

PENGEMBANGAN MODEL DINAMIKA CORTEX–THALAMUS– BASAL GANGLIA (CTBG) DENGAN TERAPI LEVODOPA PADA PENYAKIT PARKINSON

HAYATUN NUFUS ZAHRA



**PROGRAM STUDI BIOFISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**



@Hak cipta milik IPB University

IPB University



IPB University
— Bogor Indonesia —

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Perpustakaan IPB University

PERNYATAAN MENGENAI TESIS DAN SUMBER INFORMASI SERTA PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa tesis dengan judul “Pengembangan Model Dinamika *Cortex – Thalamus – Basal Ganglia* (CTBG) dengan Terapi Levodopa pada Penyakit Parkinson” adalah karya saya dengan arahan dari dosen pembimbing dan belum diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal dari atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka di bagian akhir tesis ini.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta dari karya tulis saya kepada Institut Pertanian Bogor.

Bogor, 2 Juli 2026

Hayatun Nufus Zahra
G7501241003



RINGKASAN

HAYATUN NUFUS ZAHRA. Model Dinamika *Cortex – Thalamus Basal Ganglia* (CTBG) dengan Terapi Levodopa pada Penyakit Parkinson. Dibimbing oleh AGUS KARTONO dan FAOZAN.

Penyakit Parkinson (PD) merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai oleh deplesi dopamin di dalam sistem saraf pusat. Keadaan patologis ini memicu ketidakseimbangan dinamika pada sirkuit *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG), yang bermanifestasi pada kemunculan osilasi kelistrikan abnormal berupa pola *rebound bursting* pada populasi neuron. Meskipun intervensi Levodopa diakui sebagai terapi farmakologis standar, fluktuasi konsentrasi obat akibat strategi pemberian dosis yang kurang tepat sering kali memicu komplikasi motorik klinis yang parah, seperti *wearing-off* dan *peak-dose dyskinesia*. Oleh karena itu, penelitian ini berfokus pada pengembangan model dinamika komputasi sirkuit CTBG untuk merepresentasikan aktivitas elektrofisiologis neuron secara *in silico*, sekaligus memprediksi dan mengevaluasi efikasi pemulihan dari berbagai variasi skenario dosis terapi Levodopa.

Metode penelitian bertumpu pada pemodelan matematika sistem persamaan diferensial berbasis konduktansi (model Hodgkin-Huxley) untuk menyimulasikan dinamika kelistrikan membran pada empat populasi neuron utama, yaitu Subthalamic Nucleus (STN), Globus Pallidus externus (GPe), Globus Pallidus internus (GPi), dan *Thalamus*. Efek obat diintegrasikan melalui pendekatan farmakokinetik dua kompartemen dan farmakodinamik, di mana konsentrasi Levodopa di otak diformulasikan sebagai modulator multi-target. Modulasi ini dieksekusi menggunakan parameter sensitivitas fungsional untuk menormalisasi konduktansi sinaptik dan arus bias intrinsik jaringan, yang dilengkapi dengan fungsi syarat batas fisiologis guna memastikan validitas hukum biofisika.

Hasil simulasi komputasi membuktikan bahwa model ini berhasil merepresentasikan hiperaktivitas pada STN dan GPi, serta hipoaktivitas pada GPe yang memblokir transmisi sinyal talamus pada kondisi ketiadaan dopamin. Evaluasi skenario terapi menunjukkan bahwa pemberian dosis terbagi (fraksionasi) dengan interval rapat mampu mempertahankan konsentrasi Levodopa yang tetap stabil di dalam jendela terapeutik, jauh lebih optimal dibandingkan dengan dosis tunggal masif. Stabilitas ini secara konsisten merestorasi eksitabilitas internal jaringan, mengeliminasi osilasi *bursting*, dan mengembalikan aktivitas *pacemaker* CTBG menuju pola penembakan *regular tonic* yang sehat. Kesimpulannya, model komputasi terintegrasi ini terbukti andal dalam memprediksi efikasi terapi Levodopa, serta memvalidasi secara matematis bahwa optimalisasi pembagian dosis adalah strategi krusial untuk mencegah komplikasi fluktuasi motorik pada penderita Parkinson.

Kata kunci: Penyakit Parkinson, Levodopa, sirkuit CTBG, model Hodgkin Huxley, *Firing Pattern*.

SUMMARY

HAYATUN NUFUS ZAHRA. Cortex – Thalamus Basal Ganglia (CTBG) Dynamic Model with Levodopa Therapy in Parkinson's Disease. Supervised by AGUS KARTONO and FAOZAN.

Parkinson's disease (PD) is a progressive neurodegenerative disorder characterized by dopamine depletion in the central nervous system. This pathological state triggers a dynamic imbalance in the *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG) circuit, which manifests as abnormal electrical oscillations, including a bursting rebound pattern, in neuronal populations. Although Levodopa interventions are recognized as standard pharmacological therapy, fluctuations in drug concentrations due to inappropriate dosing strategies often trigger severe clinical motor complications, such as *wearing-off* and *peak-dose dyskinesia*. Therefore, this study focuses on the development of a computational dynamics model of CTBG circuits to represent the electrophysiological activity of neurons in an *in-silico manner*, as well as predict and evaluate the recovery efficacy of various variations of Levodopa therapy dose scenarios.

The research method relies on mathematical modeling of a conductance-based differential equation system (the Hodgkin-Huxley model) to simulate membrane electrical dynamics in four main neuronal populations: the Subthalamic Nucleus (STN), Globus Pallidus externus (GPe), Globus Pallidus internus (GPi), and the *Thalamus*. The effects of the drug are modeled using a two-compartment pharmacokinetic and pharmacodynamic approach, in which the concentration of Levodopa in the brain is treated as a multi-target modulator. This modulation is executed using functional sensitivity parameters to normalize synaptic conductance and tissue intrinsic refractive currents, which are complemented by physiological boundary requirements functions to ensure the validity of Biophysical laws.

The results of the computational simulation prove that this model successfully represents hyperactivity in STN and GPi, as well as hypoactivity in GPe that blocks the transmission of thalamus signals in conditions of dopamine absence. Evaluation of the therapeutic scenario showed that the administration of divided doses (fractionation) at tight intervals was able to maintain the concentration of Levodopa stable within the therapeutic window, much more optimally than with a single massive dose. This stability consistently restores internal tissue excitability, eliminates *bursting* oscillations, and restores CTBG *pacemaker activity to a healthy tonic regular firing pattern*. In conclusion, this integrated computational model has proven to be reliable in predicting the efficacy of Levodopa therapy, as well as mathematically validating that optimization of dose division is a crucial strategy to prevent complications of motor fluctuations in Parkinson's patients.

Keywords: Parkinson's disease, Levodopa, CTBG Circuit, Huxley Hodgkin model, *firing pattern*



Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

© Hak Cipta milik IPB, tahun 2026
Hak Cipta dilindungi Undang-Undang

Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan atau menyebutkan sumbernya. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik, atau tinjauan suatu masalah, dan pengutipan tersebut tidak merugikan kepentingan IPB.

Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apa pun tanpa izin IPB.



PENGEMBANGAN MODEL DINAMIKA *CORTEX-THALAMUS-BASAL GANGLIA* (CTBG) DENGAN TERAPI LEVODOPA PADA PENYAKIT PARKINSON

HAYATUN NUFUS ZAHRA

Tesis
sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Magister pada
Program Studi Biofisika

**PROGRAM STUDI BIOFISIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
INSTITUT PERTANIAN BOGOR
BOGOR
2026**



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

Tim Penguji pada Ujian Tesis:

- 1 . Dr. rer.nat. Hendradi Hardhienata, S.Si, M.Si



@Hak cipta milik IPB University

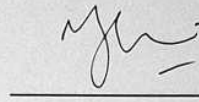
IPB University

1. Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
a. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
b. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
c. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

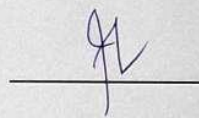
Judul Tesis : Pengembangan Model Dinamika *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia*
(CTBG) dengan Terapi Levodopa pada Penyakit Parkinson
Nama : Hayatun Nufus Zahra
NIM : G7501241003

Disetujui oleh

Pembimbing 1:
Prof. Dr. Agus Kartono, S.Si., M.Si.



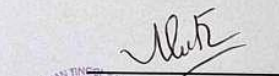
Pembimbing 2:
Dr. Faozan, S.Si., M.Si.



Diketahui oleh

Ketua Program Studi:
Dr. Mersi Kurniati, S.Si., M.Si.
NIP 19681117 199802 2 001

Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan
Alam :
Dr. Berry Juliandi, S.Si., M.Si.
NIP 19780723 200701 1 001





Tanggal Ujian: 30 Juli 2026

Tanggal Lulus:



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



PRAKATA

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Allah subhanahu wa ta'ala atas segala karunia-Nya sehingga karya ilmiah ini berhasil diselesaikan. Penelitian ini dilaksanakan sejak bulan Oktober sampai bulan Februari, dengan judul “Pengembangan Model Dinamika *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG) dengan Terapi Levodopa pada Penyakit Parkinson”.

Terima kasih penulis ucapkan kepada Bapak Prof. Dr. Agus Kartono, S.Si, M.Si, dan Dr. Faozan, S.Si, M.Si, yang telah membimbing dan banyak memberi saran. Ucapan terima kasih juga disampaikan kepada pembimbing akademik, moderator seminar, dan penguji luar komisi pembimbing. Terima kasih juga penulis ucapkan kepada R. Esti Wahyuni, A.Md. Ak, selaku staf administrasi Program Studi S2 Biofisika yang telah banyak membantu dan memudahkan penulis dalam pengurusan berbagai administrasi. Di samping itu, penulis juga mengucapkan banyak terima kasih kepada Ibu, Bapak, Kakak, Adik, sahabat, dan civitas Fisika IPB yang telah memberikan dukungan, doa, dan semangat kepada penulis.

Semoga karya ilmiah ini bermanfaat bagi pihak yang membutuhkan dan bagi kemajuan ilmu pengetahuan.

Bogor, Juli 2026

Hayatun Nufus Zahra
G7501241003



@Hak cipta milik IPB University

Hak Cipta Dilindungi Undang-undang

1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber :
 - a. Pengutipan hanya untuk kepentingan pendidikan, penelitian, penulisan karya ilmiah, penyusunan laporan, penulisan kritik atau tinjauan suatu masalah
 - b. Pengutipan tidak merugikan kepentingan yang wajar IPB University.
2. Dilarang mengumumkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.



DAFTAR ISI

DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	2
1.3 Tujuan	2
1.4 Manfaat	3
1.5 Ruang Lingkup	3
II TINJAUAN PUSTAKA	4
2.1 Penyakit Parkinson	4
2.2 Sirkuit <i>Cortex-Thalamus-Basal Ganglia</i> (CTBG)	5
2.3 Terapi Farmakologis Levodopa	7
III METODE	10
3.1 Waktu dan Tempat Penelitian	10
3.2 Alat dan Bahan	10
3.3 Prosedur Kerja	10
3.4 Pengolahan dan Analisis Data	20
IV HASIL DAN PEMBAHASAN	22
4.1 Analisi Dinamika Neuron Thalamus	22
4.2 Analisis Dinamika Neuron <i>Globus Pallidus internus</i> (GPi)	33
4.3 Analisis Dinamika Neuron <i>Globus Pallidus externus</i> (GPe)	44
4.4 Analisis Dinamika Neuron <i>Subthalamic Nucleus</i> (STN)	54
4.5 Ringkasan Evaluasi Komprehensif Dinamika Sirkuit <i>Cortex-Thalamus-Basal Ganglia</i> (CTBG)	64
V SIMPULAN DAN SARAN	67
5.1 Simpulan	67
5.2 Saran	67
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	74
RIWAYAT HIDUP	82



DAFTAR TABEL

1	Parameter farmakokinetik dua kompartemen Levodopa	16
2	Perbandingan parameter dinamika jaringan pada kondisi normal dan Parkinson	20
3	Hasil simulasi frekuensi penembakan neuron jaringan CTBG (data <i>in silico</i>)	64
4	Referensi rentang frekuensi dan pola penembakan neuron (data empiris literatur)	65

DAFTAR GAMBAR

1	Jaringan CTBG (a) kondisi normal dan (b) kondisi Parkinson, di mana panah menunjukkan koneksi eksitatorik dan ujung bulat menunjukkan koneksi inhibitorik	6
2	Skema rangkaian ekuivalen model dasar Hodgkin-Huxley dari sebuah neuron	10
3	Skema pemodelan efek farmakodinamik Levodopa pada receptor D1 dan D2	17
4	Dinamika elektrofisiologis neuron Talamus pada kondisi fisiologis normal (sehat)	23
5	Dinamika elektrofisiologis neuron Talamus pada kondisi patologis Parkinson	25
6	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron Talamus pada skenario terapi Levodopa dosis terbagi (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	27
7	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron Talamus pada skenario terapi Levodopa dosis menengah (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	30
8	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron Talamus pada skenario terapi Levodopa dosis tunggal masif (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	32
9	Dinamika elektrofisiologis neuron GPi pada kondisi fisiologis normal	34
10	Dinamika elektrofisiologis neuron GPi pada kondisi Patologis Parkinson	36
11	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPi pada skenario terapi Levodopa dosis terbagi (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	38
12	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPi pada skenario terapi Levodopa dosis menengah (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	41
13	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPi pada skenario terapi Levodopa dosis tunggal masif (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	43
14	Dinamika elektrofisiologis neuron GPe pada kondisi fisiologis normal	45
15	Dinamika elektrofisiologis neuron GPe pada kondisi Patologis Parkinson	47



16	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPe pada skenario terapi Levodopa dosis terbagi (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	49
17	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPe pada skenario terapi Levodopa dosis menengah (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	51
18	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPe pada skenario terapi Levodopa dosis tunggal masif (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	53
19	Dinamika elektrofisiologis neuron STN pada kondisi fisiologis normal	55
20	Dinamika elektrofisiologis neuron STN pada kondisi Patologis Parkinson	57
21	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron STN pada skenario terapi Levodopa dosis terbagi (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	59
22	Perbandingan dinamika respons biofisika neuron STN pada skenario terapi Levodopa dosis menengah (B) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	61
23	Perbandingan respons dinamika biofisika neuron STN pada terapi Levodopa dosis tunggal masif (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)	63

DAFTAR LAMPIRAN

1	Lampiran 1 Sistem Persamaan Diferensial Dinamika Kelistrikan Membran Seluler	75
2	Lampiran 2 Nilai Parameter Konduktansi Maksimal dan Potensial Pembalikan Ion	79
3	Lampiran 3 Nilai Parameter Konstanta Waktu dan Kinetika Transmisi Sinaptik	79