \beta_3 \cdot x_4(t) + \beta_6 \cdot x_5(t) - \beta_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$



**Gambar 4.2** Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain di Sentral

Selanjutnya, untuk laju pertambahan konsentrasi kompleks kokain antibodi di dalam organ pusat dipengaruhi oleh jumlah konsentrasi antibodi kokain yang dimasukkan pengguna dengan laju distribusi kompleks sebesar  $\alpha_2$  per satuan waktu dan formasi kompleks perifer yang dipengaruhi oleh konstanta pengikat asosiasi dan disosiasi dengan konstanta keluaran sebesar  $k_1$  &  $k_2$ . Sebaliknya laju pengurangan konsentrasi antibodi di dalam organ pusat dipengaruhi oleh terdapatnya laju distribusi antibodi dari pusat ke perifer dan eliminasi dengan konstanta keluaran sebesar  $\alpha_{31}$  per satuan waktu. Sehingga, laju pergantian konsentrasi kompleks antibodi kokain di dalam organ pusat bisa dimodelkan sebagai berikut:

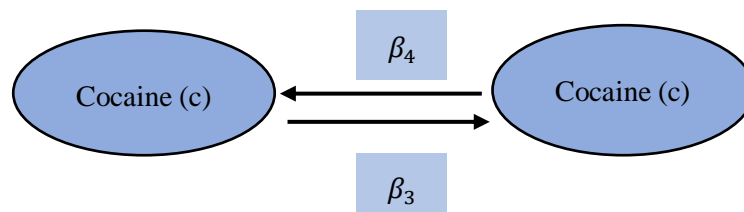
$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \delta_1 \cdot x_3(t)$$



**Gambar 4.3** Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain Antibodi Kompleks di Sentral

Selanjutnya, tinjau kompartemen otak. Laju pertambahan konsentrasi kokain di dalam otak (B) dipengaruhi oleh volume relatif darah dari kompartemen otak terhadap laju distribusi kokain dari pusat ke otak dengan konstanta masukan sebesar  $\beta_4$  per satuan waktu. Laju pengurangan konsentrasi kokain di dalam otak dipengaruhi oleh laju distribusi kokain dari otak ke pusat dengan konstanta masukan sebesar  $\beta_3$  per satuan waktu. Sehingga, laju pergantian konsentrasi kokain di dalam otak bisa dimodelkan sebagai berikut:

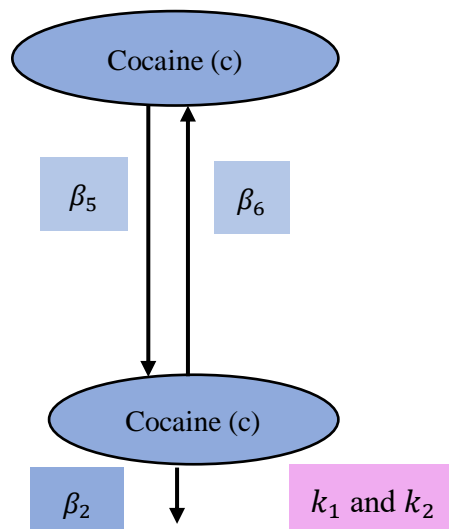
$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_2(t) - \beta_3 \cdot x_4(t)$$



**Gambar 4.4** Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain di Otak

Selanjutnya, tinjau kompartemen perifer. Laju pertambahan konsentrasi kokain di dalam perifer (Pr) dipengaruhi oleh volume relatif darah dari kompartemen perifer terhadap laju distribusi kokain dari pusat ke perifer dengan konstanta masukan sebesar  $\beta_5$  per satuan waktu. Laju pengurangan konsentrasi kokain di dalam perifer dipengaruhi oleh laju distribusi kokain dari perifer ke pusat dan laju eliminasi dari perifer dengan konstanta masukan sebesar  $\beta_{62}$  per satuan waktu dan formasi kompleks perifer yang dipengaruhi oleh konstanta pengikat asosiasi dan disosiasi dengan konstanta keluaran sebesar  $k_1$  &  $k_2$ . Sehingga, laju pergantian konsentrasi kokain di dalam perifer bisa dimodelkan sebagai berikut:

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = \beta_5 \cdot x_2(t) - \beta_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$



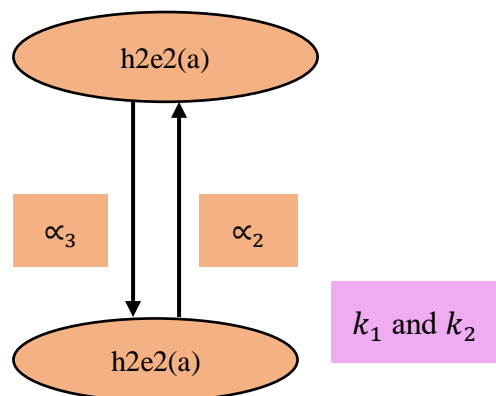
**Gambar 4.5** Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain di Perifer

Selanjutnya, untuk laju pertambahan konsentrasi antibodi di dalam perifer (Pr) dipengaruhi oleh volume relatif darah dari kompartemen perifer terhadap laju distribusi kompleks antibodi dari pusat ke perifer dengan konstanta masukan sebesar  $\alpha_3$  per satuan waktu. Laju pengurangan konsentrasi antibodi di dalam



perifer dipengaruhi oleh laju distribusi kompleks antibodi dari perifer ke pusat dengan konstanta masukan sebesar  $\alpha_2$  per satuan waktu dan formasi kompleks perifer yang dipengaruhi oleh konstanta pengikat asosiasi dan disosiasi dengan konstanta keluaran sebesar  $k_1$  &  $k_2$ . Sehingga, laju pergantian konsentrasi antibodi di dalam perifer bisa dimodelkan sebagai berikut:

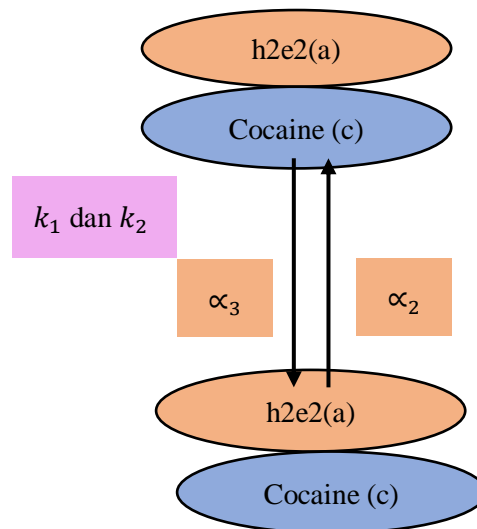
$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_1(t) - \alpha_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$



**Gambar 4.6** Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Antibodi di Perifer

Selanjutnya, untuk laju pertambahan konsentrasi kompleks kokain antibodi di dalam perifer (Pr) dipengaruhi oleh volume relatif darah dari kompartemen perifer terhadap laju distribusi kompleks antibodi dari pusat ke perifer dengan konstanta masukan sebesar  $\alpha_3$  per satuan waktu dan formasi kompleks perifer yang dipengaruhi oleh konstanta pengikat asosiasi dan disosiasi dengan konstanta keluaran sebesar  $k_1$  &  $k_2$ . Laju pengurangan konsentrasi antibodi di dalam perifer dipengaruhi oleh laju distribusi kompleks antibodi dari perifer ke pusat dengan konstanta masukan sebesar  $\alpha_2$  per satuan waktu. Sehingga, laju pergantian konsentrasi antibodi di dalam perifer bisa dimodelkan sebagai berikut:

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \delta_2 \cdot x_7(t)$$



**Gambar 4.7** Diagram Model Penyebaran Konsentrasi Kokain Antibodi Kompleks di Perifer

#### 4.1.2 Penentuan Titik Kesetimbangan Model Farmakokinetik Kokain dengan Terapi Antibodi Monoklonal

Dari pembahasan pada subbab 4.1 diperoleh persamaan diferensial 4.1-4.7, yaitu:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_6(t) - \alpha_{13}x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \beta_3 \cdot x_4(t) + \beta_6 \cdot x_5(t) - \beta_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \delta_1 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_2(t) - \beta_3 \cdot x_4(t)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = \beta_5 \cdot x_2(t) - \beta_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_1(t) - \alpha_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \delta_2 \cdot x_7(t)$$

Syarat agar sistem persamaan diatas setimbang adalah :

$$\frac{dx_i(t)}{dt} = 0, \text{ dimana } i = 1 \dots 7,$$

Dari persamaan keempat dan ketujuh diperoleh titik tetap sebagai berikut

$$x_2 = \beta_{34}x_4; \quad x_7 = \alpha_{32}x_3 + k_{12}x_5x_6$$

Dimana  $\beta_{34} = \frac{\beta_3}{\beta_4}$ ,  $\alpha_{32} = \frac{\alpha_3}{\delta_2}$ , dan  $k_{12} = \frac{k_1}{\delta_2}$

Kemudian substitusi  $x_4$  &  $x_7$  ke persamaan pertama, kedua, ketiga, kelima, dan keenam maka diperoleh:

$$\alpha_2x_6 - \alpha_{13}x_1 - k_1x_1\beta_{34}x_4 - k_2x_3 = 0 \quad (4.8)$$

$$\beta_3x_4 + \beta_6x_5 - \beta_{14}\beta_{34}x_4 - k_1x_1\beta_{34}x_4 - k_2x_3 = 0 \quad (4.9)$$

$$\alpha_2(\alpha_{32}x_3 + k_{12}x_5x_6) + k_1x_1\beta_{34}x_4 - \delta_1x_3 = 0 \quad (4.10)$$

$$\beta_5\beta_{34}x_4 - \beta_{62}x_5 - k_1x_6x_5 - k_2(\alpha_{32}x_3 + k_{12}x_5x_6) = 0 \quad (4.11)$$

$$\alpha_3x_1 - \alpha_2x_6 - k_1x_6x_5 - k_2(\alpha_{32}x_3 + k_{12}x_5x_6) = 0 \quad (4.12)$$

Tinjau persamaan (4.10) sehingga diperoleh titik kesetimbangan sebagai berikut

$$\alpha_2(\alpha_{32}x_3 + k_{12}x_5x_6) + k_1x_1\beta_{34}x_4 = \delta_1x_3$$

$$\alpha_2\alpha_{32}x_3 + \alpha_2k_{12}x_5x_6 + k_1x_1\beta_{34}x_4 = \delta_1x_3$$

$$\alpha_2k_{12}x_5x_6 + k_1x_1\beta_{34}x_4 = (-\alpha_2\alpha_{32} + \delta_1)x_3$$

$$k_{21}x_5x_6 + \beta_{43}x_1x_4 = \alpha_{23}x_3$$

$$x_3 = \frac{k_{21}x_5x_6 + \beta_{43}x_1x_4}{\alpha_{23}}$$

Dimana  $k_{21} = \alpha_2k_{12}$ ,  $\beta_{43} = k_1\beta_{34}$ ,  $\alpha_{23} = -\alpha_2\alpha_{32} + \delta_1$

Selanjutnya untuk nilai titik kesetimbangan diperoleh menggunakan *software maple* yang ditampilkan di lampiran.

## 4.2 Simulasi Numerik Model Farmakokinetik Kokain dengan Terapi

### Antibodi Monoklonal

Pada subbab ini akan di tampilkan simulasi dari solusi model

farmakokinetik kokain dengan terapi antibodi monoklonal. Simulasi ditampilkan dengan menggunakan *software matlab* . Nilai parameter model yang digunakan untuk simulasi dapat dilihat dalam Tabel 4.1.

**Tabel 4.1** Nilai Parameter-Parameter Model

Parameter	Nilai Parameter	Definisi	Sumber
$k_1$	0.21 /nM/detik	Konstanta asosiasi	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$k_2$	0.54 /detik	Konstanta disosiasi	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$\beta_1$	0.0006 /detik	Laju eliminasi kokain dari pusat	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$\beta_2$	0.00045 /detik	Laju eliminasi kokain dari perifer	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$\beta_3$	0.0004 /detik	Laju distribusi kokain dari otak ke pusat	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$\beta_4$	0.002 /detik	Laju distribusi kokain dari pusat ke otak	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$\beta_5$	0.045 /detik	Laju distribusi kokain dari pusat ke perifer	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$\beta_6$	0.0007 /detik	Laju distribusi kokain dari perifer ke pusat	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$\alpha_1$	0.000001 /detik	Laju eliminasi antibodi h2e2 dari pusat	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)
$\alpha_2$	0.0001 /detik	Laju distribusi kompleks antibodi dari perifer ke	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)

		pusat	
$\alpha_3$	0.001 /detik	Laju distribusi kompleks antibodi dari pusat ke perifer	Hanna,Zhang, dan Andrew (2017)

Dengan menggunakan nilai parameter pada tabel 4.1 dan nilai awal sebagai berikut:

$$x_1 = 0.1107191016 \text{ nmol}$$

$$x_2 = 0.002190777858 \text{ nmol}$$

$$x_3 = 0.00009413734412 \text{ nmol}$$

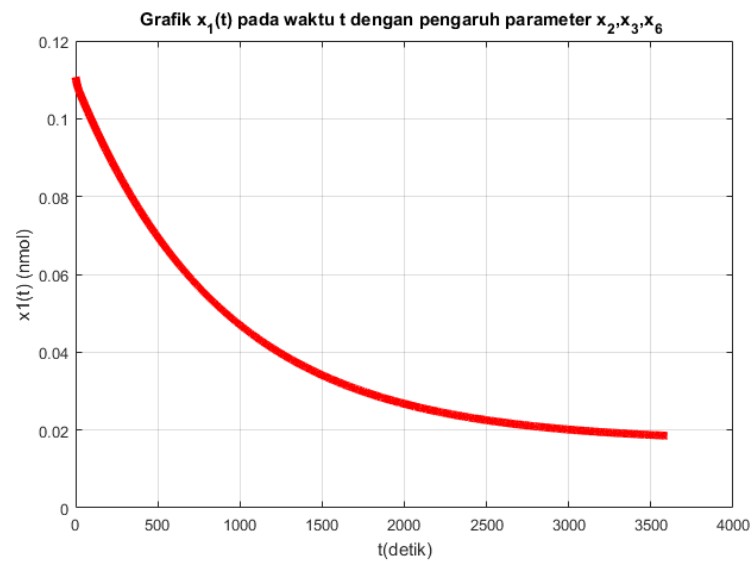
$$x_4 = 0.01095388929 \text{ nmol}$$

$$x_5 = 0.002674994696 \text{ nmol}$$

$$x_6 = 0.09057854038 \text{ nmol}$$

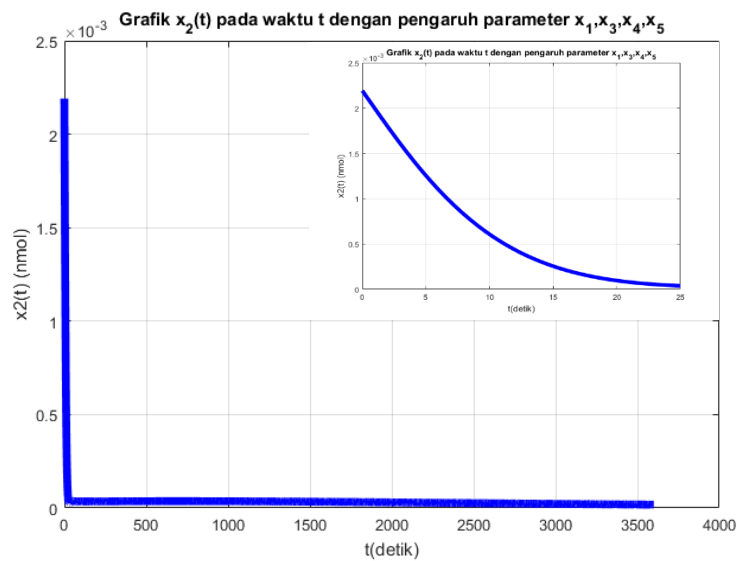
$$x_7 = 0.00009403491360 \text{ nmol}$$

Misal waktu peredaran kokain dalam tubuh ialah 3600 detik. Konsentrasi awal kokain di masing-masing kompartemen adalah  $\frac{dx_1(t)}{dt} = 0, \frac{dx_2(t)}{dt} = 0, \frac{dx_3(t)}{dt} = 0, \frac{dx_4(t)}{dt} = 0, \frac{dx_5(t)}{dt} = 0, \frac{dx_6(t)}{dt} = 0, \frac{dx_7(t)}{dt} = 0$ , maknanya belum disuntikkan kokain ke dalam tubuh sehingga diperoleh simulasi model sebagai berikut



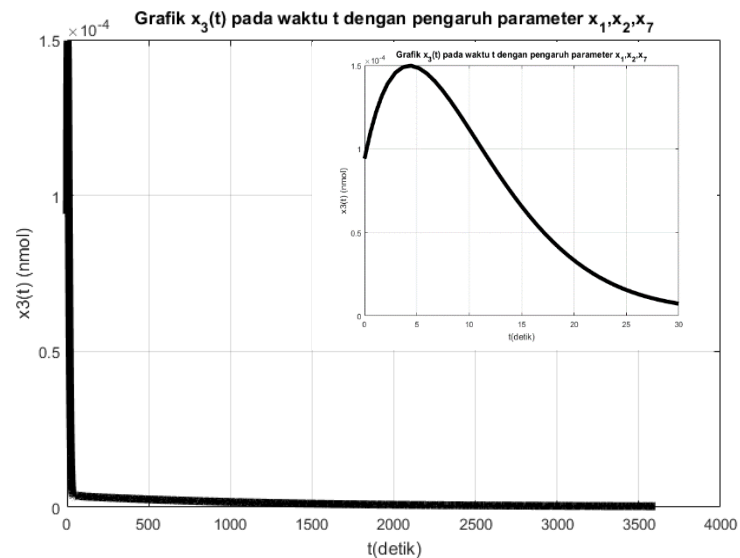
**Gambar 4.8** Konsentrasi Antibodi Di Dalam Organ Sentral Saat  $t$  3600 detik dengan pengaruh parameter  $\alpha_{13}$ ,  $\alpha_2$ ,  $k_1$ ,  $k_2$

Pada Gambar 4.8, disuntikkan antibodi ke dalam tubuh dengan laju distribusi kompleks dari perifer ke sentral sebesar  $0.0001 / \text{detik}$  dan mengalami laju eliminasi dan distribusi dari sentral ke perifer sebesar  $0.001001 / \text{detik}$ , sehingga dapat dilihat bahwa konsentrasi antibodi di dalam organ sentral dengan nilai titik tetap  $0.1107191016 \text{ nmol}$  mengalami penurunan ketika  $t$  berada di antara 0 sampai 3600 detik dan selanjutnya akan bergerak secara lambat hingga mencapai titik kesetimbangannya.



**Gambar 4.9** Konsentrasi Kokain Di Dalam Organ Sentral Saat  $t$  3600 Detik dengan pengaruh parameter  $\beta_{14}$ ,  $\beta_3$ ,  $\beta_6$ ,  $k_1$ ,  $k_2$

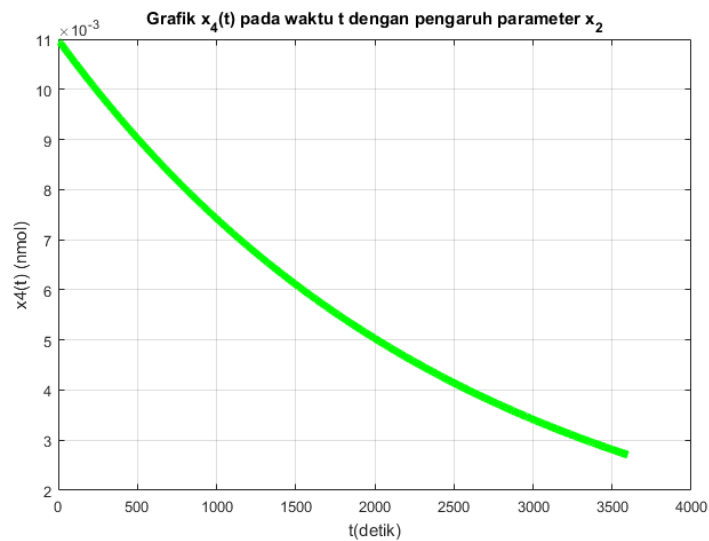
Pada Gambar 4.9, disuntikkan kokain ke dalam tubuh dengan laju distribusi dari otak ke sentral dan perifer ke sentral sebesar  $0.0004 / \text{detik}$  dan  $0.0007 / \text{detik}$  serta mengalami laju eliminasi dan distribusi dari sentral ke otak sebesar  $0.0476 / \text{detik}$ , sehingga dapat dilihat bahwa konsentrasi kokain di dalam organ sentral dengan nilai titik tetap  $0.002190777858 \text{ nmol}$  mengalami penurunan ketika  $t$  berada diantara 0 sampai 25 detik dan ketika  $t$  lebih dari 25 detik bergerak konstan hingga mencapai titik kesetimbangannya.



**Gambar 4.10** Konsentrasi Kompleks Kokain Antibodi Di dalam Organ Sentral Saat  $t$  3600 Detik dengan pengaruh parameter  $\delta_1, \alpha_2, k_1, k_2$

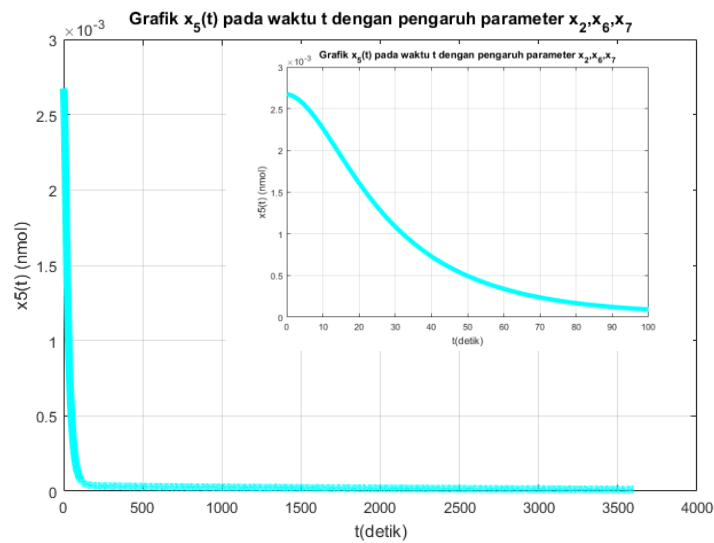
Pada Gambar 4.10, disuntikkan kompleks kokain antibodi ke dalam tubuh dengan laju distribusi kompleks dari perifer ke sentral sebesar  $0.0001 / \text{detik}$  dan mengalami laju distribusi dan eliminasi dari sentral ke perifer sebesar  $0.001001 / \text{detik}$ , sehingga dapat dilihat bahwa konsentrasi kompleks kokain antibodi di dalam organ sentral dengan nilai titik tetap  $0.00009413734412 \text{ nmol}$  mengalami peningkatan dan penurunan ketika  $t$  berada diantara 0 sampai 30 detik dan ketika  $t$  lebih dari 30 detik bergerak konstan hingga mencapai titik kesetimbangannya.





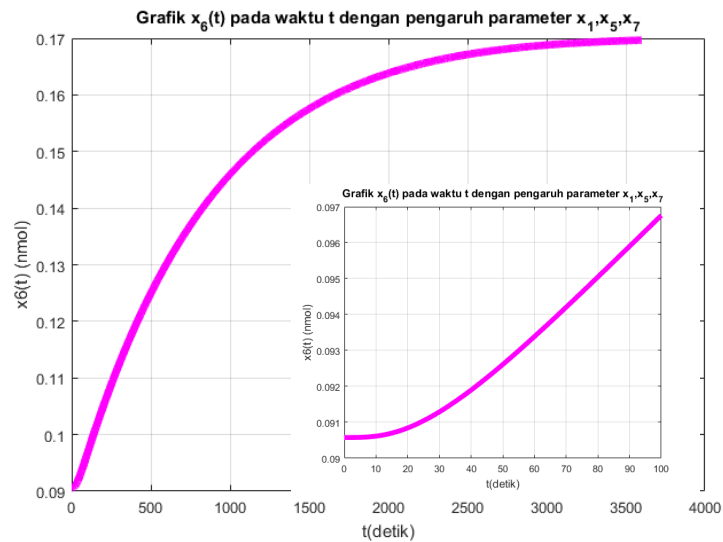
**Gambar 4.11** Konsentrasi Kokain Di Dalam Organ Otak Saat  $t$  3600 Detik dengan pengaruh parameter  $\beta_3, \beta_4$

Pada Gambar 4.11, disuntikkan kokain ke dalam tubuh dengan laju distribusi dari sentral ke otak sebesar  $0.002 /detik$  dan mengalami laju distribusi dari otak ke sentral sebesar  $0.0004 /detik$ , sehingga dapat dilihat bahwa konsentrasi kokain di dalam organ otak dengan nilai titik tetap  $0.01095388929 \text{ nmol}$  mengalami penurunan ketika  $t$  berada di antara 0 sampai 3600 detik dan selanjutnya akan bergerak secara lambat hingga mencapai titik kesetimbangannya.



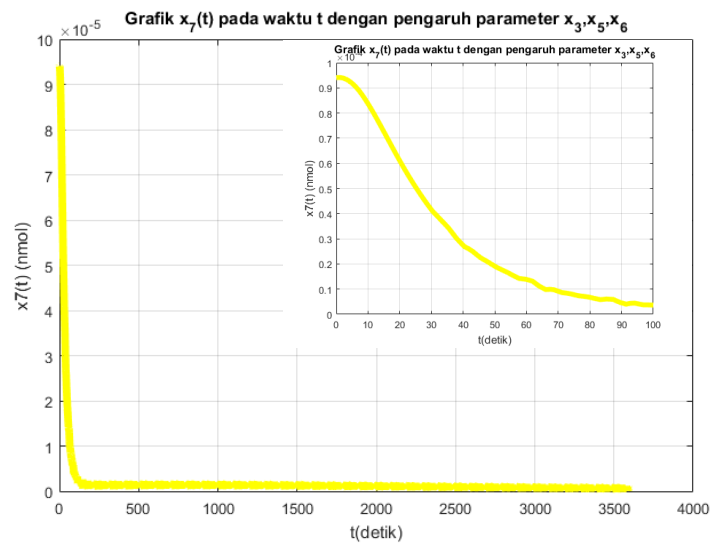
**Gambar 4.12** Konsentrasi Kokain Di Dalam Organ Perifer Saat  $t$  3600 Detik dengan pengaruh parameter  $\beta_{62}, \beta_5, k_1, k_2$

Pada Gambar 4.12, disuntikkan kokain ke dalam tubuh dengan laju distribusi dari sentral ke perifer sebesar  $0.045 / \text{detik}$  dan mengalami laju distribusi dan eliminasi dari perifer ke sentral sebesar  $0.00115 / \text{detik}$ , sehingga dapat dilihat bahwa konsentrasi kokain di dalam organ perifer dengan nilai titik tetap  $0.002674994696 \text{ nmol}$  mengalami penurunan dan peningkatan ketika  $t$  berada di antara 0 sampai 100 detik dan selanjutnya akan bergerak konstan hingga mencapai titik kesetimbangannya.



**Gambar 4.13** Konsentrasi Antibodi Di Dalam Organ Perifer Saat  $t$  3600 Detik dengan pengaruh parameter  $\alpha_2, \alpha_3, k_1, k_2$

Pada Gambar 4.13, disuntikkan antibodi ke dalam tubuh dengan laju distribusi dari sentral ke perifer sebesar  $0.01 / \text{detik}$  dan mengalami laju distribusi dan eliminasi dari perifer ke sentral sebesar  $0.001 / \text{detik}$ , sehingga dapat dilihat bahwa konsentrasi antibodi di dalam organ perifer dengan nilai titik tetap  $0.09057854038 \text{ nmol}$  mengalami peningkatan ketika  $t$  berada diantara 0 sampai 100 detik dan selanjutnya akan bergerak secara lambat hingga mencapai titik kesetimbangannya.



**Gambar 4.14** Konsentrasi Kompleks Kokain Antibodi Di Dalam Organ Perifer Saat  $t$  3600 Detik dengan pengaruh parameter  $\delta_2, \alpha_3, k_1, k_2$

Pada Gambar 4.14, disuntikkan kompleks kokain antibodi ke dalam tubuh dengan laju distribusi dari sentral ke perifer sebesar  $0.01 / \text{detik}$  dan mengalami laju distribusi dan eliminasi dari perifer ke sentral sebesar  $0.001 / \text{detik}$ , sehingga dapat dilihat bahwa konsentrasi kompleks kokain antibodi di dalam organ perifer dengan nilai titik tetap  $0.00009403491360 \text{ nmol}$  mengalami penurunan ketika  $t$  berada diantara 0 sampai 100 detik dan selanjutnya bergerak konstan hingga mencapai titik kesetimbangannya.

## BAB 5

### PENUTUP

#### 5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis yang dilakukan, diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Model farmakokinetik kokain dengan terapi antibodi monoklonal sebagai berikut:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_6(t) - \alpha_{13}x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \beta_3 \cdot x_4(t) + \beta_6 \cdot x_5(t) - \beta_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \alpha_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \delta_1 \cdot x_3(t)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_2(t) - \beta_3 \cdot x_4(t)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = \beta_5 \cdot x_2(t) - \beta_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_1(t) - \alpha_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \alpha_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \delta_2 \cdot x_7(t)$$

Dengan nilai awal yaitu  $x_1 = 0.1107191016 \text{ nmol}$ ,  $x_2 =$

$0.002190777858 \text{ nmol}$ ,  $x_3 = 0.00009413734412 \text{ nmol}$ ,  $x_4 =$

$0.01095388929 \text{ nmol}$ ,  $x_5 = 0.002674994696 \text{ nmol}$ ,  $x_6 =$

$0.09057854038 \text{ nmol}$ ,  $x_7 = 0.00009403491360 \text{ nmol}$

2. Hasil simulasi menunjukkan bahwa efek terapi antibodi yang diberikan berhasil menetralkan konsentrasi kokain di organ pusat dalam jangka waktu 3600 detik. Namun, untuk konsentrasi kokain di dalam otak belum berhasil

dinetralkan terapi antibodi dalam jangka waktu 3600 detik .

## **5.2 Saran**

Dalam penulisan skripsi ini, penulis menggunakan terapi antibodi monoklonal untuk mempercepat metabolisme di dalam tubuh. Selain itu penulis juga menggunakan nilai awal  $x_4 = 0$  dan  $x_7 = 0$ . Penulis menyarankan untuk dilakukan pengkajian lebih lanjut dengan mengubah nilai awal yang digunakan. Hal yang lain dapat pula diteliti dengan menggunakan terapi selain antibodi seperti vaksin, protein, dll. Hal ini diharapkan dapat menjadi pedoman untuk pemodelan matematika tentang farmakokinetik yang lebih kompleks dan lebih mendekati realitas yang ada.

## DAFTAR PUSTAKA

- Al-Quran Terjemahan. 2015. Departemen Agama RI. Bandung: CV Darus Sunnah.
- Anggreni, D. (2015). Dampak bagi Pengguna Narkotika, Psikotropika dan Zat Adiktif (NAPZA) di Kelurahan Gunung kelua Samarinda Ulu. *EJournal Sosiatri-Sosiologi*.
- BNN . Badan Narkotika Nasional. 2017. Kamus Narkoba.
- Chawla, S. (2012). *United Nations Office on Drugs and Crime*. New York.
- Eleanora, F. N. (2011). Bahaya Penyalahgunaan Narkoba serta Usaha Pencegahan dan penanggulangannya. *Jurnal Hukum* , XXV.
- Gorelick, D. A. (2008). Pharmacokinetic approaches to treatment of drug addiction. *Expert Rev Clin Pharmacol* 1 , 277-290.
- Herwana, E. (1999). *Peranan Kelainan Butirilkolinesterase terhadap Kelainan Suksinolkolin*. Kedokteran Trisakti.
- Lapidus, L. A. (1971). *Numerical Solution of Ordinary Differential Equations* . Academic Press, NewYork.
- Lestari. (2012). Pengembangan Model Penyebaran Pengguna Narkoba White-Comiskey. *Institut Pertanian Bogor* .
- Mortensen, S., (2008). Introduction to PK/PD modelling with fokus on PK and stochastic differential equations. *DTU Informatics* .
- Murray, J. (2002). *Mathematical Biology I: An Introduction Third Edition*. New York : Springer-Verlag .
- N.Wetzel , Hanna , Zhang , Tongli & B.Norman , Andrew. (2017). *A mathematical model of a recombinant humanized anti-cocaine monoclonal antibody's effects on cocaine pharmacokinetics in mice* , Life Science
- Nafyeh, B. (1995). *Applied Nonlinear Dynamic Analytic Computational and Experimental Method*. New York: John Wiley & Sons Inc.
- Parker, J., & Philip, P. (2004). *Hepatitis B Virus A Medical Dictionary, Biography and Annotated Research Guide to Internet References*. ICON Group International USA.
- Perko. (1996). *Differential Equations and Dynamical System* . New York : Springer-Verlag.
- Volkow, M. (2014). *Drugs, Brains, and Behavior The Science of Addiction*. *National Institute on Drug Abuse*
- Xue, L., Ko, M., (2011). Design, Preparation, and Characterization of High-Activity Mutants of Human Butyrylcholinesterase Specific for Detoxification of Cocaine. *Mol Pharmacol* 79 , 290-297.
- Zheng, F., & Chang-Guo, Z. (2012). *Modeling of Pharmacocinetics of Cocaine in Human Reveals the Feasibility for Development of Enzyme Therapies for Drugs of Abuse*. PLOT COMPUTATIONAL BIOLOGY .

## LAMPIRAN

### Lampiran 1

#### Koding Titik Tetap menggunakan Software Maple

> restart  
> with(plots) :  
> with(DEtools) :  
>  $k_1 := 0.21; k_2 := 0.54; k_3 := 2.5; \beta_1 := 0.0006; \beta_4 := 0.002; \beta_3 := 0.0004; \beta_5 := 0.045; \beta_6 := 0.0007; \beta_2 := 0.00045; \alpha_1 := 0.000001; \alpha_3 := 0.001; \alpha_2 := 0.0001; \eta := 10; \delta := 0.45;$

$$k_1 := 0.21$$

$$k_2 := 0.54$$

$$k_3 := 2.5$$

$$\beta_1 := 0.0006$$

$$\beta_4 := 0.002$$

$$\beta_3 := 0.0004$$

$$\beta_5 := 0.045$$

$$\beta_6 := 0.0007$$

$$\beta_2 := 0.00045$$

$$\alpha_1 := 0.000001$$

$$\alpha_3 := 0.001$$

$$\alpha_2 := 0.0001$$

$$\eta := 10$$

$$\delta := 0.45$$

>  $\alpha_{13} := \alpha_1 + \alpha_3;$

$$\alpha_{13} := 0.001001$$

>  $\alpha_{31} := \alpha_3 + \alpha_1;$

$$\alpha_{31} := 0.001001$$

>  $\beta_{14} := \beta_1 + \beta_4 + \beta_5;$

$$\beta_{14} := 0.0476$$

>  $\beta_{62} := \beta_6 + \beta_2;$

$$\beta_{62} := 0.00115$$

>  $\delta_1 := \alpha_{31} + k_2;$

$$\delta_1 := 0.541001$$

>  $\delta_2 := \alpha_2 + k_2;$

$$\delta_2 := 0.5401$$

>  $f1 := \alpha_2 \cdot x_6 - \alpha_{13} \cdot x_1 - k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 - k_2 \cdot x_3;$

$$f1 := -0.21 x_1 x_2 - 0.001001 x_1 - 0.54 x_3 + 0.0001 x_6$$



- >  $f2 := \text{beta}_3 \cdot x_4 + \text{beta}_6 \cdot x_5 - \text{beta}_{14} \cdot x_2 - k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 - k_2 \cdot x_3;$   
 $f2 := -0.21 x_1 x_2 - 0.0476 x_2 - 0.54 x_3 + 0.0004 x_4 + 0.0007 x_5$
- >  $f3 := \text{alpha}_2 \cdot x_7 + k_1 \cdot x_1 \cdot x_2 - \text{delta}_1 \cdot x_3;$   
 $f3 := 0.21 x_1 x_2 - 0.541001 x_3 + 0.0001 x_7$
- >  $f4 := \text{beta}_4 \cdot x_2 - \text{beta}_3 \cdot x_4;$   
 $f4 := 0.002 x_2 - 0.0004 x_4$
- >  $f5 := \text{beta}_5 \cdot x_2 - \text{beta}_{62} \cdot x_5 - k_1 \cdot x_6 \cdot x_5 - k_2 \cdot x_7;$   
 $f5 := -0.21 x_5 x_6 + 0.045 x_2 - 0.00115 x_5 - 0.54 x_7$
- >  $f6 := \text{alpha}_3 \cdot x_1 - \text{alpha}_2 \cdot x_6 - k_1 \cdot x_6 \cdot x_5 - k_2 \cdot x_7;$   
 $f6 := -0.21 x_5 x_6 + 0.001 x_1 - 0.0001 x_6 - 0.54 x_7$
- >  $f7 := \text{alpha}_3 \cdot x_3 + k_1 \cdot x_6 \cdot x_5 - \text{delta}_2 \cdot x_7;$   
 $f7 := 0.21 x_5 x_6 + 0.001 x_3 - 0.5401 x_7$
- >  $d1 := \text{diff}(x_1(t), t) = \text{alpha}_2 \cdot x_6(t) - \text{alpha}_{13} \cdot x_1(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$   
 $d1 := \frac{d}{dt} x_1(t) = 0.0001 x_6(t) - 0.001001 x_1(t) - 0.21 x_1(t) x_2(t) - 0.54 x_3(t)$
- >  $d2 := \text{diff}(x_2(t), t) = \text{beta}_3 \cdot x_4(t) + \text{beta}_6 \cdot x_5(t) - \text{beta}_{14} \cdot x_2(t) - k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - k_2 \cdot x_3(t)$   
 $d2 := \frac{d}{dt} x_2(t) = 0.0004 x_4(t) + 0.0007 x_5(t) - 0.0476 x_2(t) - 0.21 x_1(t) x_2(t) - 0.54 x_3(t)$
- >  $d3 := \text{diff}(x_3(t), t) = \text{alpha}_2 \cdot x_7(t) + k_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) - \text{delta}_1 \cdot x_3(t)$   
 $d3 := \frac{d}{dt} x_3(t) = 0.0001 x_7(t) + 0.21 x_1(t) x_2(t) - 0.541001 x_3(t)$
- >  $d4 := \text{diff}(x_4(t), t) = \text{beta}_4 \cdot x_2(t) - \text{beta}_3 \cdot x_4(t);$   
 $d4 := \frac{d}{dt} x_4(t) = 0.002 x_2(t) - 0.0004 x_4(t)$
- >  $d5 := \text{diff}(x_5(t), t) = \text{beta}_5 \cdot x_2(t) - \text{beta}_{62} \cdot x_5(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$   
 $d5 := \frac{d}{dt} x_5(t) = 0.045 x_2(t) - 0.00115 x_5(t) - 0.21 x_6(t) x_5(t) - 0.54 x_7(t)$
- >  $d6 := \text{diff}(x_6(t), t) = \text{alpha}_3 \cdot x_1(t) - \text{alpha}_2 \cdot x_6(t) - k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - k_2 \cdot x_7(t)$   
 $d6 := \frac{d}{dt} x_6(t) = 0.001 x_1(t) - 0.0001 x_6(t) - 0.21 x_6(t) x_5(t) - 0.54 x_7(t)$
- >  $d7 := \text{diff}(x_7(t), t) = \text{alpha}_3 \cdot x_3(t) + k_1 \cdot x_6(t) \cdot x_5(t) - \text{delta}_2 \cdot x_7(t)$   
 $d7 := \frac{d}{dt} x_7(t) = 0.001 x_3(t) + 0.21 x_6(t) x_5(t) - 0.5401 x_7(t)$
- >  $\text{solusi} := \text{solve}(\{f1, f2, f3, f4, f5, f6, f7\}, \{x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7\});$

$solusi := \{x_1 = 0., x_2 = 0., x_3 = 0., x_4 = 0., x_5 = 0., x_6 = 0., x_7 = 0.\}, \{x_1 = -0.0001090616935, x_2 = -3.649611848 \cdot 10^{-9}, x_3 = 1.731381076 \cdot 10^{-13}, x_4 = -1.824805924 \cdot 10^{-8}, x_5 = -2.374931697 \cdot 10^{-7}, x_6 = -0.001091705781, x_7 = 1.008099113 \cdot 10^{-10}\}, \{x_1 = -0.1107191016, x_2 = -0.002190777858, x_3 = 0.00009413734412, x_4 = -0.01095388929, x_5 = 0.002674994696, x_6 = -0.09057854038, x_7 = -0.00009403491360\}, \{x_1 = -0.1088613857, x_2 = -0.0001973621291, x_3 = 0.000008338340161, x_4 = -0.0009868106454, x_5 = 0.00002123531500, x_6 = -0.9995566928, x_7 = -0.000008237550302\}$

>

$titikawal := [[x_1(0) = 0.1107191016, x_2(0) = 0.002190777858, x_3(0) = 0.00009413734412, x_4(0) = 0.01095388929, x_5(0) = 0.002674994696, x_6(0) = 0.09057854038, x_7(0) = 0.00009403491360]]$

$titikawal := [[x_1(0) = 0.1107191016, x_2(0) = 0.002190777858, x_3(0) = 0.00009413734412, x_4(0) = 0.01095388929, x_5(0) = 0.002674994696, x_6(0) = 0.09057854038, x_7(0) = 0.00009403491360]]$

## Lampiran 2

### Koding Simulasi Model Farmakokinetik Kokain Saat t 3600 Detik menggunakan Software Matlab

```

function dxdt=cocaine(~,x)
k1=0.21;
k2=0.54;
beta1=0.0006;
beta2=0.00045;
beta3=0.0004;
beta4=0.002;
beta5=0.045;
beta6=0.0007;
alpha1=0.000001;
alpha2=0.0001;
alpha3=0.001;
alpha13=alpha1+alpha3;
alpha31=alpha3+alpha1;
beta14=beta1+beta4+beta5;
beta62=beta6+beta2;
delta1=alpha31+k1;
delta2=alpha2+k2;

x1=x(1);
x2=x(2);
x3=x(3);
x4=x(4);
x5=x(5);
x6=x(6);
x7=x(7);

```

```

dxdt_1=alpha2*x6-alpha13*x1-k1*x1*x2-k2*x3;
dxdt_2=beta3*x4+beta6*x5-beta14*x2-k1*x1*x2-k2*x3;
dxdt_3=alpha2*x7+k1*x1*x2-delta1*x3;
dxdt_4=beta4*x2-beta3*x4;
dxdt_5=beta5*x2-beta62*x5-k1*x6*x5-k2*x7;
dxdt_6=alpha3*x1-alpha2*x6-k1*x6*x5-k2*x7;
dxdt_7=alpha3*x3+k1*x6*x5-delta2*x7;
dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4;dxdt_5;dxdt_6;dxdt_7];
end

clc;clear all;

figure(1)
[t,x]=ode45(@cocaine,[0 3600],[0.1107191016, 0.2190777858e-2,
0.9413734412e-4, 0.1095388929e-1, 0.2674994696e-2, 0.9057854038e-
1, 0.9403491360e-4]);
plot(t,x(:,1),'r','LineWidth',5);
title(['Grafik x_1(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_2,x_3,x_6 '])
xlabel('t(detik)')
ylabel('x1(t) (nmol)')
grid on

figure (2)
plot(t,x(:,2),'b','Linewidth',5);
title('Grafik x_2(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_1,x_3,x_4,x_5')
xlabel('t(detik)')
ylabel('x2(t) (nmol)')
grid on

figure(3)
plot(t,x(:,3),'k','Linewidth',5);
title('Grafik x_3(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_1,x_2,x_7')
xlabel('t(detik)')
ylabel('x3(t) (nmol)')
grid on

figure(4)
plot(t,x(:,4),'g','Linewidth',5);
title('Grafik x_4(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter x_2');
xlabel('t(detik)');
ylabel('x4(t) (nmol)');
grid on

figure(5)
plot(t,x(:,5),'c','Linewidth',5);
title('Grafik x_5(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_2,x_6,x_7');
xlabel('t(detik)');
ylabel('x5(t) (nmol)');
grid on

figure(6)
plot(t,x(:,6),'m','Linewidth',5);

```

```

title('Grafik x_6(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_1,x_5,x_7');
xlabel('t(detik)');
ylabel('x6(t) (nmol)');
grid on

figure(7)
plot(t,x(:,7),'y','Linewidth',5);
title('Grafik x_7(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_3,x_5,x_6');
xlabel('t(detik)');
ylabel('x7(t) (nmol)');
grid on

```

### Lampiran 3

#### Koding Simulasi Model Farmakokinetik Kokain Saat t 100 Detik menggunakan Software Matlab

```

function dxdt=cocaine(~,x)
k1=0.21;
k2=0.54;
beta1=0.0006;
beta2=0.00045;
beta3=0.0004;
beta4=0.002;
beta5=0.045;
beta6=0.0007;
alpha1=0.000001;
alpha2=0.0001;
alpha3=0.001;
alpha13=alpha1+alpha3;
alpha31=alpha3+alpha1;
beta14=beta1+beta4+beta5;
beta62=beta6+beta2;
delta1=alpha31+k1;
delta2=alpha2+k2;

x1=x(1);
x2=x(2);
x3=x(3);
x4=x(4);
x5=x(5);
x6=x(6);
x7=x(7);

dxdt_1=alpha2*x6-alpha13*x1-k1*x1*x2-k2*x3;
dxdt_2=beta3*x4+beta6*x5-beta14*x2-k1*x1*x2-k2*x3;
dxdt_3=alpha2*x7+k1*x1*x2-delta1*x3;
dxdt_4=beta4*x2-beta3*x4;
dxdt_5=beta5*x2-beta62*x5-k1*x6*x5-k2*x7;
dxdt_6=alpha3*x1-alpha2*x6-k1*x6*x5-k2*x7;
dxdt_7=alpha3*x3+k1*x6*x5-delta2*x7;
dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4;dxdt_5;dxdt_6;dxdt_7];
end

clc;clear all;

```

```

figure(1)
[t,x]=ode45(@cocaine,[0 100],[0.1107191016, 0.2190777858e-2,
0.9413734412e-4, 0.1095388929e-1, 0.2674994696e-2, 0.9057854038e-
1, 0.9403491360e-4]);
plot(t,x(:,1),'r','LineWidth',5);
title(['Grafik x_1(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_2,x_3,x_6 '])
xlabel('t(detik)')
ylabel('x1(t) (nmol)')
grid on

figure (2)
plot(t,x(:,2),'b','Linewidth',5);
title('Grafik x_2(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_1,x_3,x_4,x_5')
xlabel('t(detik)')
ylabel('x2(t) (nmol)')
grid on

figure(3)
plot(t,x(:,3),'k','Linewidth',5);
title('Grafik x_3(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_1,x_2,x_7')
xlabel('t(detik)')
ylabel('x3(t) (nmol)')
grid on

figure(4)
plot(t,x(:,4),'g','Linewidth',5);
title('Grafik x_4(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter x_2');
xlabel('t(detik)');
ylabel('x4(t) (nmol)');
grid on

figure(5)
plot(t,x(:,5),'c','Linewidth',5);
title('Grafik x_5(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_2,x_6,x_7');
xlabel('t(detik)');
ylabel('x5(t) (nmol)');
grid on

figure(6)
plot(t,x(:,6),'m','Linewidth',5);
title('Grafik x_6(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_1,x_5,x_7');
xlabel('t(detik)');
ylabel('x6(t) (nmol)');
grid on

figure(7)
plot(t,x(:,7),'y','Linewidth',5);
title('Grafik x_7(t) pada waktu t dengan pengaruh parameter
x_3,x_5,x_6');
xlabel('t(detik)');
ylabel('x7(t) (nmol)');
grid on

```

## RIWAYAT HIDUP



Ayub Tri Basofi, lahir di Malang pada tanggal 11 Mei 1999. Ia merupakan anak ketiga dari 5 bersaudara dari pasangan Bapak Slamet Irianto dan Ibu Rumiati (Almh). Laki-laki yang akrab disapa Ayub ini telah menempuh Pendidikan formal mulai dari TK Dharma Wanita, setelah itu menempuh pendidikan dasar di MI Nurul Huda Mulyorejo dan lulus pada tahun 2011. Kemudian melanjutkan ke SMPN 1 Malang dan lulus pada tahun 2014, lalu melanjutkan ke jenjang berikutnya di SMAN 2 Malang dan lulus pada tahun 2017. Selanjutnya pada tahun yang sama menempuh kuliah di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada program studi matematika.

Selama menjadi mahasiswa, dia berperan aktif pada organisasi kampus dalam rangka mengembangkan kompetensi akademiknya dengan menjadi anggota Himpunan Mahasiswa Jurusan (HMJ) Matematika serta berperan aktif dalam kepanitiaan.



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 : Ayub Tri Basofi  
NIM : 17610090  
Fakultas / Program Studi : Sains dan Teknologi / Matematika  
Judul Skripsi : Deskripsi Model Farmakokinetik Kokain  
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si  
Pembimbing II : Erna Herawati, M.Pd

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	2 Februari 2021	Konsultasi Judul dan Bab I	1.
2.	9 April 2021	Konsultasi Revisi Bab I	2.
3.	14 September 2022	Konsultasi Bab II dan III	3.
4.	15 September 2022	Konsultasi Revisi Bab II dan III	4.
5.	21 Desember 2022	Konsultasi Kajian Agama	5.
6.	22 Desember 2022	Konsultasi Revisi Kajian Agama	6.
7.	23 Desember 2022	ACC Seminar Proposal	7.
8.	20 Maret 2023	Konsultasi Bab IV dan V	8.
9.	21 Maret 2023	Konsultasi Revisi Bab IV dan V	9.
10.	20 Maret 2023	Konsultasi Kajian Agama	10.
11.	12 Mei 2023	ACC Seminar Hasil	11.
12.	31 Mei 2023	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	12.
13.	31 Mei 2023	Konsultasi Kajian Agama	13.
14.	31 Mei 2023	ACC Matriks Revisi Seminar Hasil	14.
15.	23 Juni 2023	ACC Keseluruhan	15.

Malang, 23 Juni 2023

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Matematika

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

