

# **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

### 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.

## 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 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.

© 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

- 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 mengumunkan dan memperbanyak sebagian atau seluruh karya tulis ini dalam bentuk apapun tanpa izin IPB University.

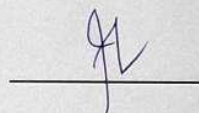
Judul Tesis : Pengembangan Model Dinamika *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG) dengan Terapi Levodopa pada Penyakit Parkinson  
Nama : Hayatun Nufus Zahra  
NIM : G7501241003

Disetujui oleh

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



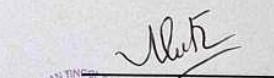
Pembimbing 2:  
Dr. Faozan, S.Si., M.Si.



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 |





## @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.

## I PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Penyakit Parkinson (PD) merupakan kelainan neurodegeneratif progresif yang menempati urutan kedua paling umum di dunia setelah penyakit Alzheimer. Penyakit ini memiliki prevalensi yang tinggi pada populasi lanjut usia, memengaruhi sekitar 2-3% populasi di atas usia 65 tahun (Poewe *et al.* 2017). Meskipun PD jarang terdiagnosis pada individu berusia di bawah 50 tahun, dampaknya terhadap angka harapan hidup sangatlah signifikan. Pada dekade pertama pasca-diagnosis, angka mortalitas penderita PD relatif stabil, namun risiko kematian tersebut melonjak hingga dua kali lipat dibandingkan populasi sehat setelah melewati fase tersebut (Van Den Eeden *et al.* 2003).

Akar patofisiologis utama dari penyakit ini adalah terjadinya degenerasi masif pada neuron dopaminergik di area otak tengah yang disebut *Substantia Nigra pars compacta* (SNc). Kematian seluler ini mengakibatkan deplesi (penurunan) parah kadar dopamin di area *striatum*. Hilangnya suplai dopamin ini merusak keseimbangan antara jalur langsung (*Direct Pathway*) dan jalur tidak langsung (*Indirect Pathway*) pada sirkuit motorik otak, yang secara langsung memicu manifestasi klinis kardinal seperti rigiditas (kekakuan otot), bradikinesia (perlambatan gerak), dan tremor istirahat. Lebih jauh lagi, PD juga berdampak pada berbagai fungsi non-motorik yang secara akumulatif menurunkan kualitas hidup penderita secara drastis (Dorsey 2020).

Secara neurofisiologis, deplesi dopamin tidak hanya mematikan fungsi sel tunggal, melainkan menciptakan rangkaian keruntuhan ekuilibrium elektrik pada jaringan berskala besar, khususnya pada sirkuit *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG) (Santaniello *et al.* 2018). Pada penderita PD, karakteristik utama dari kerusakan sirkuit ini mencakup hipoaktivitas pada *Globus Pallidus externus* (GPe), kemunculan pola tembakan beruntun (*rebound bursting*) yang abnormal pada *Subthalamic Nucleus* (STN), serta hiperaktivitas fatal pada neuron *output Globus Pallidus internus* (GPi). Rangkaian biofisika ini berujung pada blokade inhibisi terhadap Thalamus, yang memutus transmisi sinyal motorik ke korteks serebral (Galvan dan Wichmann 2008) (Rubin *et al.* 2012). Diregulasi elektrofisiologis inilah yang menjadi dasar patologi PD, sehingga menjadikannya fondasi yang sangat krusial untuk dipelajari melalui studi pemodelan saraf.

Hingga saat ini, intervensi farmakologis menggunakan terapi pengganti dopamin, yakni Levodopa masih menjadi terapi lini pertama dalam tatalaksana medis PD. Levodopa mampu melintasi sawar darah otak dan memulihkan kadar dopamin striatal untuk meredakan gejala motorik (Lewitt 2008). Akan tetapi, dinamika farmakokinetik Levodopa sangat menantang. Penggunaan jangka panjang atau pengaturan interval dosis yang tidak tepat sering kali memicu fluktuasi ketersediaan dopamin di otak. Stimulasi yang bersifat pulsatil ini (alih-alih *Continuous Dopaminergic Stimulation/CDS*) memicu komplikasi mekanistik yang parah, seperti fenomena *wearing-off*, *freezing of gait*, hingga kemunculan gerakan involunter (*Levodopa-Induced Dyskinesia/LID*). Oleh karena itu, evaluasi sistem mengenai bagaimana profil dosis Levodopa memodulasi ulang aktivitas jaringan secara dinamis di dalam sirkuit CTBG menjadi sangat mendesak.

Mengingat kompleksitas observasi dinamika obat pada otak manusia secara *in vivo*, pendekatan *Computational Neuroscience* menawarkan solusi ilmiah yang presisi. Melalui kerangka pemodelan matematis dan simulasi jaringan saraf tiruan, aktivitas neuron dapat direpresentasikan secara dinamis. Model ini memungkinkan peneliti untuk mengisolasi efek deplesi dopamin secara terukur, serta menyimulasikan bagaimana variasi farmakokinetik terapi Levodopa memengaruhi restabilisasi *pacemaker* neuron dan kinerja sistem saraf motorik secara keseluruhan (Rubchinsky *et al.* 2003). Pendekatan *in silico* ini memiliki potensi besar untuk memprediksi luaran terapeutik, mengevaluasi risiko overdosis secara komputasi, serta menjadi dasar bagi pengembangan strategi pengobatan yang lebih efisien dan terpersonalisasi.

Berdasarkan latar belakang dan kesenjangan pemahaman tersebut, penelitian ini bertujuan untuk membangun dan mengembangkan model dinamika komputasi sirkuit CTBG dengan mengintegrasikan parameter terapi Levodopa. Pemodelan ini dilakukan sebagai upaya komprehensif untuk memahami dinamika aktivitas neuron dalam kondisi Parkinson dan mekanisme restorasi sirkuit melalui intervensi farmakologis.

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, pemodelan dinamika sirkuit otak sangat krusial untuk mengevaluasi aspek patofisiologis dan intervensi medis pada penyakit Parkinson. Rumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Bagaimana mengembangkan model dinamika komputasi sirkuit *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG) dengan unsur kebaruan berupa penggabungan persamaan matematis kelistrikan sel neuron dan terapi obat Levodopa, untuk merepresentasikan perubahan aktivitas elektrofisiologis neuron pada kondisi fisiologis normal dan patologis Parkinson?
2. Bagaimana hasil pemodelan terhadap pengaruh variasi skenario dosis terapi Levodopa dalam memulihkan dinamika jaringan saraf sirkuit *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG), serta mengapa konsumsi obat tersebut harus dilakukan secara bertahap dan sesuai dosis?

## 1.3 Tujuan

Sejalan dengan rumusan masalah di atas, penelitian ini memiliki tujuan sebagai berikut:

1. Mengembangkan dan melakukan simulasi model dinamika komputasi jaringan saraf *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG) dengan kebaruan penelitian berupa penggabungan persamaan matematis kelistrikan neuron dan terapi obat Levodopa, untuk membandingkan karakteristik biofisika neuron pada kondisi fisiologis normal dan kondisi patologis Parkinson.
2. Mengevaluasi hasil pemodelan dari berbagai skenario penjadwalan interval dan dosis terapi Levodopa terhadap pemulihan sirkuit CTBG, serta menyimpulkan alasan mengapa penderita Parkinson perlu mengonsumsi obat secara bertahap dan sesuai dosis.

### 1.4 Manfaat

Penelitian ini diharapkan memberikan pemahaman yang komprehensif mengenai dinamika jaringan saraf *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG) pada kondisi fisiologis normal dan patologis Parkinson melalui pendekatan pemodelan komputasi. Pelaksanaan simulasi antara model biofisika neuron dengan farmakokinetika dan farmakodinamika Levodopa memberikan manfaat dalam mengevaluasi efektivitas restorasi sirkuit motorik secara *in silico*. Selain itu, pemodelan berbagai skenario dosis ini diharapkan dapat menjadi landasan praklinis untuk memprediksi risiko komplikasi fluktuasi motorik (seperti *wearing-off* dan *diskinesia*) serta mendukung pengembangan strategi terapi farmakologis yang lebih presisi bagi penderita Parkinson.

### 1.5 Ruang Lingkup

Penelitian ini dibatasi pada pemodelan dinamika konduktansi biofisika (model tipe Hodgkin-Huxley) pada empat populasi neuron utama: STN, GPe, GPi, serta Talamus. Kondisi Parkinson direpresentasikan secara matematis murni melalui modifikasi parameter konduktansi sinaps dan arus bias akibat deplesi dopamin. Pemodelan terapi dibatasi pada evaluasi efek farmakokinetik dan farmakodinamik Levodopa melalui tiga skenario penjadwalan dosis (terbagi, menengah, tunggal masif). Seluruh penyelesaian persamaan diferensial, simulasi numerik, dan visualisasi grafik dieksekusi menggunakan perangkat lunak komputasi GNU Octave.



## II TINJAUAN PUSTAKA

### 2.1 Penyakit Parkinson

Penyakit Parkinson (PD) merupakan gangguan neurodegeneratif progresif yang ditandai oleh hilangnya neuron dopaminergik secara masif serta penumpukan protein intraseluler patologis, sebuah fenomena yang sering juga ditemukan pada kelainan neurodegeneratif lainnya. Hilangnya neuron dopaminergik ini bermula di area *Substantia Nigra pars compacta* (SNc) yang terletak di wilayah *midbrain* (otak tengah) dan terhubung dengan Basal Ganglia. Seiring berjalannya waktu, kerusakan ini menyebar ke berbagai area otak lainnya pada stadium penyakit yang lebih lanjut (Bloem *et al.* 2021).

Gejala klinis utama (kardinal) dari PD meliputi tremor saat istirahat, kelambanan gerak (*bradikinesia*), kekakuan otot (*rigiditas*), serta instabilitas postural. Selain defisit motorik, penderita PD juga sering kali mengalami manifestasi non-motorik yang signifikan, termasuk gangguan kognitif, fluktuasi suasana hati, disregulasi siklus tidur-bangun, hingga disfungsi sensorik seperti nyeri (Aarsland *et al.* 2021) (Armstrong dan Okun 2020). Kesulitan dalam mengeksekusi gerakan volunter pada pasien PD secara langsung bersumber dari disfungsi pada sirkuit *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG). Sirkuit ini membentuk arsitektur jerat tertutup (*closed-loop*) yang menerima sinyal input dari korteks serebral, memprosesnya di berbagai nukleus subkortikal, dan mengirimkan sinyal umpan balik (*respons*) kembali ke korteks untuk meregulasi tindakan dan perilaku gerak yang bertujuan (McGregor dan Nelson 2019).

Patogenesis terjadinya degenerasi pada penyakit Parkinson bersifat multifaktorial. Berbagai literatur terkini merumuskan beberapa faktor pemicu utama, antara lain:

#### 2.1.1 Faktor Genetik

Sekitar 10-15% kasus Parkinson berkaitan erat dengan mutasi genetik bawaan, seperti pada gen SNCA, LRRK2, Parkin, PINK1, dan DJ-1. Mutasi SNCA memicu penumpukan protein  *$\alpha$ -synuclein* pembentuk *Lewy bodies*, sementara mutasi LRRK2 menyebabkan hiperaktivitas kinase yang merusak mitokondria. Gen PINK1 dan Parkin yang bermutasi juga membuat neuron kehilangan kemampuan membersihkan mitokondria yang rusak, menjadikannya sangat rentan terhadap stres oksidatif (Day dan Mullin 2021) (Blauwendraat *et al.* 2020).

#### 2.1.2 Faktor Lingkungan (*Environmental factor*)

Paparan toksin seperti pestisida (paraquat, rotenone) terbukti memicu kerusakan kompleks I mitokondria dan memicu kematian sel dopaminergik. Paparan logam berat, polusi udara partikulat halus (PM2.5), serta riwayat cedera kepala traumatis juga meningkatkan neuroinflamasi yang mempercepat degenerasi SNc (Goldman 2014) (Marras *et al.* 2019).

#### 2.1.3 Faktor Penuaan (*Aging*)

Usia lanjut merupakan faktor risiko terbesar. Proses penuaan menurunkan kapasitas seluler seperti *autophagy* dan perbaikan DNA



mitokondria. Kemampuan otak membersihkan protein gagal lipat (*misfolding*) berkurang drastis sehingga akumulasi protein beracun lebih mudah terjadi seiring bertambahnya usia (Hou *et al.* 2019).

#### 2.1.4 Disfungsi Mitokondria (*Mitochondrial Dysfunction*)

Terdapat defisiensi kompleks I rantai transpor elektron di SNc pasien PD, yang memicu lonjakan produksi *Reactive Oxygen Species* (ROS) dan memicu apoptosis (kematian sel terprogram). Disfungsi bioenergetik ini sangat erat kaitannya dengan patologi sporadis maupun mutasi genetik (Monzio Compagnoni *et al.* 2020) (Malpartida *et al.* 2021).

#### 2.1.5 Protein Misfolding

Penyakit ini ditandai secara histopatologis oleh penumpukan agregat protein  $\alpha$ -synuclein toksik. Agregat ini mengganggu persinyalan sinaptik, menghambat transportasi vesikel dopamin, dan menyebar ke neuron sehat lainnya seperti mekanisme *prion-like*, sehingga memperparah degenerasi (Hijaz dan Volpicelli-Daley 2020) (Mahul-Mellier *et al.* 2020).

#### 2.1.6 Gangguan Sistem Proteastatis

Kegagalan mekanisme *Autophagy-Lysosomal* dan *Ubiquitin-Proteasome* menyebabkan sel tidak dapat menghancurkan protein yang terdegradasi. Ketidakmampuan *clearance* ini memicu kematian seluler secara masif (Zhu *et al.* 2022).

#### 2.1.7 Neuroinflamasi

Aktivitas mikroglia dan astrosit yang reaktif secara kronis menghasilkan pelepasan sitokin proinflamasi secara berlebihan. Inflamasi kronis ini menciptakan lingkungan toksik yang mempercepat kematian neuron dopamin di SNc (Pajares *et al.* 2020) (Tansey *et al.* 2022).

#### 2.1.8 Faktor Gaya Hidup (*Lifestyle Factors*)

Risiko penyakit meningkat seiring dengan pola hidup sedentari. Sebaliknya, berbagai studi epidemiologi terbukti memiliki efek neuroprotektif yang mampu menurunkan risiko progresivitas PD (Klaus *et al.* 2011).

### 2.2 Sirkuit *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG)

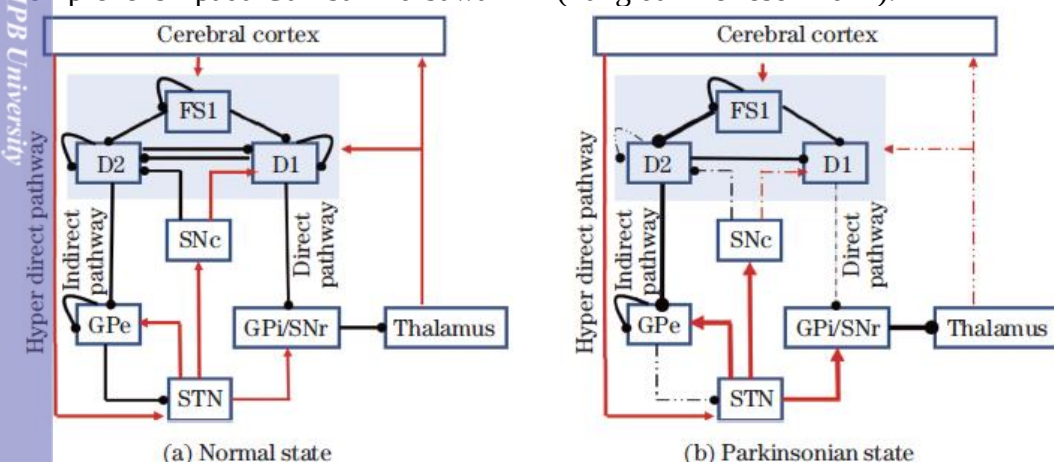
Selain faktor-faktor patofisiologis di atas, landasan mekanistik utama dari kemunculan gejala motorik Parkinson adalah berkurangnya transmisi dopaminergik dari *Substantia Nigra pars compacta* (SNc) menuju *Striatum*.

Basal Ganglia (BG) merupakan sekumpulan nukleus subkortikal kompleks yang saling terhubung, membentuk inti dari jaringan saraf adaptif yang menjembatani sirkuit kortikal dan talamik. Komponen utama dari BG secara anatomis meliputi *Striatum*, *Globus Pallidus externus* (GPe), *Globus Pallidus internus* (GPi), *Subthalamic Nucleus* (STN), serta SNr dan SNc (Crompe *et al.* 2020). Dalam arsitektur jaringan ini, *Striatum* bertindak sebagai gerbang input utama yang menerima proyeksi eksitasi dari korteks serebral sekaligus input neuromodulator dopamin (DA) dari SNc. Dalam pemodelan komputasi CTBG, populasi neuron di *Striatum* umumnya diklasifikasikan menjadi dua jenis utama,



yaitu interneuron penghambat cepat atau *Fast Spiking Interneuron* (FSI) dan neuron proyeksi berduri sedang atau *Medium Spiny Neuron* (MSN) (Klaus *et al.* 2011) (Yu *et al.* 2020). MSN ini kemudian dibedakan lagi secara fungsional berdasarkan ekspresi reseptor dopaminnya, yakni MSN D1 dan MSN D2.

Sirkuit motorik CTBG beroperasi melalui beberapa jerat polisinaptik paralel. Berdasarkan kerangka model klasik patofisiologis Basal Ganglia, pemrosesan sinyal ini diregulasi melalui tiga jalur proyeksi utama: Jalur Langsung (*Direct Pathway*), Jalur Tidak Langsung (*Indirect Pathway*), dan Jalur Hiperlangsung (*Hyperdirect Pathway*). Dinamika interkoneksi ketiga jalur ini baik pada kondisi fisiologis normal maupun kondisi patologis Parkinson dapat divisualisasikan secara komprehensif pada Gambar 1 dibawah ini (Fang dan Tolleson 2017).



Gambar 1 Jaringan CTBG (a) kondisi normal dan (b) kondisi Parkinson, di mana panah menunjukkan koneksi eksitatorik dan ujung bulat menunjukkan koneksi inhibitorik (Yu *et al.* 2020).

Berdasarkan skema pada Gambar 1, ketiga jalur tersebut memiliki mekanisme kerja fungsional sebagai berikut:

### 2.2.1 Jalur Langsung (*Direct Pathway*)

Jalur langsung ini berfungsi memfasilitasi eksekusi gerakan volunter. Rutanya dikendalikan oleh populasi MSN D1 di *striatum* yang memproyeksikan sinyal inhibisi (GABAergik) langsung menuju nukleus output GPi/SNr. Pada kondisi normal (Gambar 1.a), dopamin mengeksitasi neuron MSN D1, menyebabkannya memberikan inhibisi yang kuat kepada GPi/SNr. Karena GPi/SNr tertekan, Thalamus mengalami disinhibisi (bebas hambatan) dan mengirimkan sinyal eksitasi kembali ke korteks motorik untuk mengeksekusi gerakan (McGregor dan Nelson 2019).

### 2.2.2 Jalur Tidak Langsung (*Indirect Pathway*)

Jalur ini bertindak sebagai “rem” komplementer untuk menekan gerakan yang tidak relevan. Rutanya dikendalikan oleh MSN D2, yang memproyeksikan inhibisi ke GPe, dilanjutkan ke STN, dan berujung di GPi/SNr. Pengikatan dopamin pada reseptor D2 bersifat inhibitorik. Pada kondisi fisiologis, supresi dopamin menekan aktivitas MSN D2 agar jalur “rem” ini tidak menekan sirkuit motorik secara berlebihan (González Redondo *et al.* 2023).

### 2.2.3 Jalur Hiperlangsung (*Hyperdirect Pathway*)

Merupakan jalur terpendek dan tercepat yang memberikan instruksi penghentian gerak secara menyeluruh (*global stop*). Rutenya membypass *striatum*, di mana korteks memberikan eksitasi langsung menuju STN, yang dengan instan akan memacu *GPI/SNr* untuk menghambat *thalamus*. Jalur ini merespons lebih cepat, memberikan waktu tunda bagi jalur langsung dan tidak langsung untuk memproses konflik sinyal di dalam jaringan (Fang dan Tolleson 2017).

### 2.2.4 Preparasi Protein dan Ligan

Pada penyakit Parkinson, deplesi drastis kadar dopamin di *striatum* memicu disfungsi sirkuit yang sangat fatal, sebagaimana diilustrasikan pada Gambar 1b.

Ketika dopamin berdampak ganda: hilangnya eksitasi reseptor D1 menyebabkan jalur langsung melemah (garis putus-putus D1 ke *GPI*), dan hilangnya supresi reseptor D2 memfasilitasi overaktivitas jalur tidak langsung (garis hitam tebal D2 ke *GPe*). Rangkaian overaktivitas pada *MSN D2* ini menekan *GPe* secara ekstrem, yang pada gilirannya melepaskan hambatan terhadap STN (disinhibisi STN) (Wichmann 2019). Akibatnya, STN berubah menjadi hiperaktif dan memicu pola tembakan abnormal (*bursting*). STN yang hiperaktif ini memborbardir *GPI/SNr* dengan sinyal eksitasi masif (panah merah tebal dari STN ke *GPI*). Konsekuensi biofisika akhirnya adalah hiperinhibisi (penekanan berlebihan) terhadap *thalamus*. *Thalamus* yang terblokir tidak mampu meneruskan sinyal ke korteks serebral, yang secara langsung bermanifestasi sebagai gejala motorik *bradikinesia* dan *rigiditas* (Milosevic et al. 2018) (González Redondo et al. 2023).

Transmisi persinyalan di sepanjang sirkuit CTBG ini pada dasarnya sangat bergantung pada dinamika arus ion (Natrium, kalium, dan kalsium) yang mengalir melewati saluran ion spesifik pada membran seluler masing-masing neuron. Oleh karena itu, pemahaman kinetika potensial aksi ini menjadi fondasi matematika yang esensial untuk membangun pemodelan komputasi patofisiologis PD beserta respons intervensi farmakologis.

## 2.3 Terapi Farmakologis Levodopa

Sejak diperkenalkan secara klinis, Levodopa (L-DOPA) tetap menjadi terapi lini pertama dan *gold standar* yang paling efektif untuk meredakan gejala motorik kardinal penyakit Parkinson. Levodopa merupakan prekursor langsung dari neurotransmitter dopamin. Berbeda dengan dopamin murni yang tidak dapat menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier*), Levodopa memiliki struktur molekuler asam amino yang memungkinkannya ditranspor secara aktif melintasi sawar tersebut menuju sistem saraf pusat. Pemberian Levodopa oral, khususnya pada tahap awal penyakit, terbukti secara signifikan mampu memulihkan keseimbangan *Nigra pars compacta* (SNc) (Lewitt dan Fahn 2016) (Poewe 2020) (van Vliet et al. 2023).

### 2.3.1 Mekanisme Seluler dan Biofisika Levodopa

Secara farmakokinetik seluler, setelah berhasil mencapai ruang intraseluler neuron dopaminergik, Levodopa dikatalisis dan dikonversi menjadi dopamin oleh enzim *aromatic L-amino acid decarboxylase* (AADC). Proses katalisis ini terjadi dengan rasio ekuimolar 1:1, yang berarti setiap satu molekul Levodopa secara presisi akan diubah menjadi satu molekul dopamin. Dopamin yang baru disintesis ini kemudian dikemas dan disimpan di dalam vesikel sinaptik.

Pelepasan (*eksositososis*) dopamin ke celah sinaptik sangat bergantung pada dinamika kalsium intraseluler, yakni masuknya ion kalsium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) melalui kanal ion *voltage-gated* yang dipicu sesaat setelah neuron mengalami depolarisasi (Calabresi *et al.* 2000). Dalam konteks pemodelan komputasi dinamika saraf, fluks masuknya ion  $\text{Ca}^{2+}$  ini merepresentasikan arus ionik nyata (dalam satuan mikroAmpere atau nanoAmpere). Arus ionik ini diintegrasikan ke dalam persamaan diferensial membran yang secara matematis memengaruhi secara langsung laju perubahan potensial membran (V) dan ritme penembakan (*spiking*) dari neuron target di dalam sirkuit Basal Ganglia.

### 2.3.2 Pemodelan Farmakokinetik dan Farmakodinamik (PK/PD)

Untuk mengevaluasi efikasi Levodopa secara komputasi (*in silico*), pendekatan terintegrasi antara Farmakokinetik (PK) dan Farmakodinamik (PD) sangat diperlukan. Pendekatan ini memodelkan hubungan antara dosis yang diberikan dengan perubahan parameter neuron (Baston *et al.* 2016).

#### 2.3.2.1. Farmakokinetik (PK)

Pergerakan Levodopa di dalam tubuh umumnya direpresentasikan melalui Model Dua Kompartemen (*Two-Compartment Model*). Kompartemen pusat ( $C_1$ ) mewakili plasma darah dan obat diabsorpsi dan dieleminasi, sedangkan kompartemen efek ( $C_2$ ) mewakili cairan ekstraseluler di otak tempat obat berikatan dengan reseptor (Müller 2020). Levodopa memiliki waktu paruh (*half-life*) yang sangat singkat (60-90 menit), yang memicu fluktuasi konsentrasi yang tajam pada kompartemen pusat (Olanow *et al.* 2006).

#### 2.3.2.2. Farmakodinamik (PD)

Level pada seluler, konsentrasi obat di otak ( $C_2$ ) bertindak sebagai fungsi modulator terhadap jaringan CTBG yang mengalami kondisi Parkinson. Secara matematis, obat memodulasi dua hal utama: menurunkan konduktansi sinaps inhibisi ( $g_{syn}$ ) yang abnormal agar kembali ke ambang batas fisiologis, serta menekan arus bias intrinsik ( $I_{app}$ ) patologis untuk mencegah *bursting* pada neuron *Subthalamic Nucleus* (STN) dan *Globus Pallidus* (Milosevic *et al.* 2018).

### 2.3.3 Komplikasi Terapi Jangka Panjang

Meskipun efektivitas awalnya sangat superior, penggunaan Levodopa secara jangka panjang tidak lepas dari komplikasi neurologis yang parah, terutama setelah lima tahun masa terapi. Seiring dengan progresivitas neurodegenerasi dan semakin hilangnya kapasitas neuron SNc untuk

menyimpan serta melepaskan dopamin secara stabil, jendela terapeutik obat menjadi sangat sempit (Willis *et al.* 2022).

Tantangan terbesar dari pemberian Levodopa oral adalah sifat stimulasinya yang pulsatif (kadar plasma yang naik-turun secara drastis). Fluktuasi biofisika ini secara klinis memicu kegagalan mempertahankan *Continuous Dopaminergic Stimulation* (CDS). Akibatnya, pasien umumnya mulai mengalami komplikasi fluktuasi motorik harian, seperti fenomena *Wearing-off* (memudarnya efikasi obat sebelum jadwal dosis berikutnya) serta fenomena *ON-OFF* (transisi mendadak dan tak terprediksi antara mobilitas normal dengan kekakuan otot yang parah) (Chou *et al.* 2018). Lebih jauh lagi, lonjakan konsentrasi dopamin yang mendadak hingga mencapai batas toksik dapat memicu *Levodopa-Induced Dyskinesia* (LID), yang ditandai dengan munculnya gerakan involunter (tidak terkendali) yang sangat mengganggu aktivitas fungsional pasien (Espay *et al.* 2018) (di Biase *et al.* 2023). Oleh karena itu, simulasi komputasi penjadwalan dosis sangat krusial untuk menemukan keseimbangan profil obat yang optimal.





### III METODE

#### 3.1 Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada bulan Oktober 2025 sampai Februari 2026 yang bertempat di Departemen Fisika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Kampus IPB Dramaga.

#### 3.2 Alat dan Bahan

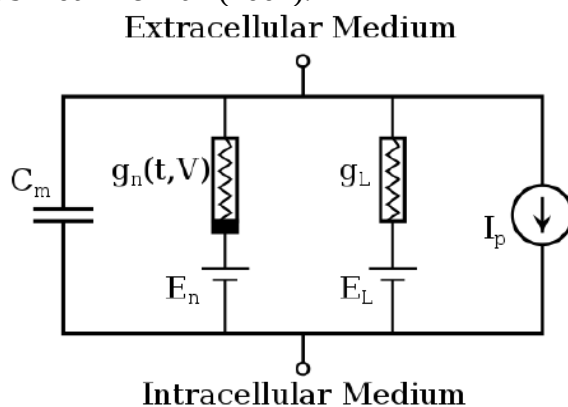
Penelitian ini merupakan studi komputasi (*in silico*) yang menggunakan perangkat keras berupa laptop Lenovo dengan spesifikasi prosesor AMD Athlon 300U with Radeon Vega Mobile Gfx 2.40 GHz, memori RAM 8 GB, dan sistem operasi Windows 11 64-bit. Seluruh tahapan komputasi numerik, penyelesaian sistem persamaan diferensial, serta visualisasi data grafik dieksekusi menggunakan perangkat lunak bahasa pemrograman GNU Octave berbasis Graphical User Interface (GUI). Menggunakan sekumpulan data parameter matematis dan biofisika seperti nilai konduktansi membran neuron jaringan ganglia basal serta parameter terapi obat yang diekstraksi secara sistematis dari berbagai literatur jurnal ilmiah internasional bereputasi terkait penyakit Parkinson.

#### 3.3 Prosedur Kerja

##### 3.3.1 Model Dinamika Kelistrikan Jaringan CTBG

Untuk menyimulasikan dinamika aktivitas kelistrikan otak pada penyakit Parkinson, pemodelan ini difokuskan pada populasi neuron yang terintegrasi dalam sirkuit pemilihan tindakan (*action selection*), yakni *Subthalamic Nucleus* (STN), *Globus Pallidus externus* (GPe), *Globus Pallidus internus* (GPi), dan neuron relai Talamus.

Arsitektur matematika pembangun utama (*governing equation*) untuk setiap sel dalam jaringan ini dikembangkan berdasarkan modifikasi dari model konduktansi Hodgkin-Huxley (Hodgkin dan Huxley 1952), yang dikalibrasi lebih lanjut secara spesifik untuk jaringan Basal Ganglia oleh Terman *et al.* (2002) dan Rubin dan Terman (2004).



Gambar 2 Skema rangkaian ekuivalen model dasar Hodgkin-Huxley dari sebuah neuron (Benet Bertran 2019)

Berdasarkan Gambar 2, membran sel saraf direpresentasikan sebagai sebuah sirkuit ekuivalen yang terdiri dari beberapa komponen penyusun utama. Kapasitor ( $C_m$ ) merepresentasikan kapasitansi dari *lipid bilayer* membran sel

yang berfungsi memisahkan dan menyimpan muatan listrik antara lingkungan intraseluler dan ekstraseluler. Resistor variabel ( $g_n(t, V)$ ) dan sumber tegangan ( $E_n$ ) merepresentasikan konduktansi kanal ion positif spesifik (seperti  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ) yang nilainya bergantung pada perubahan tegangan dan waktu (*voltage-and-time dependent*). Komponen ini diserikan dengan potensial reversal Nernst ( $E_n$ ) yang bertindak sebagai gaya dorong (*driving force*) arah aliran ion. Resistor konstan ( $g_L$ ) dan sumber tegangan ( $E_L$ ), merepresentasikan konduktansi bocor (leak channels) yang nilainya tetap (tidak bergantung pada tegangan gating) dan berfungsi menjaga kestabilan potensial membran istirahat (Resting Membrane Potential/RMP). Sumber arus ( $I_p$ ) mewakili total arus eksternal yang diinjeksi ke dalam sel, baik berupa injeksi bias basal intrinsik maupun akumulasi arus transmisi sinaptik dari neuron tetangga.

### 3.3.1.1. Persamaan Potensial Membran

Dinamika laju perubahan potensial membran ( $V$ ) terhadap waktu ( $t$ ) untuk setiap neuron dihitung berdasarkan Hukum Arus Kirchoff, yang diformulasikan sebagai berikut:

$$C_m \frac{dV}{dt} = - \sum I_{ion} - I_{syn} + I_{app} \quad (1)$$

di mana  $C_m$  adalah kapasitansi membran ( $\mu\text{F}/\text{cm}^2$ ),  $\sum I_{ion}$  adalah akumulasi arus ion intrinsik yang melintasi kanal membran,  $I_{syn}$  adalah arus sinaptik yang berasal dari neuron presinaptik, dan  $I_{app}$  adalah arus bias basal eksternal yang mengatur tingkat eksitabilitas neuron.

### 3.3.1.2. Persamaan Potensial Membran

Total arus ionik intrinsik ( $\sum I_{ion}$ ) merupakan gabungan dari berbagai jenis fluks ion yang secara fisiologis mengatur pola penembakan *bursting* dan *pacemaker*. Komponen utama penyusunnya meliputi Arus Bocor ( $I_L$ ), Arus Natrium ( $I_{Na}$ ), Arus Kalium ( $I_K$ ), Arus Kalsium Ambang Rendah/Tipe-T ( $I_T$ ), Arus Kalsium Ambang Tinggi ( $I_{Ca}$ ), dan Arus *After-Hyperpolarization* ( $I_{AHP}$ ).

Secara umum, setiap komponen arus ionik (kecuali  $I_L$  dan  $I_{AHP}$ ) dihitung menggunakan formulasi gaya dorong (*driving force*) Ohm dengan memperhitungkan probabilitas gerbang aktivasi dan inaktivasi:

$$I_{ion} = g_{maks} \cdot m^p \cdot h^q \cdot (V - E_{ion}) \quad (2)$$

Di mana  $g_{maks}$  adalah konduktansi maksimal saluran ion,  $m$  dan  $h$  berturut-turut merepresentasikan variabel gerbang (*gating variable*) aktivasi dan inaktivasi,  $p$  dan  $q$  adalah bilangan pangkat, serta  $E_{ion}$  adalah potensial reversal Nernst untuk ion spesifik tersebut ( $mV$ ). Untuk arus bocor ( $I_L$ ), nilai konduktansi bersifat konstan tanpa dipengaruhi oleh variabel *gating*.

### 3.3.1.3. Kinetika Variabel Gating

Aktivitas pembukaan dan penutupan saluran ion bergantung pada perubahan tegangan dan waktu. Kinetika dari setiap variabel *gating* ( $X$ ,



mewakili variabel aktivasi dan inaktivasi seperti  $n$ ,  $h$ ,  $r$ ,  $c$ , dsb.) mengikuti persamaan diferensial orde pertama:

$$\frac{dX}{dt} = \frac{X_{\infty}(V) - X}{\tau_X(V)} \quad (3)$$

di mana  $\tau_X(V)$  adalah konstanta waktu tegangan, dan  $X_{\infty}(V)$  adalah fungsi keadaan tunak (*steady-state*) yang menentukan target probabilitas pembukaan gerbang pada tegangan tertentu. Fungsi keadaan tunak ini umumnya berbentuk kurva sigmoid:

$$X_{\infty}(V) = \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{V - \theta_X}{\sigma_X}\right)} \quad (4)$$

dengan  $\theta_X$  sebagai potensial setengah aktivasi/inaktivasi dan  $\sigma_X$  akan bernilai positif untuk variabel aktivasi (seperti  $m$ ,  $n$ ,  $a$ ) dan bernilai negatif untuk variabel inaktivasi (seperti  $h$ ,  $r$ ).

#### 3.3.1.4. Dinamika Kalsium Intraseluler

Konsentrasi kalsium intraseluler ( $[Ca^{2+}]$ ) memegang peran krusial, terutama pada neuron STN, untuk memicu pola osilasi *rebound bursting*<sup>3</sup>. Akumulasi kalsium dihitung secara dinamis berdasarkan fluks kalsium yang masuk ( $I_{Ca}$  dan  $I_T$ ) dan laju pemompaan keluar ( $k_{pump}$ ):

$$\frac{d[Ca^{2+}]}{dt} = \epsilon (-I_{Ca} - I_T - k_{pump}[Ca^{2+}]) \quad (5)$$

Peningkatan konsentrasi kalsium ini kemudian akan mengaktifkan Arus *After-Hyperpolarization* ( $I_{AHP}$ ), yang berfungsi sebagai penekan pasca-penembakan untuk mencegah aktivitas *firing* yang berlebihan:

$$I_{AHP} = g_{AHP} \left( \frac{[Ca^{2+}]}{[Ca^{2+}] + k_1} \right) (V - E_{AHP}) \quad (6)$$

#### 3.3.1.5. Pemodelan Transmisi Sinaptik Ekstrinsik

Konektivitas struktural antarpopulasi neuron di dalam sirkuit CTBG disimulasikan melalui arus sinaptik ( $I_{syn}$ ). Arus ini merepresentasikan komunikasi jaringan, baik yang bersifat eksitatorik (glutamaergik) maupun inhibitorik (GABAergik), dan diformulasikan sebagai:

$$I_{syn} = g_{syn} \cdot s(t) \cdot (V - E_{syn}) \quad (7)$$

Di mana  $g_{syn}$  adalah bobot konduktansi sinaps dan  $E_{syn}$  adalah potensial reversal sinaptik. Berbeda dengan kinetika arus ion, dinamika pelepasan neurotransmitter ( $S$ ) pada pemodelan ini dihitung secara diskrit setiap kali neuron presinaptik mengalami potensial aksi (*spike*). Variabel sinaptik  $S$  diformulasikan menggunakan pendekatan fungsi alfa (*alpha function*) yang memodelkan kinetika peluruhan neurotransmitter (Destexhe *et al.* 1994) (So *et al.* 2012).

$$s(t) = \bar{g}_{syn} \cdot \left( \frac{t - t_d}{\tau} \right) \cdot e^{-\frac{t - t_d}{\tau}} \quad (8)$$

di mana  $\bar{g}_{syn}$  adalah parameter normalisasi konduktansi sinaps,  $t$  adalah waktu simulasi saat ini ( $ms$ ),  $t_d$  adalah waktu terjadinya penembakan (*spike time*) pada neuron presinaptik yang telah ditambah dengan waktu tunda transmisi (*synaptic delay*), dan  $\tau$  adalah konstanta waktu peluruhan neurotransmitter di celah sinaps.

### 3.3.1.6. Persamaan Dinamika Spesifik per Populasi Neuron

Meskipun dibangun dari fondasi biofisika yang sama, setiap populasi neuron di dalam sirkuit CTBG memiliki struktur persamaan diferensial yang unik (So *et al.* 2012). Perbedaan ini terletak pada jenis arus ionik intrinsik yang dimiliki dan dari mana neuron tersebut menerima arus sinaptik ekstrinsik.

#### a) Populasi Neuron Relai Talamus

Neuron talamus berfungsi sebagai relai sensorimotor menuju serebral. Berbeda dengan neuron Basal Ganglia, talamus tidak memiliki arus kalsium ambang tinggi ( $I_{Ca}$ ) maupun arus AHP. Talamus menerima inhibisi basal dari GPi dan menerima stimulasi eksitatorik dari *Sensorimotor Cortex* (SMC).

Persamaannya dimodelkan sebagai berikut:

$$C_m \frac{dv_{Th}}{dt} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{gith} + I_{SMC} \quad (9)$$

di mana  $I_{gith}$  adalah arus inhibisi kuat dari GPi, dan  $I_{SMC}$  adalah injeksi arus penggerak dari korteks serebral untuk mengeksekusi gerakan. Penjabaran untuk arus inhibisi sinaptik  $I_{gith}$  dirumuskan sebagai berikut:

$$I_{gith} = g_{gith} * (V_{Th} - E_{syn}) * s \quad (10)$$

Di dalam pemodelan ini, parameter konduktansi sinaptik maksimal ( $g_{gith}$ ) tidak bersifat statis, melainkan bertindak sebagai variabel dinamis yang merepresentasikan tingkat keparahan kondisi Parkinson dan menjadi target reduksi langsung oleh intervensi farmakodinamik Levodopa.

#### b) Populasi Neuron *Globus Pallidus internus* (GPi)

GPi bertindak sebagai nukleus *output* utama Basal Ganglia. Struktur ioniknya identik dengan GPe, namun koneksi sinaptiknya berbeda. GPi menerima eksitasi dari STN, inhibisi GPe, serta inhibisi langsung dari jalur langsung (*direct pathway*) Striatum D1. Persamaan membrannya adalah:

$$C_m \frac{dv_{gpi}}{dt} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{snqi} - I_{gegi} - I_{d1gi} + I_{appgi} \quad (11)$$

Arus keluaran inhibitorik dari GPi inilah yang nantinya akan memblokir aktivitas Talamus secara berlebihan pada penyakit Parkinson. Pada

persamaan tersebut, arus sinaptik dari jalur langsung Striatum D1 ( $I_{d1gi}$ ) diformulasikan sebagai:

$$I_{d1gi} = g_{d1gi} * (V_{GPI} - E_{syn}) * s \quad (12)$$

Nilai konduktansi  $g_{d1gi}$  diformulasikan sebagai fungsi yang responsif terhadap fluktuasi dopamin eksogen, di mana pada kondisi Parkinson nilainya mengalami degradasi ekstrem dan akan merangkak naik menuju pemulihan seiring dengan peningkatan obat di otak.

c) Populasi Neuron *Globus Pallidus externus* (GPe)

Neuron GPe memiliki frekuensi penembakan basal yang tinggi. Neuron ini menerima input eksitatorik dari STN serta input dari sesama neuron GPe (koneksi lateral) dan dari Striatum D2 (*indirect pathway*). Persamaan membrannya adalah:

$$C_m \frac{dv_{gpe}}{dt} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{snge,ampa} - I_{snge,nmda} - I_{gege} - I_{d2ge} + I_{appge} \quad (13)$$

di mana  $I_{snge,ampa}$  dan  $I_{snge,nmda}$  mewakili eksitasi glutamatergik dari STN,  $I_{gege}$  adalah inhibisi kolateral antar-GPe, dan  $I_{d2ge}$  adalah arus inhibisi dari Striatum D2. Arus inhibisi  $I_{d2ge}$  tersebut dijabarkan melalui persamaan:

$$I_{d2ge} = g_{d2ge} * (V_{GPe} - E_{syn}) * s \quad (14)$$

Berbeda dengan populasi lainnya, GPe mengalami modulasi ganda dalam simulasi terapi. Arus bias intrinsik ( $I_{appge}$ ) yang merepresentasikan daya pacu mandiri sel serta konduktansi sinaptik maksimal dari reseptor D2 ( $g_{d2ge}$ ) dirancang sebagai parameter dinamik bersyarat yang dikendalikan oleh fungsi farmakodinamik obat untuk memulihkan defisit ganda GPe.

d) Populasi Neuron *Subthalamic Nucleus* (STN)

Neuron STN bertindak sebagai generator *pacemaker* yang sangat bergantung pada dinamika kalsium. Neuron ini menerima input sinaptik inhibitorik (GABAergik) dari GPe. Persamaan perubahan potensial membran STN diformulasikan sebagai berikut:

$$C_m \frac{dv_{STN}}{dt} = -I_L - I_K - I_{Na} - I_T - I_{Ca} - I_{AHP} - I_{gesn} + I_{appsn} \quad (15)$$

di mana  $I_{gesn}$  adalah arus inhibisi sinaptik dari GPe menuju STN, dan  $I_{appsn}$  adalah arus bias basal eksternal. Arus hambatan sinaptik  $I_{gesn}$  dikalkulasikan menggunakan persamaan:

$$I_{gesn} = g_{gesn} * (V_{STN} - E_{syn}) * s \quad (16)$$

Untuk menangkap fenomena hiperaktivitas ekstrem (*rebound bursting*) pada kondisi Parkinson, parameter arus eksitasi instrinsik ( $I_{appsn}$ ) dan

konduktansi hambatan balik ( $g_{gesn}$ ) pada populasi STN didefinisikan sebagai fungsi dinamis yang nilainya akan diredam secara simultan oleh kehadiran senyawa obat guna menghentikan osilasi patologis sirkuit.

### 3.3.2 Model Dinamika Terapi Obat Levodopa

Untuk mengevaluasi efikasi intervensi farmakologis pada jaringan CTBG, penelitian ini mengimplementasikan pemodelan terintegrasi antara Farmakokinetik dan Farmakodinamik (PK/PD). Pendekatan ini memodelkan profil pergerakan obat Levodopa (L-DOPA) di dalam tubuh secara sekuensial, mulai dari proses penyerapan oral, distribusi melintasi sawar darah otak, hingga efek terapeutik dopaminergik yang dihasilkan (Ursino et al. 2020) (Véronneau-Veilleux et al. 2020).

#### 3.3.2.1. Pemodelan Farmakokinetik (Distribusi Obat)

Pergerakan konsentrasi Levodopa disimulasikan menggunakan pendekatan model farmakokinetik dua kompartemen linier yang telah divalidasi secara klinis (Marsot et al. 2017). Model ini memisahkan sistem distribusi tubuh menjadi dua bagian utama.

- a) Kompartemen Pusat ( $C_1$ ) : Merepresentasikan volume plasma darah dan organ dengan perfusi tinggi, yang merupakan lokasi di mana Levodopa pertama kali masuk setelah penyerapan oral dan lokasi utama terjadinya proses eliminasi sistemik.
- b) Kompartemen Efek ( $C_2$ ) : Merepresentasikan cairan ekstraseluler di otak (sistem saraf pusat), yang merupakan lokasi target utama pelepasan dopamin untuk mengatasi gejala motorik Parkinson.

Persamaan di bawah ini mendefinisikan laju perubahan konsentrasi Levodopa di dalam kompartemen pusat (plasma darah) terhadap waktu:

$$\frac{dC_1}{dt} = \frac{-(k_{e1} + k_{12})C_1 + I(t)}{V_1} \quad (17)$$

Di mana  $C_1$  adalah konsentrasi Levodopa di dalam plasma darah (mg/L),  $k_{e1}$  adalah konstanta laju eliminasi sistemik (L/min),  $k_{12}$  adalah konstanta laju transfer obat dari plasma menuju otak (L/min),  $V_1$  adalah volume distribusi pada kompartemen pusat (L), dan  $I(t)$  adalah fungsi input dosis Levodopa secara oral (mg/s).

Selanjutnya, persamaan (14) mendeskripsikan laju perubahan konsentrasi Levodopa yang berhasil menembus dan terakumulasi di kompartemen efek (otak).

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{k_{12}C_1 - k_{e2}C_2}{V_2} \quad (18)$$

Di mana  $C_2$  adalah konsentrasi Levodopa di dalam otak (mg/L),  $k_{e2}$  adalah konstanta laju eliminasi lokal dari kompartemen otak ( $s^{-1}$ ), dan  $V_2$  adalah volume distribusi pada kompartemen efek otak (L) (Ursino et al. 2020).

Tabel 1 Parameter farmakokinetik dua kompartemen

| Parameter | Deskripsi                                      | Nilai      | ref.                 |
|-----------|------------------------------------------------|------------|----------------------|
| $V_1$     | Volume distribusi kompartemen sentral (plasma) | 12 L       | (Baston et al. 2016) |
| $V_2$     | Volume distribusi kompartemen pusat (otak)     | 1 L        |                      |
| $k_{e1}$  | Laju eliminasi pada kompartemen sentral        | 2 L/min    |                      |
| $k_{e2}$  | Laju eliminasi pada kompartemen pusat          | 1,37 L/min |                      |
| $k_{12}$  | Laju transfer obat antar-kompartemen           | 1,2 L/min  |                      |
| dosis     | Jumlah dosis Levodopa total                    | 500 mg     |                      |

### 3.3.2.2. Pemodelan Farmakodinamik (Efek Terapeutik)

Bagian farmakodinamik menjelaskan interaksi dan hubungan matematis antara konsentrasi obat di lokasi target dan respons biologis yang dihasilkan. Dalam pemodelan ini, konsentrasi Levodopa yang telah mencapai kompartemen otak ( $C_2$ ) bertindak sebagai variabel yang merestorasi tingkat dopaminergik kembali ke kondisi fisiologis (Véronneau-Veilleux *et al.* 2020).

Secara matematis, besaran efek farmakodinamik terapeutik dari Levodopa dimodelkan sebagai sebuah fungsi proporsional linear terhadap ketersediaan konsentrasi obat di otak (Baston *et al.* 2016) (Ursino *et al.* 2020).

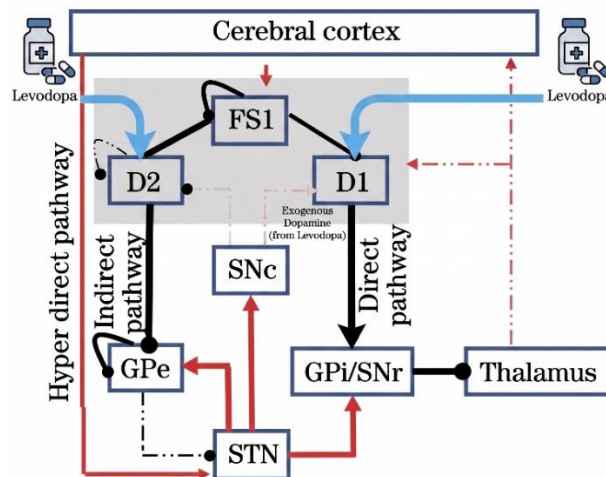
$$E(t) = S \cdot C_2(t) \quad (19)$$

Di mana  $E(t)$  adalah besaran efek dopaminergik terapeutik yang dihasilkan pada waktu  $t$ .  $C_2(t)$  adalah konsentrasi Levodopa pada kompartemen efek (otak).  $S$  Adalah konstanta sensitivitas farmakodinamik yang merepresentasikan tingkat responsivitas atau kepekaan sistem reseptor saraf terhadap paparan molekul Levodopa. Variabel efek terapeutik  $E(t)$  inilah yang pada tahap selanjutnya akan digunakan sebagai faktor pengatur (*modulator*) dinamis untuk menormalkan kembali parameter-parameter kelistrikan yang patologis di dalam jaringan neuron *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG).

### 3.3.3 Integrasi Efek Levodopa pada Dinamika Jaringan CTBG

Setelah profil farmakokinetik dan farmakodinamik obat terbentuk, tahap krusial dalam pemodelan ini adalah mengintegrasikan efek terapeutik tersebut ke dalam sistem persamaan diferensial kelistrikan membran neuron. Berbeda dengan model neuron statis, pemodelan ini menyimulasikan efek Levodopa sebagai modulator multi-target. Konsentrasi obat di otak ( $C_2(t)$ ) bertindak sebagai satu variabel independen yang secara simultan mengoreksi berbagai patologis di empat populasi neuron yang berbeda (Baston *et al.* 2016).





Gambar 3 Skema pemodelan efek farmakodinamik Levodopa pada reseptor D1 dan D2 dalam sirkuit CTBG

Merujuk pada Gambar 3, pemodelan ini memvisualisasikan rute spesifikasi intervensi farmakodinamik di dalam sistem jaringan. Mengingat neuron dopaminergik pada *Substantia Nigra pars Compacta* (SNc) telah mengalami degenarasi patologis, efek Levodopa tidak dimodelkan sebagai input ke SNc, melainkan direpresentasikan sebagai suplai eksogen yang secara fungsional mem-bypass area tersebut. Seperti yang ditunjukkan oleh masukan panah berwarna biru, konsentrasi obat langsung menargetkan striatal untuk memodulasi dua jalur secara simultan, memberikan penguatan eksitasi pada reseptor D1 dan menekan overaktivitas pada reseptor D2. Restorasi keseimbangan ganda ini akan menormalkan propagasi sinyal disepanjang sirkuit. Transmisi aktivitas sinaptik yang terpulihkan ini direpresentasikan secara komputasional sebagai peristiwa yang berulang (*recurring events*) untuk mempertahankan tingkat realisme biologis dari dinamika kelistrikan saraf.

### 3.3.3.1. Modulasi Konduktansi Sinaptik GPi - Talamus ( $g_{gith}$ )

Berdasarkan model klasik Basal Ganglia, kondisi Parkinson memicu hiperaktivitas hambatan inhibitorik dari GPi ke Talamus, sehingga Talamus gagal mengirimkan sinyal penggerak ke korteks motorik (Obeso *et al.* 2000). Hiperaktivitas ini direpresentasikan oleh fluktuasi nilai konduktansi sinaptik ( $g_{gith}$ ), yang merupakan komponen utama penyusun arus inhibisi pada persamaan dinamika membran Talamus (Persamaan 9). Pada ketiadaan dopamin, konduktansi ini melonjak tajam hingga mencapai  $1,5 \text{ mS/cm}^2$ . Secara konseptual, efek Levodopa menekan konduktansi patologis ini melalui fungsi pengurangan linear berikut:

$$g_{gith\_raw}(t) = g_{gith\_patologis} - (S_{gith} \cdot C_2(t)) \quad (20)$$

Namun, untuk mencegah agar kalkulasi matematis tidak menghasilkan nilai negatif (yang tidak valid secara biofisika) ketika dosis obat tinggi, maka persamaan aktual yang dieksekusi di dalam komputasi diformulasikan sebagai fungsi bersyarat (*piecewise function*):

$$g_{gith}(t) = \begin{cases} g_{gith\_raw}(t), & \text{jika } g_{gith\_raw}(t) \geq g_{min} \\ g_{min}, & \text{lainnya} \end{cases}$$

di mana  $g_{min} = 0.05\text{mS/cm}^2$  merepresentasikan batas toleransi bawah komputasi agar model terhindar dari ketidakstabilan numerik (*overshooting*).

### 3.3.3.2. Restorasi Konduktansi Jalur Langsung Striatum D1 – GPi ( $g_{d1gi}$ )

Dopamin memegang peran ganda di dalam Striatum. Kehadiran dopamin dari sintesis Levodopa merestorasi eksitabilitas *Medium Spiny Neurons* (MSN) yang mengekspresikan reseptor D1 (Gerfen dan Surmeier 2011). Jalur eksitasi ini merupakan bagian dari arus sinaptik pada sistem persamaan diferensial GPi (Persamaan 11), yang pada kondisi Parkinson melemah drastis menjadi  $0,02 \text{ mS/cm}^2$ . Obat bersifat aditif dengan memperkuat sinyal inhibisi sehat dari Striatum menuju GPi. Nilai penguatannya dirumuskan berikut:

$$g_{d1gi\_raw}(t) = g_{d1gi\_base} + (S_{d1} \cdot C_2(t)) \quad (21)$$

Mengingat reseptor dopaminergik memiliki kapasitas titik jenuh untuk berikatan dengan obat (Ursino *et al.* 2020), penguatan ini tidak dapat berlangsung tanpa batas. Persamaan aktualnya dibatasi oleh batas saturasi fisiologi:

$$g_{d1gi}(t) = \begin{cases} g_{d1gi\_raw}(t), & \text{jika } g_{d1gi\_raw}(t) \leq g_{max} \\ g_{max}, & \text{lainnya} \end{cases}$$

di mana  $g_{max} = 1.5\text{mS/cm}^2$  adalah batas atas maksimal dari kapasitas konduktansi reseptor tersebut.

### 3.3.3.3. Modulasi Ganda pada *Globus Pallidus externus* (GPe)

Neuron GPe pada kondisi Parkinson mengalami defisit ganda: hilangnya eksitabilitas internal dan meningkatnya hambatan dari reseptor D2 Striatum (Gerfen dan Surmeier 2011). Model terapi ini mengeksekusi penyembuhan ganda secara bersamaan.

Mekanisme pertama adalah pemulihan eksitabilitas intrinsik ( $I_{appge}$ ) pada sistem persamaan diferensial dinamika membran GPe (Persamaan 13). Pada keadaan patologis, arus ini melemah hingga  $1,5 \mu\text{A/cm}^2$ . Levodopa bekerja secara aditif untuk memulihkan arus bias penggerak neuron agar GPe kembali memiliki tenaga eksitabilitas yang cukup. Persamaannya diformulasikan berikut:

$$I_{appge}(t) = I_{appge\_base} + (S_{gas} \cdot C_2(t)) \quad (22)$$

Secara simultan, mekanisme kedua bekerja melalui penekanan inhibisi D2-GPe. kehadiran molekul dopamin meredam bobot hambatan dari reseptor D2, di mana nilai reduksinya dihitung melalui persamaan berikut:

$$g_{d2ge\_raw}(t) = g_{d2ge\_patologis} - (S_{rem} \cdot C_2(t)) \quad (23)$$

Sama seperti Talamus, mekanisme reduksi ini dilengkapi dengan pembatasan toleransi biologis minimum untuk mempertahankan rasionalitas biofisika sirkuit.

$$g_{d2ge}(t) = \begin{cases} g_{d2ge\_raw}(t), & \text{jika } g_{d2ge\_raw}(t) \geq g_{min} \\ g_{min}, & \text{lainnya} \end{cases}$$

Di mana nilai batas bahwa fisiologis ditetapkan sebesar  $g_{min} = 0.1\text{mS/cm}^2$ .

#### 3.3.3.4. Penekanan Aktivitas Patologis *Subthalamic Nucleus* (STN)

Sebagai *pacemaker* utama, STN mengalami hiperaktivitas ekstrem yang memicu *rebound bursting* pada ketiadaan dopamin (Rubin dan Terman 2004). Intervensi farmakodinamik menekan parameter arus intrinsik dan konduktansi sinaptik secara bersamaan untuk menghentikan osilasi abnormal ini.

Langkah pertama adalah peredaman arus bias intrinsik, di mana Levodopa mengeliminasi kelebihan arus basal (yang melonjak ke angka  $30 \mu\text{A/cm}^2$  pada persamaan utama dinamika membran STN (Persamaan 15) yang memicu hiperaktivitas STN. Rumus peredaman sebagai berikut:

$$I_{apps\_raw}(t) = I_{apps\_base} - (S_{Iapp} \cdot C_2(t)) \quad (24)$$

Agar sel tidak mengalami hiperpolarisasi ekstrem (arus bernilai negatif), penurunan arus ini dibatasi pada batas nol absolut.

$$I_{apps}(t) = \begin{cases} I_{apps\_raw}(t), & \text{jika } I_{apps\_raw}(t) \geq I_{min} \\ I_{min}, & \text{lainnya} \end{cases}$$

Selain itu, dilakukan pula normalisasi konduktansi sinaps GPe-STN. Levodopa mengoreksi konduktansi sinaptik dari GPe menuju STN (Baston et al. 2016) dengan nilai koreksi mentah yang dihitung berikut

$$g_{gesn\_raw}(t) = g_{gesn\_base} - (S_{syn} \cdot C_2(t)) \quad (25)$$

Kalkulasi tersebut kemudian direduksi menuju batas stabilitas sirkuit menggunakan fungsi bersyarat:

$$g_{gesn}(t) = \begin{cases} g_{gesn\_raw}(t), & \text{jika } g_{gesn\_raw}(t) \geq g_{min} \\ g_{min}, & \text{lainnya} \end{cases}$$

di mana sebesar  $g_{min} = 0.5\text{mS/cm}^2$  merepresentasikan nilai dasar hambatan sirkuit pada kondisi sehat.

Melalui integrasi komprehensif dari seluruh parameter di atas, sirkuit CTBG di dalam model komputasi akan merespons secara dinamis mengikuti profil farmakokinetik dari dosis Levodopa yang diberikan. Untuk dapat mengeksekusi sistem persamaan diferensial ini secara komputasi, model membutuhkan penetapan nilai parameter awal yang merepresentasikan kondisi sirkuit sebelum intervensi obat diberikan.

Penyetelan parameter ini menggunakan nilai konduktansi sinaps dan arus bias kelistrikan yang didasarkan pada literatur biofisika, di mana terdapat perbedaan yang signifikan antara kondisi fisiologis (sehat) dan kondisi patologis ketiadaan dopamin (Parkinson). Rangkuman parameter perbandingannya yang menjadi target intervensi farmakodinamik tersebut dapat dilihat pada Tabel 2 berikut.

Tabel 2 Perbandingan parameter dinamika jaringan pada kondisi normal dan Parkinson

| Parameter   | Deskripsi target farmakodinamik                  | Kondisi fisiologis (normal) | Kondisi patologis (Parkinson) | ref.                                               |
|-------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|----------------------------------------------------|
| $g_{gith}$  | Hambatan inhibisi dari GPi menuju Talamus        | 0,112                       | 1,5                           | (Kumaravelu et al. 2016)                           |
| $g_{gesn}$  | Hambatan inhibisi dari GPe menuju STN            | 0,4                         | 2,2                           | (Benet Bertran 2019)<br>(Alavi et al. 2021)        |
| $g_{d1gi}$  | Penguatan jalur langsung reseptor D1 ke GPi      | 0,5                         | 0,02                          | (Benet Bertran, 2019)<br>(Kumaravelu et al., 2016) |
| $g_{d2ge}$  | Hambatan jalur tidak langsung reseptor D2 ke GPe | 0,6                         | 0,3                           | (Benet Bertran, 2019)                              |
| $I_{appsn}$ | Arus bias kelistrikan intrinsik pada sel STN     | 19                          | 30                            | (So et al. 2012)                                   |
| $I_{appge}$ | Arus bias kelistrikan intrinsik pada sel GPe     | 3                           | 1,5                           | (Kumaravelu et al. 2016)                           |

### 3.4 Pengolahan dan Analisis Data

Analisis data pada penelitian ini dilakukan melalui studi komparatif terhadap luaran (*output*) hasil simulasi komputasi jaringan *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG). Perbandingan dilakukan secara bertahap pada tiga skenario utama, yaitu: kondisi fisiologis (sehat), kondisi patologis (ketiadaan dopamin pada penderita *Parkinson's disease*), dan kondisi pasca-intervensi (pemberian terapi Levodopa). Analisis tidak difokuskan pada pengamatan aktivitas motorik secara fisik, melainkan melalui evaluasi parameter biofisika, khususnya perubahan nilai frekuensi penembakan (*firing rate* dalam satuan Hz) dan transisi pola letupan

kelistrikan membran (*firing pattern*, seperti pergeseran dari pola osilasi *bursting* patologis menuju *tonic firing* yang sehat) pada setiap populasi neuron.

Lebih lanjut, untuk mengevaluasi efikasi dari model intervensi farmakodinamik Levodopa, data penurunan dan pemulihan konduktansi sinaptik dianalisis korelasinya terhadap profil farmakokinetik dosis obat yang diberikan. Validasi hasil komputasi ini selanjutnya dikalibrasi dan dikonfirmasi menggunakan dukungan data empiris primer (studi *in vivo* atau *in vitro*) yang dipublikasikan pada jurnal dan literatur rujukan, guna memastikan bahwa model matematika yang dibangun memiliki tingkat akurasi dan representasi biologis yang tinggi.

@Hak cipta milik IPB University

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.



## IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### 4.1 Analisis Dinamika Neuron Talamus

#### 4.1.1. Respon Biofisika Neuron Talamus pada Kondisi Normal (Sehat)

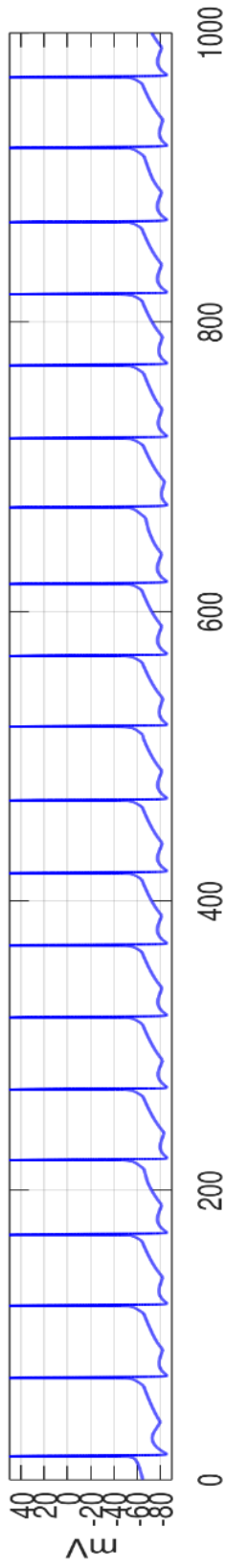
Untuk memahami mekanisme gangguan motorik, pertama-tama perlu ditetapkan sebuah model kontrol yang merepresentasikan keadaan fisiologis tubuh yang sehat. Pada individu normal tanpa gangguan *movement disorder*, sirkuit Basal Ganglia beroperasi secara seimbang. Input eksitasi dari korteks sensorimotor (SMC) disimulasikan sebagai pulsa periodik dengan amplitudo arus  $i_H = 1,5\mu\text{A}/\text{cm}^2$  dan periode  $\rho = 50$  ms. Periode ini secara presisi merepresentasikan frekuensi datangnya sinyal perintah pergerakan sebesar 20 Hz. Pemodelan dinamika neuron pada kondisi ini dapat dilihat pada Gambar 3.

Berdasarkan Gambar 3, neuron talamus mampu merespons setiap input korteks dengan rasio 1:1, menghasilkan frekuensi penembakan (*firing rate*) output yang persis sama dengan inputnya, yaitu 20 Hz. Kondisi fidelitas transmisi (*high-fidelity relay*) yang sempurna ini merepresentasikan keadaan biofisika di mana *Inhibitory Post-Synaptic Current* (IPSC) berada pada titik minimum.

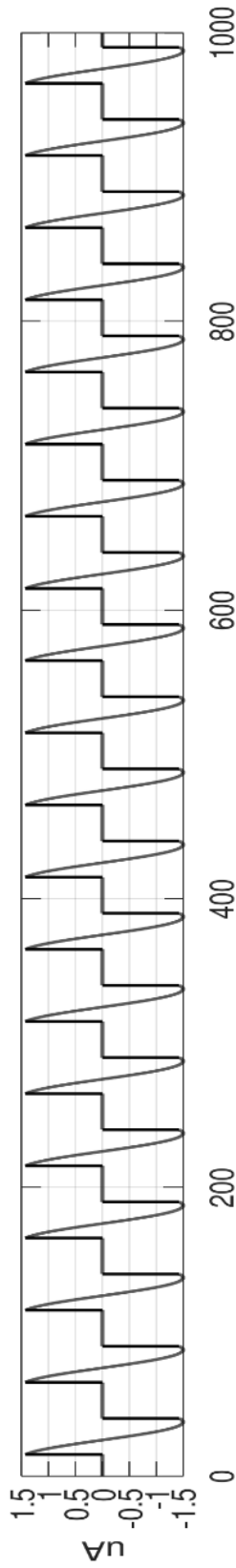
Dalam simulasi ini, laju penembakan GPi (*GPi rate*) berada pada level fisiologis 15 Hz dengan parameter konduktansi sinaps ( $g_{gith}$ ) hanya sebesar 0,112. pengaturan parameter frekuensi istirahat GPi yang rendah dan stabil ini konsisten dengan model komputasi sirkuit standar (Rubin dan Terman, 2004). Temuan elektrofisiologis juga membuktikan bahwa pada kondisi sehat, *ouptut* inhibisi GPi tidak mengganggu kapasitas Talamus untuk merelai sinyal eksitasi pada rentang frekuensi 20 Hz secara mulus (Sherman 2001). Rendahnya nilai konduktansi ini menyebabkan GABAergik yang masuk ke Talamus sangat lemah, sehingga tidak mampu mendesak potensial membran ( $V_{Th}$ ) menuju potensial pembalikan inhibisinya ( $E_{syn} = -85$  mV). Akibatnya, potensial membran istirahat Talamus tetap stabil di atas titik inaktivasi kanal ionnya. Ketika pulsa eksitasi dari korteks tiba, arus tersebut dengan mudah mendepolarisasi membran melampaui ambang batas (*threshold*), memicu potensial aksi konvensional dalam mode tonik (Sherman 2001).

Secara klinis, manifestasi dari fidelitas sinyal 1:1 dan operasi neuron dalam Mode Tonik ini adalah kemampuan individu sehat untuk mengeksekusi gerakan sadar yang halus, presisi, dan terkoordinasi. Talamus bertindak sebagai pintu gerbang (*relay station*) yang terbuka lebar, memastikan instruksi dari korteks diteruskan kembali ke korteks motorik primer tanpa pemotongan sinyal atau penundaan (*delay*). Transmisi saraf yang utuh ini menjelaskan mengapa orang sehat mampu menginisiasi gerakan seketika (tidak ada akinesia), mengatur kecepatan gerakan secara proporsional (tidak ada bradikinesia), dan mempertahankan tonus otot yang rileks (tidak ada rigiditas).

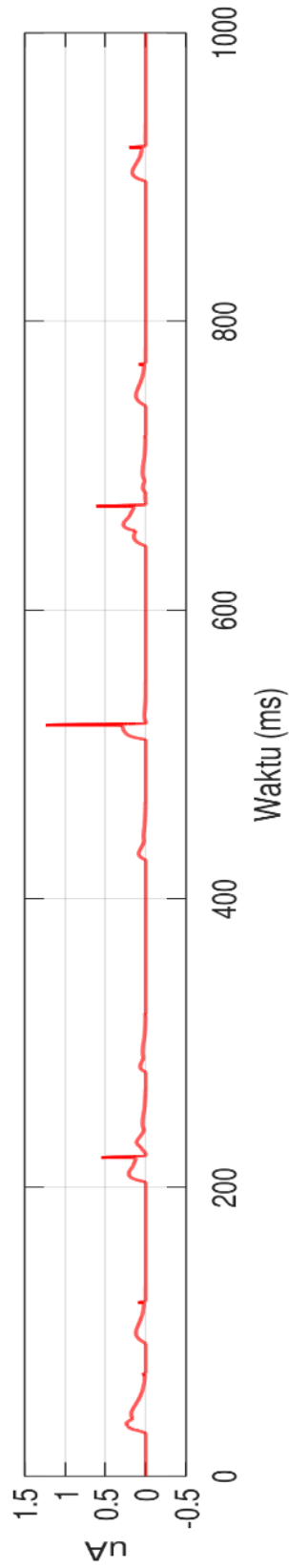
### 1. V Thalamus (SEHAT) - Freq: 20 Hz



### 2. Input Sensorimotor Cortex (ISMC)



### 3. Arus Inhibisi GPI ( $I_{gith}$ ) - Alpha Function



Gambar 4 Dinamika elektrofisiologis nueron Thalamus pada kondisi fisiologis normal (sehat)

#### 4.1.2. Respon Biofisika Neuron Talamus pada Kondisi Parkinson

Pada penyakit Parkinson, deplesi dopamin di *Substantia Nigra pars compacta* memicu hiperaktivitas jalur *indirect* Basal Ganglia. Dalam model ini, kondisi patologis disimulasikan dengan peningkatan dramatis frekuensi penembakan acak GPi menjadi 80 Hz dan lonjakan konduktansi sinaps ( $g_{gith}$ ) menjadi 1,5. Dampak destruktifnya dapat dilihat pada Gambar 4. Berdasarkan Gambar 4, terjadi perubahan drastis pada dinamika neuron. Frekuensi penembakan Talamus menjadi 14 Hz dan terlepas dari sinkronisasi input SMC. Fenomena ini diakibatkan oleh mekanisme biofisika patologis.

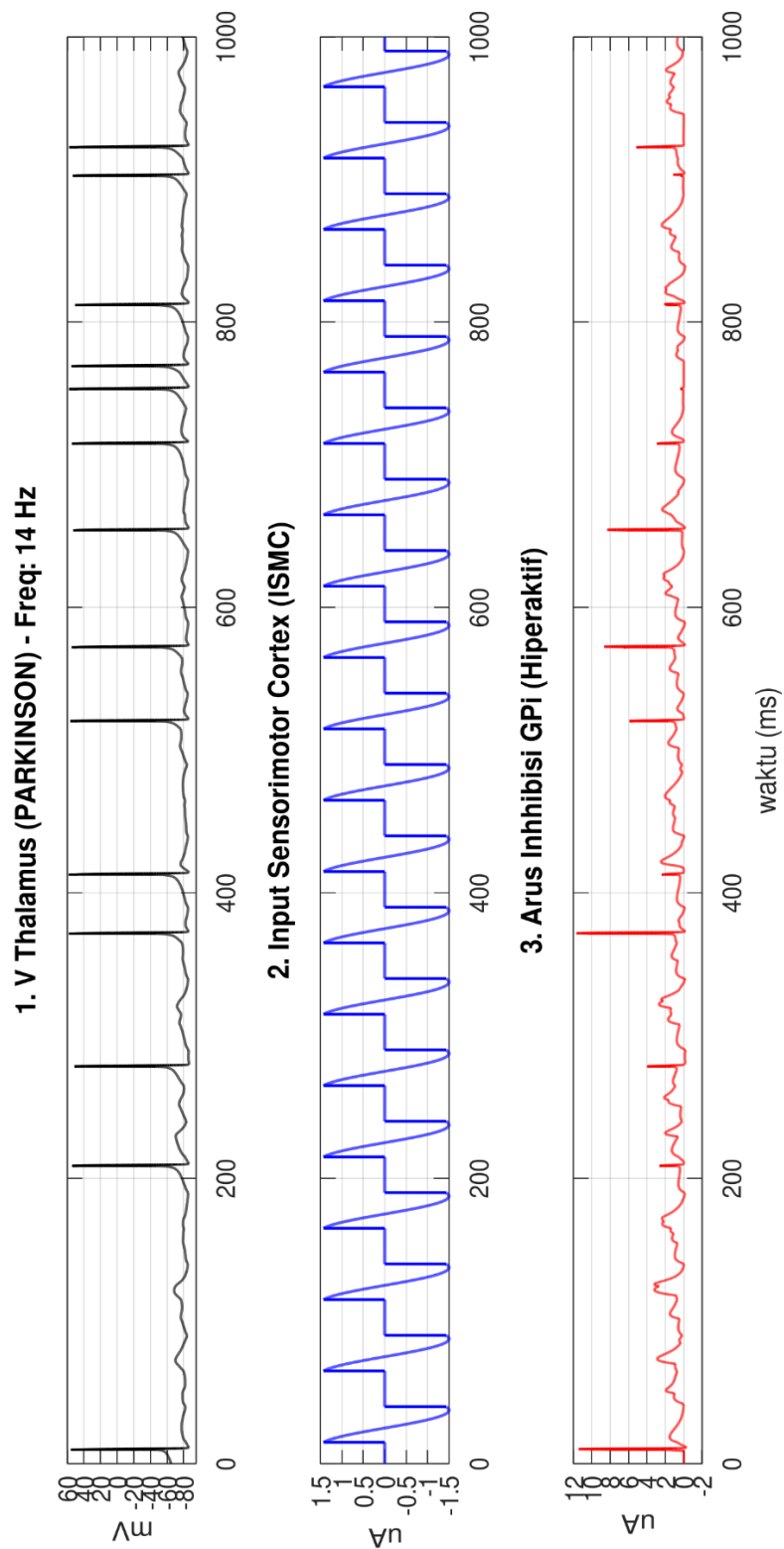
Sumasi temporal arus inhibisi (kegagalan relay). Peningkatan *firing rate* GPi ke angka yang sangat tinggi (~80 Hz) dengan pola penembakan yang *bursty* (ireguler) merupakan karakteristik patofisiologis utama dari penyakit Parkinson yang telah dibuktikan secara klinis (Wichmann & DeLong 2007). Dengan laju 80 Hz, sinyal inhibisi datang setiap ~12,5 ms. Karena konstanta waktu peluruhan sinaps pada model ini ditetapkan 5 ms, arus inhibisi dari satu spike belum selesai meluruh sebelum spike berikutnya datang. Fenomena sumasi temporal ini, ditambah tingginya konduktansi, menghasilkan arus IPSC yang sangat masif. Arus ini mendesak potensial membran talamus secara ekstrem mendekati  $E_{syn} = -85$  mV. Dalam kondisi hiperpolarisasi yang dalam ini, arus eksitasi dari korteks tidak lagi cukup untuk mendepolarisasi sel mencapai *threshold*. Inilah penyebab utama terjadinya kegagalan relay, di mana perintah motorik korteks “hilang”.

Mekanisme de-inaktivasi dan *rebound bursting*. Hiperpolarisasi kontinu memicu de-inaktivasi pada kanal kalsium tipe T. Karena input GPi pada simulasi bersifat acak, sesekali terdapat jeda singkat pada arus inhibisi. Saat jeda ini terjadi, membran sedikit mendepolarisasi, memicu pembukaan masif kanal  $I_T$ . Masuknya ion  $Ca^{2+}$  secara mendadak menciptakan depolarisasi lambat (*Low-Threshold Spike/LTS*) yang memicu rentetan potensial aksi berfrekuensi tinggi sesaat (*bursting*) yang sama sekali tidak sinkron dengan perintah korteks (Rubin dan Terman 2004).

Interaksi kompleks antara kegagalan relay dan kemunculan *rebound bursts* patologis di atas menghasilkan keluaran sinyal Talamus rata-rata 14 Hz. Angka ini memiliki signifikansi klinis yang absolut, karena membuktikan bahwa sirkuit Talamus telah terperangkap dalam rentang osilasi beta patologis. Literatur neurosains mutakhir secara universal mengakui bahwa sinkronisasi saraf yang berlebihan pada pita frekuensi *Low Beta* (13-20 Hz, di mana 14 Hz berada di dalamnya) memiliki efek antokinetik yang kuat, mencegah inisiasi gerakan volunter baru dan bermanifestasi sebagai defisit motorik tipe *akinetik-rigid* (Oswal et al. 2013) (Brittain & Brown 2014). Berbeda dengan *resting tremor* yang memiliki mekanisme osilasi di rentang frekuensi rendah (4-6 Hz), osilasi beta bertindak sebagai filter pembatalan sinyal.

Temuan simulasi ini mengonfirmasi studi komputasi dari Bahadori-Jahromi et al. (2023) dan Asadi et al. (2022). Inhibisi GPi berfrekuensi tinggi (80 Hz) tidak hanya memblokir sinyal perintah motorik, tetapi juga menggantinya dengan derau (noise) di rentang beta. Informasi kortikal yang membawa instruksi “niat untuk bergerak” hancur dan terdistorsi. Kehilangan keandalan neuron (*neuron reliability*) inilah yang secara nyata dirasakan oleh pasien Parkinson sebagai rigiditas (otot terasa tegang dan kaku akibat distorsi sinyal kontrol) dan

bradikinesia/akinesia (ketidakmampuan menginisiasi gerakan cepat karena perintah motorik gagal mencapai korteks motorik primer).



Gambar 5 Dinamika elektrofisiologis neuron Thalamus pada kondisi patologis Parkinson

#### 4.1.3. Respon Biofisika Neuron Talamus dengan Terapi Obat

Levodopa (L-DOPA) merupakan standar emas (*gold standar*) dalam farmakokinetik penyakit Parkinson. Secara klinis, obat ini bertindak sebagai perkusor yang mampu menembus sawar darah otak (*blood-brain barrier*) untuk kemudian didekarboksilasi menjadi dopamin fungsional. Tujuan utama terapi ini adalah memulihkan keseimbangan transmisi sinaptik di Striatum, secara hierarkis akan menekan hiperaktivitas jalur *indirect*, sehingga mengurangi *output* inhibisi masif dari *Globus Pallidus internus* (GPi) menuju Talamus (Armstrong dan Okun 2020).

Dalam model neurokomputasi ini, intervensi medis disimulasikan melalui integrasi model kompartemen Farmakokinetik-Farmakodinamik (PK/PD). Secara farmakokinetik, konsentrasi obat di plasma darah ( $C_1$ ) didistribusikan ke kompartemen efek di otak ( $C_2$ ) yang diatur oleh parameter volume distribusi dan konstanta laju transfer dan eliminasi. Secara farmakodinamik, model ini menggunakan pendekatan linier dengan parameter sensitivitas. Konsentrasi obat di otak ( $C_2$ ) bertugas sebagai agen pereduksi yang akan menurunkan nilai konduktansi patologis GPi ( $g_{gith}$ ) dari level awal Parkinson yang sangat tinggi mendekati rentang jendela terapeutik yang fisiologis sehat.

Meskipun Levodopa sangat efektif, tantangan klinis utamanya terletak pada waktu paruh plasma (*half-life elimination*) yang sangat singkat. Hal ini memicu fluktuasi motorik seiring berjalannya waktu. Untuk mengevaluasi fenomena ini, simulasi dijalankan dalam tiga skenario penjadwalan dosis (*dosing regimen*) yang berbeda untuk melihat dampaknya terhadap dinamika pemulih neuron Talamus.

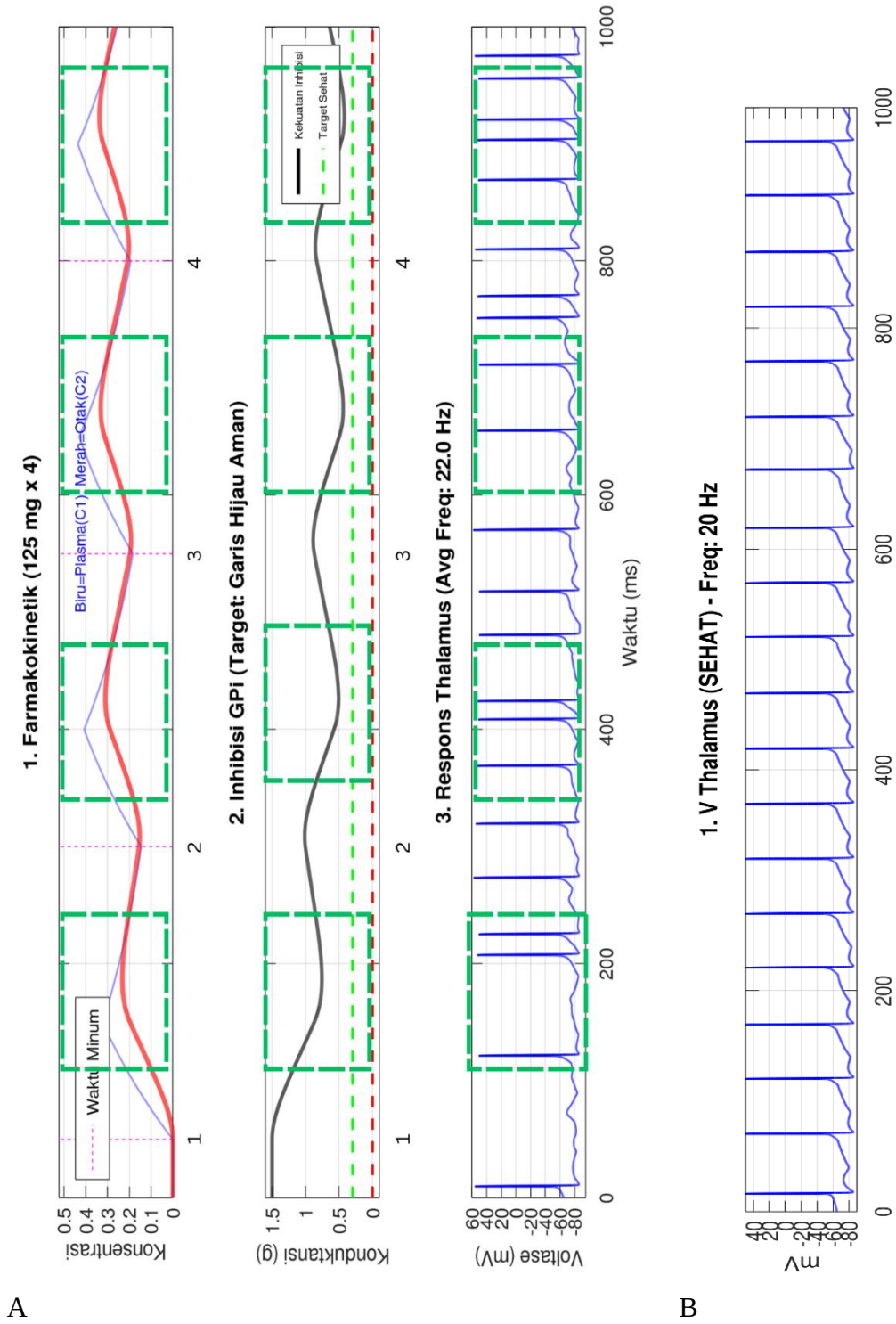
#### 4.1.4. Respon Biofisika Neuron Talamus dengan Terapi Obat Skenario Dosis Terbagi

Skenario pertama bertujuan untuk menyimulasikan strategi terapi yang paling optimal, yaitu faksinasi dosis. Total dosis harian dibagi menjadi porsi kecil, namun diberikan dengan frekuensi yang sangat rapat (125 mg pada setiap siklus pemberian). Untuk mengevaluasi tingkat keberhasilan terapi ini, dinamika respons sistem disandingkan secara langsung dengan model Talamus pada kondisi fisiologis sehat, sebagaimana diilustrasikan pada Gambar 5.

Merujuk Gambar 5A, strategi dosis terbagi ini berhasil menciptakan profil farmakokinetik yang stabil pada kompartemen efek ( $C_2$ ). Untuk memperjelas evaluasi temporal, grafik simulasi telah dilengkapi dengan angka 1,2,3, dan 4 yang merepresentasikan sekuens pemberian obat untuk empat dosis terbagi. Dalam pemodelan ini, keempat siklus tersebut merupakan asumsi ekuivalensi klinis untuk pemberian dosis selama periode 24 jam penuh. Selain itu, bingkai kotak putus-putus berwarna hijau ditambahkan untuk menyoroti korelasi sebab-akibat secara vertikal antarpanel pada setiap fase masuknya dosis baru.



- 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.



Gambar 6 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron Thalamus pada skenario terapi Levodopa dosis terbagi (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)

Di dalam setiap area kotak hijau tersebut, tervisualisasi dengan jelas bahwa masuknya dosis secara kontinu berhasil mencegah terjadinya fluktuasi tajam dan menghindari penurunan konsentrasi obat di bawah batas terapeutik minimum

(*trough levels*). Secara farmakodinamik (Gambar 5A, Panel 2), ketersediaan obat yang stabil pada setiap harian mampu menjaga tingkat inhibisi GPi ( $g_{gith}$ ) berfluktuasi secara halus dan secara konsisten mencegahnya melonjak kembali ke level patologis awal.

Akibat dari relaksasi inhibisi tonik yang dipertahankan ini, pemulihan sirkuit Talamus terbukti sangat optimal. Keberhasilan terapi pada skenario ini tidak hanya dinilai dari sebatas pencapaian rata-rata frekuensi (22 Hz pada Gambar 5A, Panel 3), melainkan tervalidasi secara komprehensif melalui empat indikator biofisika krusial. Pertama, potensial membran Talamus terbebas dari kondisi hiperpolarisasi ekstrem (*deep hyperpolarization*), sehingga mencegah reaktivasi patologis saluran ion kalsium yang memicu abnormalitas seluler (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Kedua, seperti yang tervisualisasi pada kurva Panel 2, obat terbukti mampu mempertahankan parameter konduktansi dalam bentuk garis yang terkontrol dan persisten di dalam rentang jendela terapeutik (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, terjadi restorasi pola penembakan (*firing pattern*) dari osilasi *bursting* patologis menjadi pola *regular tonic spiking*. Meskipun jika diamati secara detail pada Gambar 5A Panel 3, bentuk gelombangnya tidak identik sempurna dengan Gambar 5B. Hal ini dikarenakan neuron masih mewarisi mikro-modulasi temporal akibat sisa riak fluktuasi kadar obat ( $C_2$ ). Secara farmakodinamik, fluktuasi mikro ini adalah karakteristik inheren dari suplai dopamin eksogen yang secara matematis mustahil mencapai kondisi tunak absolut (*perfect steady-state*) layaknya sekresi dopamin endogen pada individu sehat (Baston *et al.* 2016; Ursino *et al.* 2020). Namun demikian, polanya sudah teratur dan berhasil mengeliminasi letupan destruktif. Keempat, Talamus memperoleh kembali tingkat *fidelitas relay* yang tinggi, di mana neuron mampu merespons sinyal periodik dari korteks (*Sensorimotor Cortex*) secara presisi mendekati rasio normalnya tanpa memicu hambatan yang berkepanjangan (Asadi *et al.* 2022).

Secara klinis, skenario ini memvalidasi hipotesis medis *Continuous Dopaminergic Stimulation* (CDS). Teori klasik dari Olanow *et al.* (2006) menyatakan bahwa reseptor dopamin harus distimulasi secara tonik (konstan), bukan pulsatil, untuk menghindari komplikasi motorik. Studi klinis terbaru dari Cáceres-Redondo *et al.* (2014) mengonfirmasi bahwa peniruan strategi CDS adalah metode paling efektif untuk menjaga pasien berada dalam status “ON” yang berkualitas, di mana pergerakan menjadi lancar tanpa hambatan rigiditas.

#### 4.1.5. Respon Biofisika Neuron Talamus dengan Terapi Obat Skenario Dosis Menengah

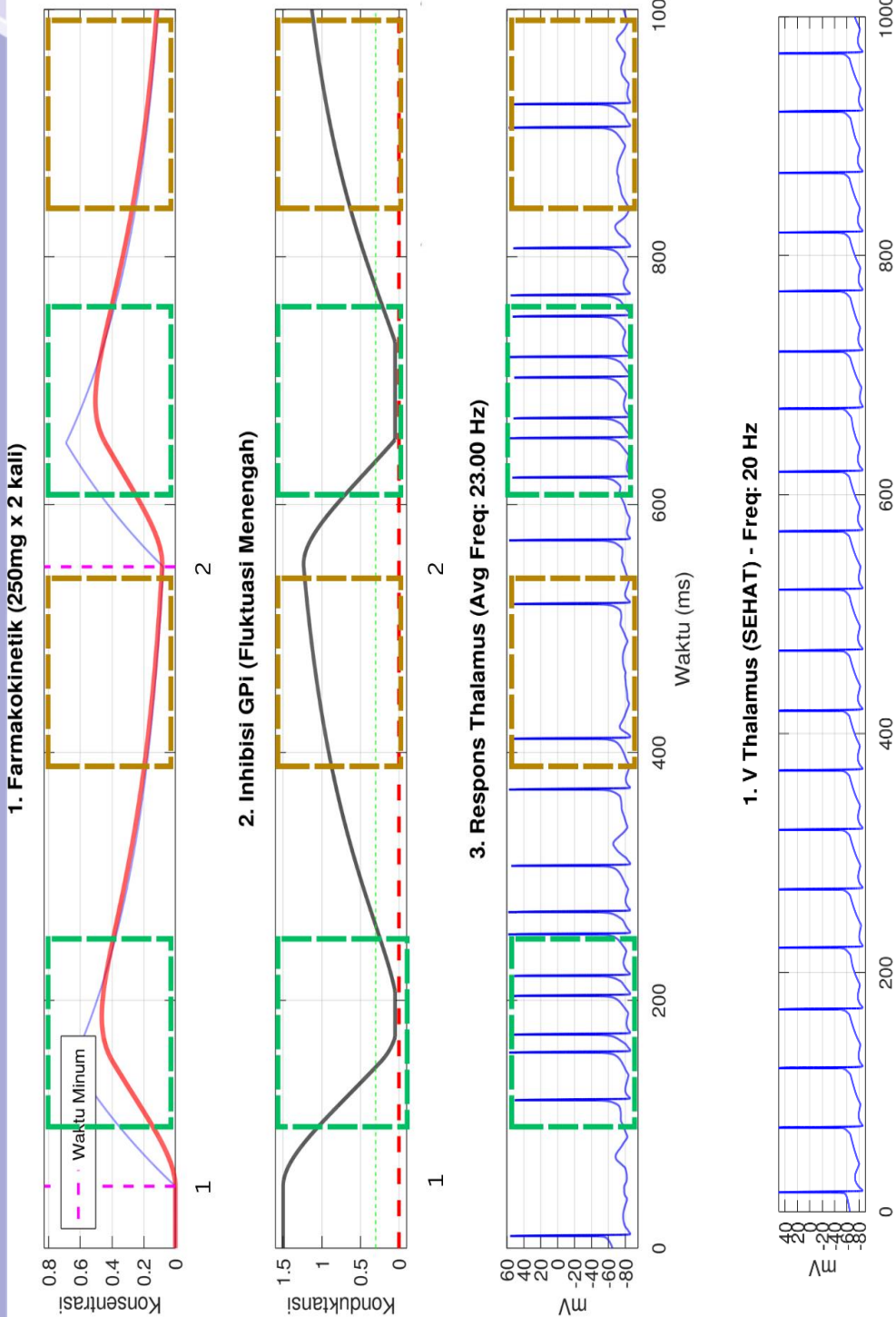
Skenario kedua mengevaluasi regimen standar yang sering memicu komplikasi pada pasien jangka panjang. Dosis per minum diperbesar menjadi 250 mg, namun interval pemberiannya diperpanjang dua siklus pemberian. Dalam pemodelan ini, kedua siklus tersebut (ditandai dengan angka 1 dan 2) diasumsikan merepresentasikan ekuivalensi klinis untuk pemberian dosis yang renggang selama periode 24 jam. Pola instabilitas yang diakibatkannya direpresentasikan dan disandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada Gambar 6.

Berdasarkan Gambar 6A, keterbatasan sifat farmakokinetik Levodopa menjadi sangat nyata. Grafik simulasi telah dilengkapi dengan angka 1 dan 2

yang merepresentasikan siklus asupan dosis harian, serta bingkai kotak putus-putus hijau (fase efek optimal) dan kotak putus-putus cokelat (fase hilangnya efek). Karena laju eliminasinya yang cepat, konsentrasi obat di kompartemen efek ( $C_2$ ) mencapai puncak pada fase kotak hijau, lalu merosot secara tajam membentuk pola gerigi gergaji (*sawtooth*) dan memasuki fase kotak cokelat sebelum dosis berikutnya sempat diberikan (Gambar 6A, Panel 1). Merosotnya efek obat secara dramatis ini memicu respons instabilitas farmakodinamik pada Gambar 6A, Panel 2. Kurva konduktansi GPI ( $g_{gith}$ ) yang sempat membaik dan masuk ke batas aman (kotak hijau) terdorong kembali menanjak tajam (*re-emerging inhibition*) mendekati batas patologis di penghujung interval dosis (kotak cokelat).

Secara komprehensif, kegagalan strategi dosis menengah ini sangat jelas terlihat jika kita mengevaluasi keempat indikator biofisika krusial. Pertama, Talamus tidak sepenuhnya terbebas dari inhibisi ekstrem, hilangnya efek obat menyebabkan neuron kembali jatuh ke dalam kondisi hiperpolarisasi dalam, yang rentan memicu reaktivasi saluran ion patologis. Kedua, berbeda dengan skenario dosis terbagi, obat gagal mempertahankan parameter konduktansi di dalam jendela terapeutik secara persisten. Kurva menabrak kembali batas atas seiring memudarnya konsentrasi obat (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, terjadi instabilitas pola penembakan (*firing pattern*). Pada kotak hijau, Talamus sesaat mampu merespons dengan *regular tonic spiking* (menyerupai ritme sehat 20 Hz pada Gambar 6B), namun kemudian kembali mengalami sumasi temporal inhibisi sehingga *spiking* terhenti (*pausing* atau *silencing*) pada area kotak cokelat. Keempat, fluktuasi periodik ini sangat merusak *fidelitas relay*; Talamus kehilangan kemampuannya untuk meneruskan sinyal motorik secara konsisten setiap kali kadar obat menurun, membiarkan perintah gerak dari korteks tidak tereksekusi secara utuh (Asadi *et al.* 2022).

Menurut literatur dari Chou *et al.* (2018) dan Dragašević-Mišković *et al.* (2019), fenomena ini terjadi akibat hilangnya kapasitas saraf untuk menyimpan (*buffering*) dopamin seiring berkembangnya keparahan penyakit. Akibatnya, status motorik pasien sangat bergantung secara langsung pada fluktuasi kadar obat di plasma darah. Pada pasien, instabilitas biofisika berupa berhentinya *spiking* Talamus di fase kotak cokelat ini bermanifestasi sebagai komplikasi *Wearing-Off (End-of-dose deterioration)*. Pasien akan mengalami perubahan mendadak dari keadaan bisa bergerak lancar (*ON-state*) menjadi tubuh yang tiba-tiba membeku, lambat, atau kaku (*OFF-state*) tepat sebelum jadwal dosis berikutnya tiba.



A

B

Gambar 7 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron Thalamus pada skenario terapi Levodopa dosis menengah (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)



#### 4.1.6. Respon Biofisika Neuron Talamus dengan Terapi Obat Skenario Dosis Tunggal Masif

Skenario terakhir menyimulasikan pemberian bolus tunggal dosis sangat masif (500 mg) sekaligus. Dalam pemodelan komputasi ini, jadwal pemberian tunggal tersebut (ditandai dengan angka 1) diasumsikan merepresentasikan satu-satunya asupan dosis pasien selama periode 24 jam penuh. Simulasi ini bertujuan untuk membongkar mekanisme patologis dari overstimulasi (overdosis) dopaminergik pada sirkuit saraf, yang hasilnya disandingkan dengan kondisi sehat pada Gambar 7.

Berdasarkan visualisasi Gambar 7A, pemberian bolus tunggal masif tinggi memicu lonjakan konsentrasi obat ( $C_2$ ) yang ekstrem di kompartemen efek (Gambar 7A, Panel 1). Untuk menyoroti rentang waktu terjadinya konsekuensi patologis, area toksisitas telah ditandai dengan bingkai kotak putus-putus berwarna hijau.

Dalam model farmakodinamik, nilai  $C_2$  yang sangat besar di sepanjang area kotak hijau tersebut menghasilkan efek reduksi inhibisi ( $g_{gith}$ ) yang terlalu agresif. Kegagalan fatal dari skenario bolus masif ini dapat dibedah secara jelas melalui empat indikator biofisika sirkuit. Pertama, obat gagal total dipertahankan di dalam jendela terapeutik. Perhatikan secara saksama Gambar 7A, Panel 2; kurva konduktansi GPi dipaksa turun hingga menabrak garis dasar (kurva hitam menyentuh garis merah batas bahaya). Hal ini mengindikasikan terjadinya blokade total atau *over-suppression* terhadap aktivitas inhibitorik dari GPi, alih-alih modulasi yang fisiologis (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Kedua, akibat hilangnya “rem” inhibisi fisiologis secara total, potensial membran Talamus tidak sekedar terbebas dari hiperpolarisasi, namun justru terdorong secara ekstrem ke arah depolarisasi yang berlebihan. Ketiga, kondisi tanpa rem ini menyebabkan kerusakan parah pada pola penembakan (*firing pattern*). Dinamika neuron Talamus menjadi tidak terkendali (hipereksitabilitas ekstrem pada area kotak hijau Gambar 7A, di mana neuron menembakkan potensial aksi secara mebab buta dengan frekuensi mencapai 25 Hz. Angka ini secara signifikan melampaui ritme frekuensi normal sirkuit yang berada di angka 20 Hz pada Gambar 7B (Asadi *et al.* 2022). Keempat, Talamus benar-benar kehilangan *fidelitas relay*-nya. Neuron tidak lagi merelai sinyal korteks secara teratur, melainkan menambahkan paku-paku ekstra secara mandiri yang merusak integritas perintah motorik asli.

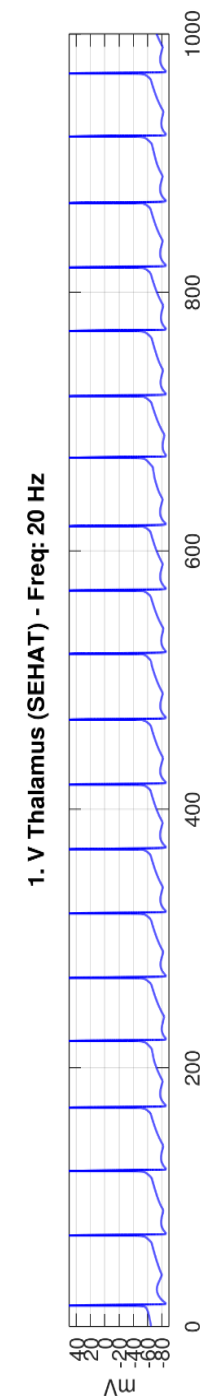
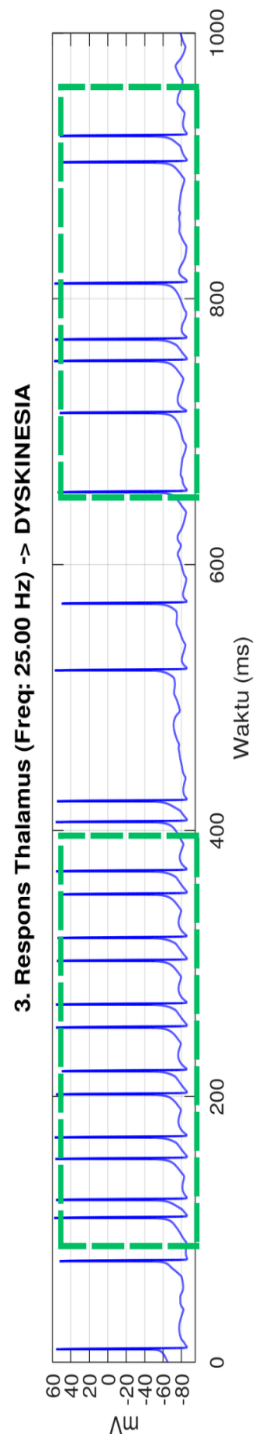
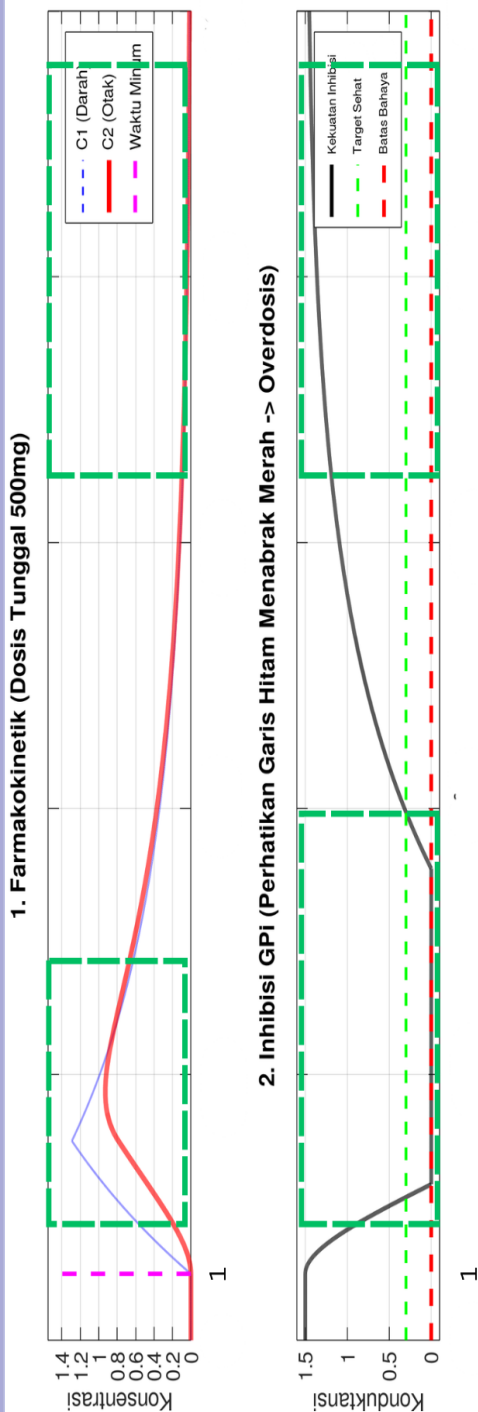
Hipereksitabilitas patologis akibat stimulasi pulsatil yang berlebihan ini merupakan mekanisme biofisika dasar penyebab komplikasi *Levodopa-Induced Dyskinesia* (LID), khususnya tipe *Peak-Dose Dyskinesia*. Espay *et al.* (2018) menegaskan bahwa hilangnya inhibisi GPi secara total menyebabkan sirkuit motorik kehilangan kemampuannya untuk memfilter perintah pergerakan. Akibatnya, korteks motorik dibanjiri oleh derau (*noise*) berfrekuensi tinggi. Manifestasi klinis yang dialami pasien bukanlah gerakan yang mulus, melainkan gerakan involunter (di luar kendali kesadaran) seperti menari, meliuk-liuk (*chorea*), atau spasme yang muncul tepat ketika kadar obat di otak mencapai puncak (Dragašević-Mišković *et al.* 2019).

Secara komprehensif, hasil simulasi kuantitatif ini secara brilian membuktikan postulat medis bahwa terapi Parkinson tidak bertujuan untuk sekedar “mematikan” GPi secara total, melainkan harus secara presisi



memodulasi konduktansi inhibisi GPI agar tetap berada di dalam rentang *window* fisiologis yang sangat sempit (Obeso *et al.* 2000).

@Hak cipta milik IPB University



Gambar 8 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron Thalamus pada skenario terapi Levodopa dosis tunggal masif (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B).

## 4.2 Analisis Dinamika Neuron Globus Pallidus internus (GPi)

Sebagai nukleus output utama (*major output nucleus*) dari sirkuit Basal Ganglia, *Globus Pallidus internus* (GPi) memegang peranan sentral dalam mengontrol alur informasi motorik. Secara fungsional, neuron GPi mengirimkan sinyal inhibisi tonik (GABAergik) ke Talamus. Dalam simulasi ini, dinamika GPi dievaluasi melalui pemodelan Hodgkin-Huxley untuk melihat bagaimana perubahan keseimbangan input sinaptik dari jalur langsung (*Direct Pathway*) dan jalur tidak langsung (*Indirect Pathway*) memengaruhi pola penembakan (*firing pattern*) neuron.

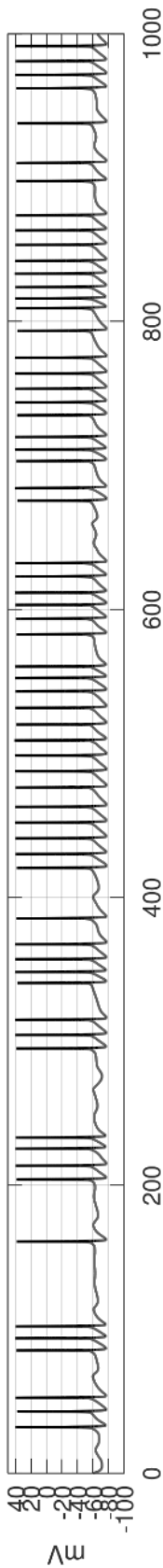
### 4.2.1 Respon Biofisika Neuron GPi pada Kondisi Normal

Pada kondisi fisiologis normal, sirkuit diatur sedemikian rupa sehingga GPi dapat menjalankan fungsinya sebagai penyeimbang sinyal. Berdasarkan hasil simulasi yang ditunjukkan pada Gambar 8, neuron GPi menunjukkan aktivitas penembakan yang sangat stabil dengan frekuensi rata-rata 65 Hz. Kestabilan ini terlihat jelas pada *raster plot* (Panel 2), di mana distribusi *spikes* tersebar merata tanpa adanya jeda panjang (*pause*) ataupun ledakan impuls (*burst*).

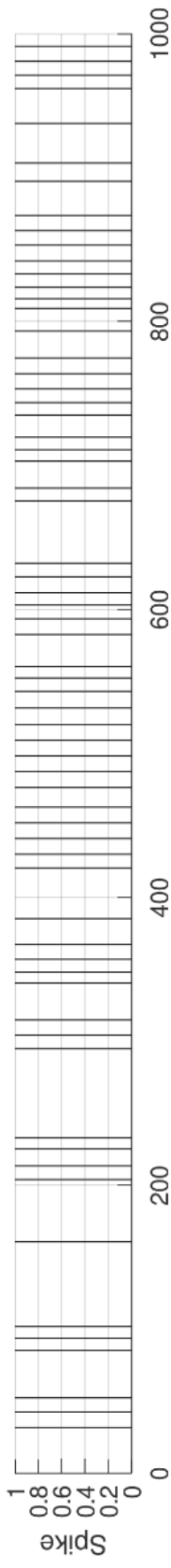
Fenomena ini mengonfirmasi sifat intrinsik neuron GPi sebagai sel “pacemaker” otonom. Yang mampu memproduksi potensial aksi frekuensi tinggi secara mandiri. Stabilitas frekuensi 65 Hz ini dijaga oleh keseimbangan input sinaptik yang harmonis, di mana input inhibisi dari GPe pada Panel 3 dan input eksitasi dari STN pada Panel 4 berada dalam proporsi yang moderat. Dominasi input GPe dalam keadaan istirahat penting untuk menjaga agar *firing rate* GPi tidak menjadi eksekutif dan tetap dalam rentang fisiologis (Chicken dan Nambu 2016).

Efisiensi seleksi aksi (*action selection*). Secara fungsional, pola penembakan tonik reguler sebesar 65 Hz ini memiliki peran vital dalam mekanisme “Seleksi Aksi”. Dalam keadaan istirahat, inhibisi tonik dari GPi bertindak sebagai “penjaga gerbang” yang menekan Talamus agar tidak meneruskan sinyal-sinyal *noise* dari korteks. Namun, karena polanya yang sangat teratur (reguler), inhibisi ini mudah “dimatikan” sesaat (*paused*) oleh sinyal inhibisi kuat dari Striatum ketika otak secara sadar ingin memulai gerakan. Stabilitas frekuensi pada grafik normal menjamin bahwa “jendela” untuk memulai gerakan selalu tersedia. Inilah landasan biofisika yang memungkinkan individu sehat memiliki keluwesan gerak dan kemampuan untuk memulai atau menghentikan gerakan secara instan tanpa hambatan (Nambu *et al.* 2002) (Bevan *et al.* 2002) (Chicken dan Nambu 2016).

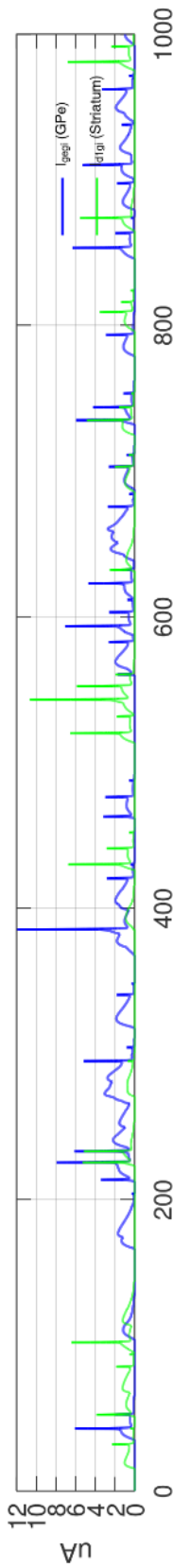
### 1. Voltase GPi (Normal) - Freq: 65.0 Hz



### 2. Raster Plot (Pola Tonic Regular)



### 3. Arus Inhibisi



### 4. Arus Eksitasi (STN - Alpha Function)



Gambar 9 Dinamika elektrofisiologis neuron GPi pada kondisi fisiologis normal

#### 4.2.2 Respon Biofisika Neuron GPi pada Kondisi Parkinson

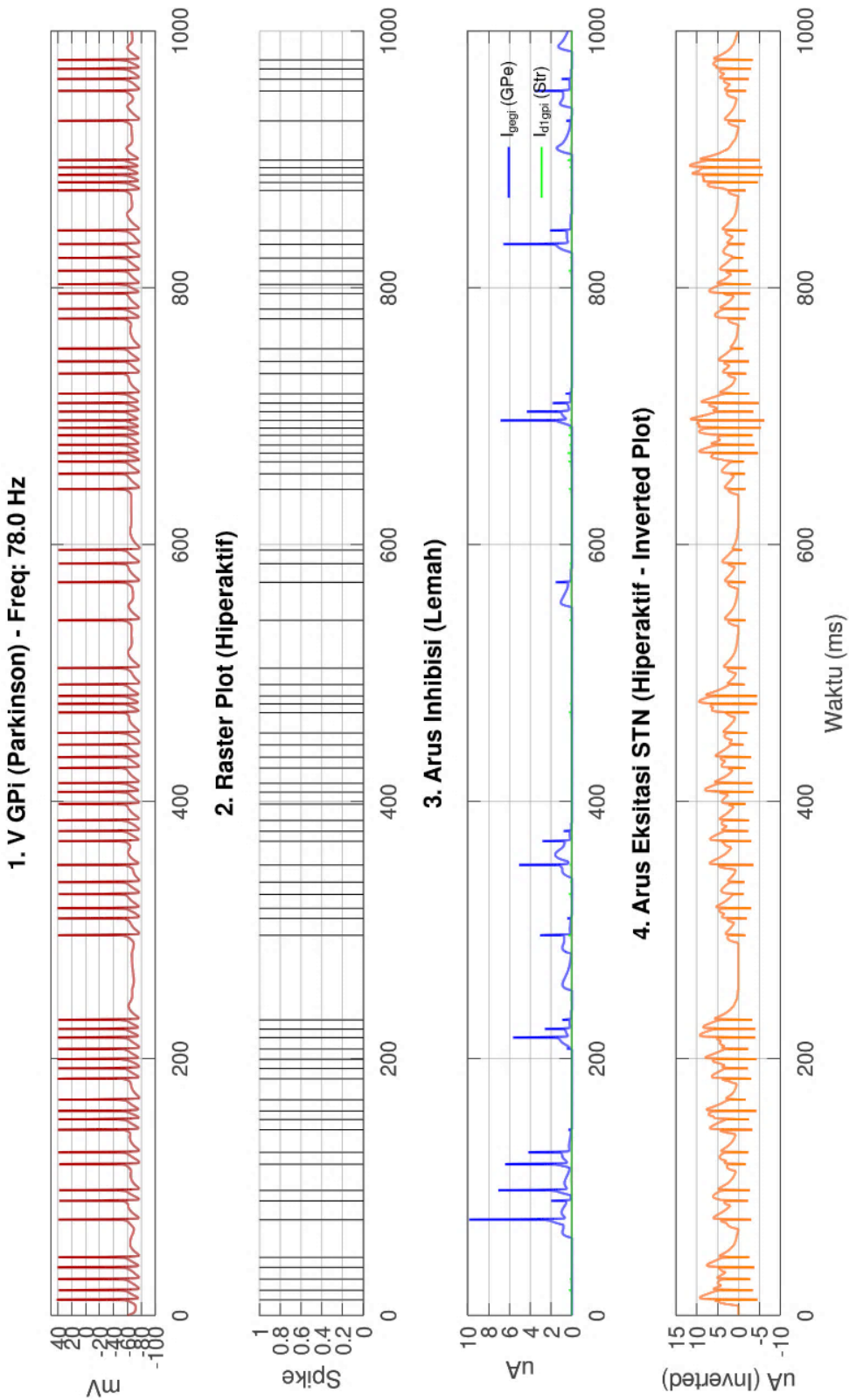
Pada kondisi Parkinson, deplesi dopamin memicu gangguan keseimbangan sirkuit yang mengubah drastis perilaku GPi. Berdasarkan simulasi pada Gambar 9, frekuensi penembakan neuron meningkat secara signifikan menjadi 78 Hz (*overshooting*). Lebih kritis lagi, pola sinyal berubah dari reguler menjadi irreguler dan *bursty*, sebagaimana terlihat pada *raster plot* (Panel 2) yang menunjukkan kelompok tembakan rapat diselingi jeda.

Perubahan biofisika ini didorong oleh dua mekanisme sinaptik utama. Pertama, terjadi hiperaktivitas STN akibat disinhibisi jalur tidak langsung. Perhatikan Panel 4 pada Gambar 9, arus eksitasi dari STN (garis oranye) mengalami lonjakan amplitudo yang masif dengan pola yang sangat padat. Sesuai model sirkuit klasik Albin *et al.* (1989), hilangnya dopamin menyebabkan STN kehilangan inhibisi, sehingga membanjiri GPi dengan glutamat yang berlebihan (Kita dan Kita 2011). Kedua, terjadi hipoaktivitas GPe, yang terlihat pada Panel 3 di mana arus inhibisi (garis biru) menjadi sangat lemah. Kombinasi fatal ini memaksa membran GPi mengalami depolarisasi berlebihan secara fluktuatif.

Blokade informasi dan gejala motorik perubahan dinamika menjadi 78 Hz dengan pola *bursty* pada simulasi Parkinson merepresentasikan kerusakan kanal informasi saraf. Pola *bursting* memiliki efikasi sinaptik yang jauh lebih baik kuat dalam menekan Talamus dibandingkan pola tonik biasa. Sinyal inhibisi yang datang secara bertubi-tubi dan acak ini bertindak sebagai “sinyal pengganggu” (*jamming signal*) yang mengunci Talamus dalam keadaan hiperpolarisasi permanen. Konsekuensi klinis dari fenomena ini adalah kegagalan relay talamokortikal. Perintah motorik dari korteks terblokir oleh *over-inhibition* GPi. Secara fenomenologis, hal ini bermanifestasi sebagai Akinesia/Bradikinesia (pasien merasa “berat” atau lambat saat ingin memulai langkah) dan rigiditas (kekakuan otot akibat hilangnya modulasi halus pada sirkuit). Hasil simulasi ini menegaskan bahwa patofisiologi Parkinson tidak hanya disebabkan oleh kecepatan tembakan neuron, tetapi lebih didorong oleh pola tembakan yang menyimpang (Rubin dan Terman 2004) (Schroll dan Hamker 2013).



- 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.



Gambar 10 Dinamika elektrofisiologis neuron GPI pada kondisi patologis Parkinson.



#### 4.2.3 Respon Biofisika Neuron GPi dengan Terapi Obat

Intervensi farmakologis menggunakan Levodopa bertujuan utama untuk memulihkan ketersediaan dopamin fungsional pada Striatum. Dalam rikut Basal Ganglia, pemulihan dopamin ini berfungsi untuk menguatkan jalur langsung (*Direct Pathway/ Receptor D1*), yang secara hierarkis akan memberikan inhibisi tambahan untuk menekan hiperaktivitas *Globus Pallidus internus* (GPi) (Armstrong dan Okun 2020). Pada model komputasi ini, efikasi terapi dievaluasi berdasarkan kemampuan kadar obat di otak ( $C_2$ ) dalam menaikkan konduktansi jalur inhibisi D1 (target maksimum saturasi  $1.5 \text{ mS/cm}^2$ ). Simulasi ini membandingkan tiga strategi penjadwalan dosis dengan total 500 mg untuk mengamati stabilitas sirkuit motorik dan risiko munculnya komplikasi jangka panjang.

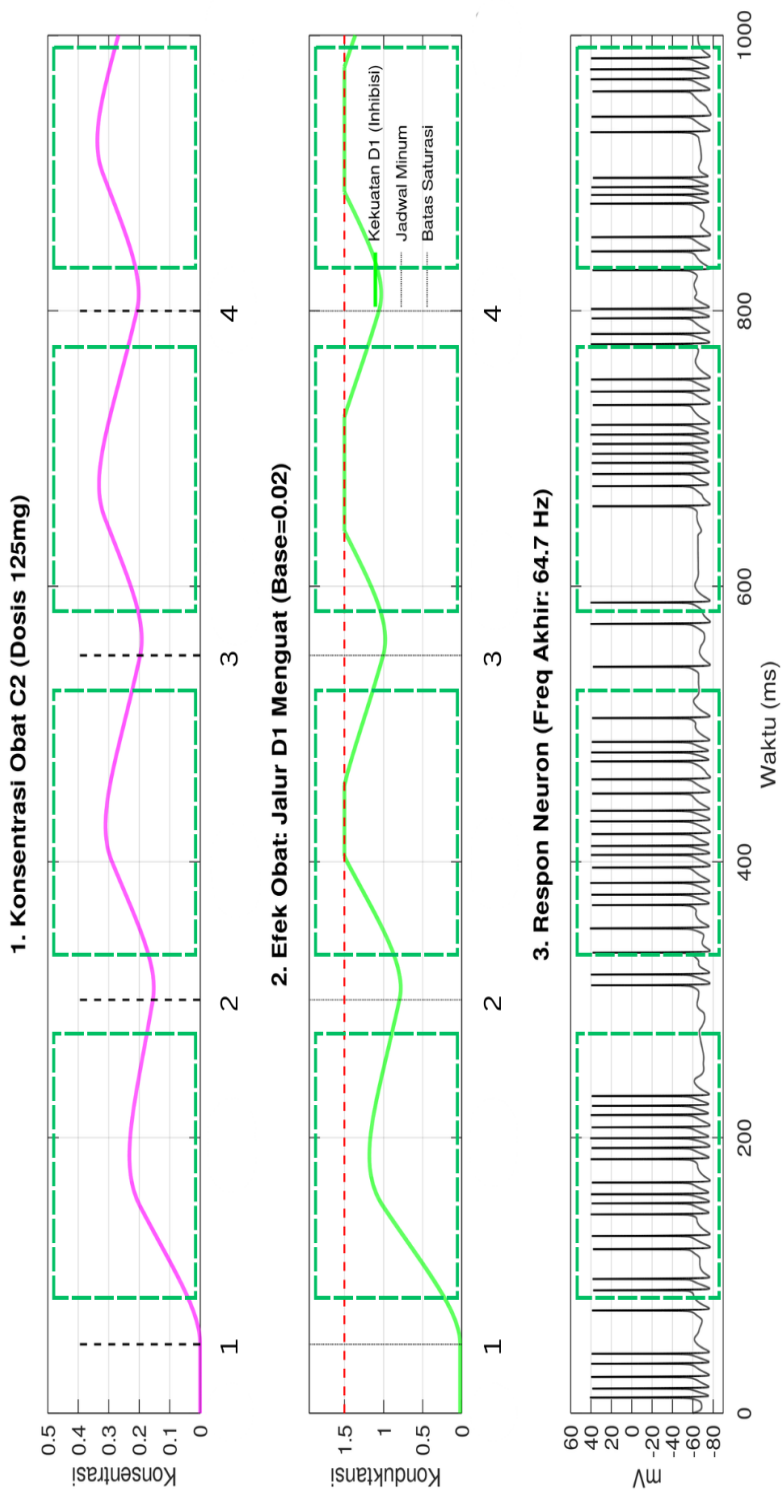
#### 4.2.4 Respon Biofisika Neuron GPi dengan Terapi Obat Dosis Terbagi

Skenario pertama menyimulasikan strategi terapi fraksinasi dosis, di mana total dosis harian dibagi menjadi porsi kecil sebesar 125 mg pada setiap siklus pemberian. Strategi ini merupakan representasi biofisika dari konsep *Continuous Dopaminergic Stimulation* (CDS) yang bertujuan mempertahankan stimulasi reseptor dopamin secara konstan (Olanow *et al.* 2006). Dinamika respons farmakokinetik dan neuron terhadap skenario dosis terbagi ini dapat diamati secara detail dan disandingkan dengan kondisi sehat pada Gambar 10.

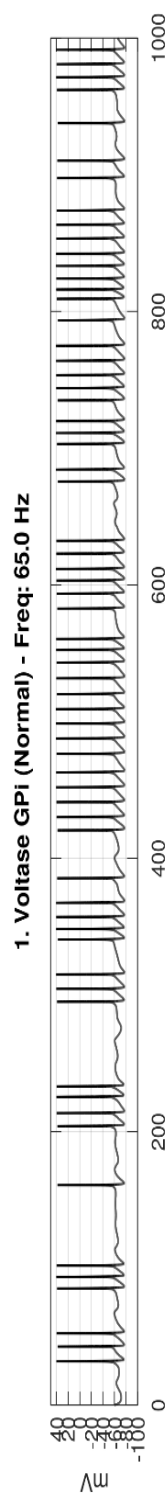
Berdasarkan Gambar 10A, profil konsentrasi obat  $C_2$  (Gambar 10A, Panel 1) berfluktuasi sangat halus tanpa pernah menyentuh angka nol. Untuk memperjelas evaluasi temporal, grafik simulasi telah dilengkapi dengan angka 1,2,3 dan 4 yang merepresentasikan sekuens pemberian obat untuk empat dosis terbagi. Dalam pemodelan ini, keempat siklus tersebut merupakan asumsi ekuivalensi klinis untuk pemberian dosis selama periode 24 jam penuh. Selain itu, bingkai kotak putus-putus berwarna hijau ditambahkan untuk menyoroti area stabilitas optimal secara vertikal antarpanel. Di dalam area kotak hijau tersebut, terlihat secara farmakodinamik (Gambar 10A, Panel 2) bahwa kekuatan konduktansi jalur inhibisi D1 (jalur hijau) merambat naik dan bertahan stabil di sekitar batas saturasi (garis merah putus-putus). Kestabilan inhibisi D1 ini terbukti sangat efektif untuk secara kontinu meredam hiperaktivitas patologis GPi.

- Hak Cipta Dilindungi Undang-undang
1. Dilarang mengutip sebagian atau seluruh karya tulis ini tanpa mencantumkan dan menyebutkan sumber : *reprint*
  - 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.

A



B



Gambar 11 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPI pada skenario Levodopa dosis terbagi (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)

Keberhasilan peredam sirkuit GPI pada skenario ini tervalidasi secara komprehensif melalui empat indikator biofisika krusial. Pertama, GPI berhasil diselamatkan dari kondisi hiperaktivitas ekstrem; frekuensi penembakan neuron berhasil diturunkan menjadi 64,7 Hz (Gambar 10A, Panel 3) akibat pemulihan keseimbangan inhibisi langsung (Bahadori-Jahromi et al., 2023). Kedua, seperti tervisualisasi pada kurva panel 2, obat terbukti mampu mendongkrak dan mempertahankan parameter konduktansi D1 dalam bentuk garis yang terkontrol di batas jendela saturasi terapeutiknya, mencegah jatuh kembali ke titik defisit nol (Bahadori-Jahromi et al. 2023). Ketiga, terjadi normalisasi pola penembakan (*firing pattern*). Jika diamati secara detail pada Gambar 10A Panel 3, kepadatan gelombangnya tidak identik sempurna dengan kondisi sehat murni di Gambar 10B. Hal ini dikarenakan sirkuit masih mewarisi mikro-modulasi temporal akibat sisa riak fluktuasi kadar obat ( $C_2$ ). Secara farmakodinamik, fluktuasi mikro ini adalah karakteristik inheren dari suplai dopamin eksogen (pil Levodopa) yang secara matematis mustahil mencapai kondisi tunak absolut (*perfect steady-state*) layaknya sekresi dopamin endogen dari *Substantia Nigra* pada individu sehat (Baston et al. 2016; Ursino et al. 2020). Meskipun demikian, polanya sudah sangat teratur dan berhasil mengeliminasi *dense spiking* (penembakan rapat) yang bersifat patologis. Keempat, stabilnya *output* kelistrikan GPI ini memutus penyebaran sinyal patologis ke target hilirnya, yang menjamin bahwa Talamus akan terbebas dari inhibisi yang mecekik (Asadi et al. 2022).

Secara klinis, angka frekuensi akhir 64,7 Hz yang secara statistik sangat identik dengan frekuensi kondisi fisiologis individu sehat sebesar 65 Hz (Gambar 10B) ini membuktikan bahwa stimulasi tonik yang stabil pada reseptor dopamin adalah kunci utama untuk mencegah perubahan plastisitas sinaptik maladaptif. Dengan mempertahankan *output* GPI dalam rentang fisiologis secara konsisten, target hilirnya (Talamus) akan terbebas dari inhibisi yang berlebihan. Hal ini memungkinkan pasien dipertahankan dalam status “ON” yang berkualitas, sehingga mampu mengeksekusi gerakan volunter secara mulus tanpa interupsi kekuatan otot (Fabbri et al. 2020).

#### 4.2.5 Respon Biofisika Neuron GPI dengan Terapi Obat Dosis Menengah

Skenario kedua mengevaluasi pemberian dosis menengah sebesar 250 mg yang diberikan dua kali dalam satu hari. Dalam pemodelan komputasi ini, kedua siklus pemberian tersebut (ditandai dengan angka 1 dan 2) diasumsikan merepresentasikan ekuivalensi klinis untuk pemberian dosis dengan interval yang renggang selama periode 24 jam penuh. Pada kondisi ini, kelemahan mendasar dari farmakokinetik Levodopa, yaitu waktu paruh eliminasinya yang sangat singkat, tervisualisasi dengan jelas dan memicu instabilitas pada sirkuit saraf (Chou et al. 2018). Pola fluktuasi yang diakibatkan oleh interval dosis yang renggang ini disajikan dan disandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada Gambar 11.

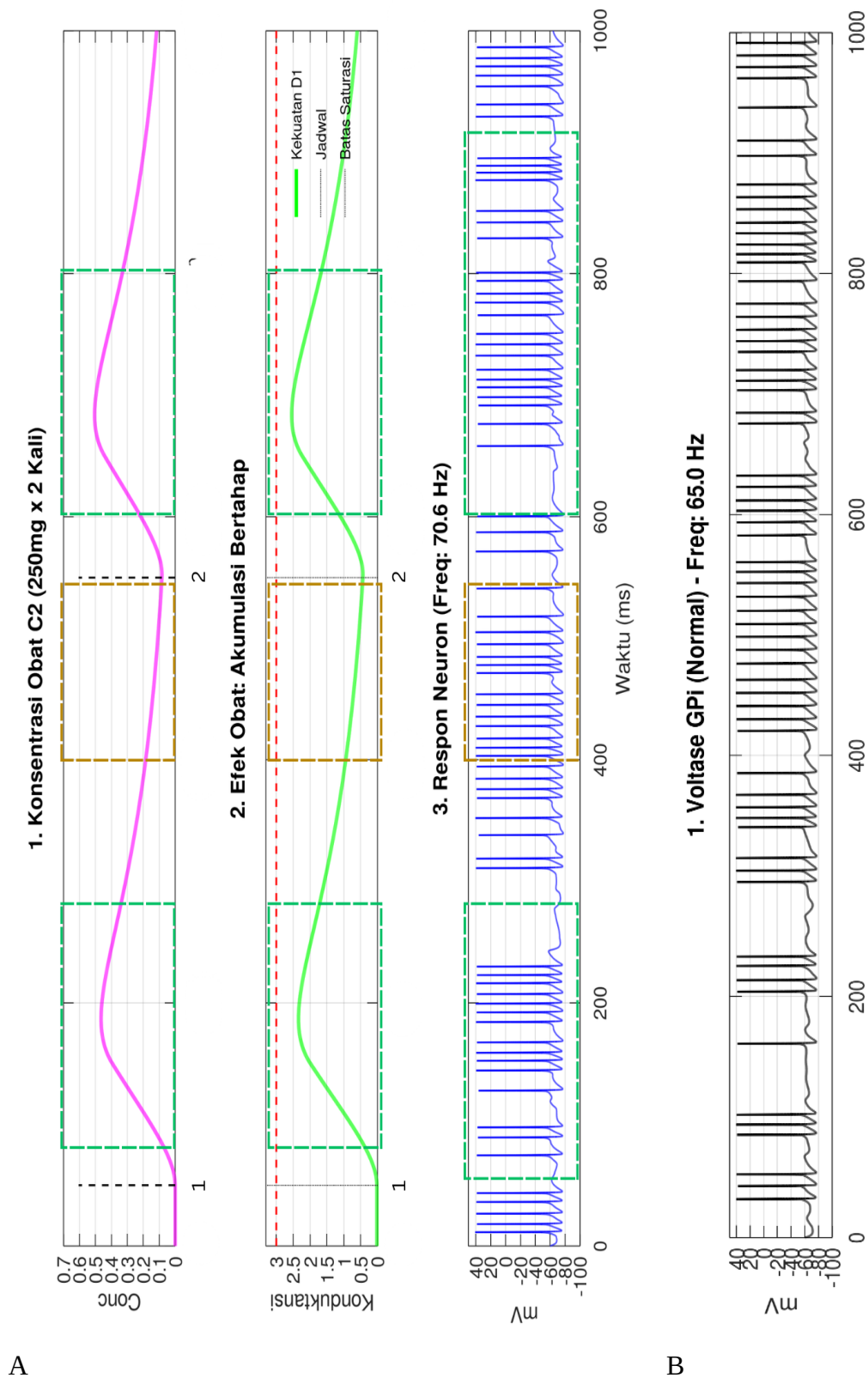
Berdasarkan Gambar 11A, konsentrasi obat  $C_2$  (Gambar 11A, Panel 1) membentuk pola “gerigi gergaji” (*sawtooth*) yang tajam. Untuk membedakan evaluasi fungsionalnya, grafi telah dilengkapi dengan bingkai kotak putus-putus hijau (fase terapeutik optimal) dan kotak putus-putus cokelat (fase peluruhan efek). Konsekuensi biofisikanya terlihat jelas pada kurva kekuatan D1 (garis

hijau, Gambar 11A, Panel 2). Setelah sempat mencapai saturasi maksimal di fase kotak hijau, efikasi obat meluruh drastis hingga menyentuh titik terendah (sekitar  $0,4 \text{ mS/cm}^2$ ) dan terjebak di dalam area kotak cokelat tepat sebelum asupan dosis harian kedua dimasukkan ke dalam sistem sirkuit.

Secara komprehensif, kegagalan strategi dosis menengah ini dalam menstabilkan populasi GPi tervalidasi melalui empat indikator biofisika krusial. Pertama, terapi ini gagal menekan hiperaktivitas GPi secara konstan di sepanjang siklus harian; frekuensi penembakan keseluruhan melonjak naik menjadi 70,6 Hz (Gambar 11A, Panel 3), melampaui batas frekuensi normal 65 Hz pada Gambar 11B akibat letupan liar saat kadar obat surut. Kedua, obat gagal mempertahankan parameter konduktansi D1 secara persisten di dalam jendela saturasi terapeutik (garis merah putus-putus pada Panel 2), di mana kurva jatuh bebas ke area defisit (kotak cokelat) seiring mudarnya obat (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, terjadi instabilitas pada pola penembakan (*firing pattern*). Neuron GPi bertransisi secara ekstrem dari penembakan yang lebih renggang terkontrol pada fase kotak hijau, kembali menjadi letupan sinyal yang sangat rapat (*dense spiking*) pada fase kotak cokelat. Hal ini membuktikan bahwa sel GPi mereproduksi riak fluktuasi farmakokinetik obat eksogen yang tidak stabil. Keempat, hilangnya kendali regulasi pada kelistrikan GPi di area kotak cokelat ini merusak fungsinya sebagai gerbang penyaring, sehingga gagal melindungi target hilirnya (Talamus) dari hambatan berlebihan yang melumpuhkan sinyal gerakan (Asadi *et al.* 2022).

Dinamika fluktuatif ini merupakan representasi komputasi yang sempurna dari komplikasi motorik *Wearing-Off* atau deteriorasi akhir dosis. Menurut literatur Chou *et al.* (2018), secara klinis, periode saat kurva hijau merosot tajam ke area kotak cokelat dan neuron kembali hiperaktif merepresentasikan momen di mana pasien tiba-tiba merasakan hilangnya efek obat secara mendadak. Pasien akan mengalami transisi motorik yang drastis, dari kondisi bergerak lancar (*ON-state*) menjadi tubuh yang tiba-tiba kaku, lambat atau membeku (*Off state*) dalam hitungan jam sebelum jadwal minum obat berikutnya tiba.

- 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.



Gambar 12 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPi pada skenario terapi Levodopa dosis menengah (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)



#### 4.2.6 Respon Biofisika Neuron GPi dengan Terapi Obat Dosis Tunggal Masif

Skenario menyimulasikan pemberian dosis bolus tunggal masif sebesar 500 mg sekaligus. Dalam pemodelan komputasi ini, jadwal pemberian tunggal tersebut (ditandai dengan angka 1) diasumsikan merepresentasikan satu-satunya asupan dosis pasien selama periode 24 jam penuh. Simulasi ini dirancang secara khusus untuk mendemonstrasikan fenomena *overdosis* komputasi dan kegagalan sistem dalam mempertahankan stabilitas stimulasi pulsatil yang berlebihan (Espay *et al.* 2018). Hasil dari simulasi dosis masif ini disajikan dan dibandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada Gambar 12.

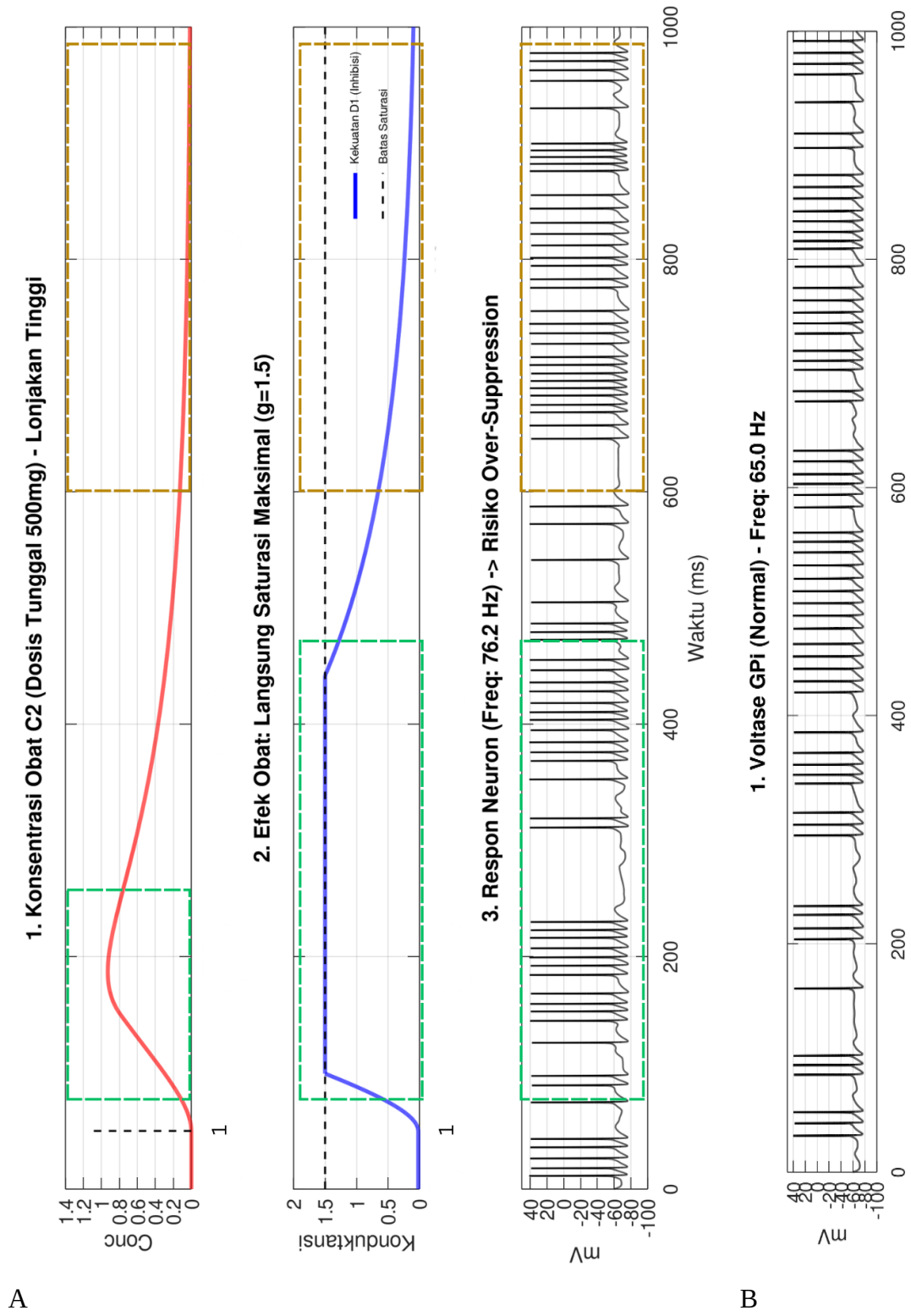
Berdasarkan Gambar 12A, pemberian bolus masif memicu lonjakan konsentrasi obat ( $C_2$ ) yang ekstrem di kompartemen efek (Gambar 12A, Panel 1). Untuk menyoroti rentan waktu terjadinya konsekuensi patologis, area toksitas puncak telah ditandai dengan bingkai kotak putus-putus hijau, sedangkan area peluruhan ditandai dengan kotak putus-putus coklat.

Lonjakan konsentrasi yang ekstrem ini memaksa konduktansi jalur D1 (kurva biru, Gambar 12A, Panel 2) menabrak batas saturasi maksimalnya dengan cepat dan tertahan di sana dalam waktu yang lama (sepanjang area kotak hijau). Kegagalan fatal dari skenario bolus masif tunggal ini dapat dibedah secara komprehensif melalui empat indikator biofisika sirkuit.

Pertama, alih-alih meredam hiperaktivitas secara normal, obat memicu terjadinya *over-suppression*; neuron GPi tertekan begitu hebat hingga “bungkam” atau berhenti menembak sama sekali (terlihat sebagai ruang kosong tanpa sinyal pada area otak hijau di Panel 3). Namun, setelah kadar obat mulai meluruh (memasuki kotak coklat), neuron membalas dengan rentetan tembakan (*rebound burst*) yang sangat padat dan kacau, menghasilkan frekuensi rata-rata tertinggi sebesar 76,2 Hz (jauh melampaui ritme frekuensi normal 65 Hz pada Gambar 12B). Kedua, parameter konduktansi D1 gagal dipertahankan di dalam jendela terapeutik yang aman; obat menabrak paksa batas atas saturasi reseptor dan kemudian jatuh bebas tanpa kendali (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, pola penembakan (*firing pattern*) rusak total. Tidak ada lagi keteraturan tonik; kelistrikan sel hanya berayun ekstrem dari kebungkaman absolut (kotak hijau) menjadi letupan membabi buta (kotak coklat). Keempat, GPi kehilangan *fidelitas* dan fungsinya sebagai gerbang filter motorik. Hilangnya aktivitas inhibisi GPi secara total pada fase kotak hijau membiarkan sirkuit motorik hilir kehilangan “rem” fisiologisnya (Asadi *et al.* 2022).

Secara medis, periode “kebungkaman” GPi secara total akibat stimulasi masif ini merupakan pemicu *Levodopa-Induced Dyskinesia* (LID) tipe puncak dosis (Dragašević-Mišković *et al.* 2019). Hilangnya aktivitas GPi membiarkan semua impuls pergerakan lolos ke korteks secara bersamaan dan dibanjiri oleh erai (*noise*) tanpa filtrasinya (Espay *et al.* 2018). Akibatnya, pasien akan mengalami gerakan involunter yang berlebihan, meliuk-liuk, dan menari (*chorea*) yang sama sekali tidak dapat dikendalikan (Dragašević-Mišković *et al.* 2019). Temuan ini menegaskan prinsip farmakologi bahwa meningkatkan dosis di atas ambang saturasi reseptor tidak akan memperpanjang efek terapeutik, melainkan justru mematikan sirkuit inhibisi secara patologis.

- 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.



Gambar 13 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPi pada skenario terapi Levodopa dosis tunggal masif (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)

### 4.3 Analisis Dinamika Neuron Globus Pallidus externus (GPe)

Dalam arsitektur Basal Ganglia, GPe berfungsi sebagai stasiun relai utama atau “gerbang pusat” (central *hub*) yang mengontrol aliran sinyal pada jalur tidak langsung (*indirect pathway*)<sup>41</sup>. Secara fungsional, neuron GPe menerima input inhibisi (GABAergik) dari Striatum melalui reseptor D2, serta input eksitasi (Glutamaergik) dari STN. Selanjutnya, GPe memproyeksikan sinyal inhibisinya kembali menuju STN bertindak sebagai “rem” untuk mencegah STN dari eksitasi yang berlebihan (McGregor dan Nelson 2019). Dalam situasi ini, dinamika neuron GPe dievaluasi untuk membuktikan secara kuantitatif bagaimana pergeseran keseimbangan sinpatik akibat deplesi dopamin dapat merusak ritme alami GPe dan memicu efek domino yang fatal pada jalur tidak langsung (González Redondo *et al.* 2023).

#### 4.3.1 Respon Biofisika Neuron GPe pada Kondisi Normal

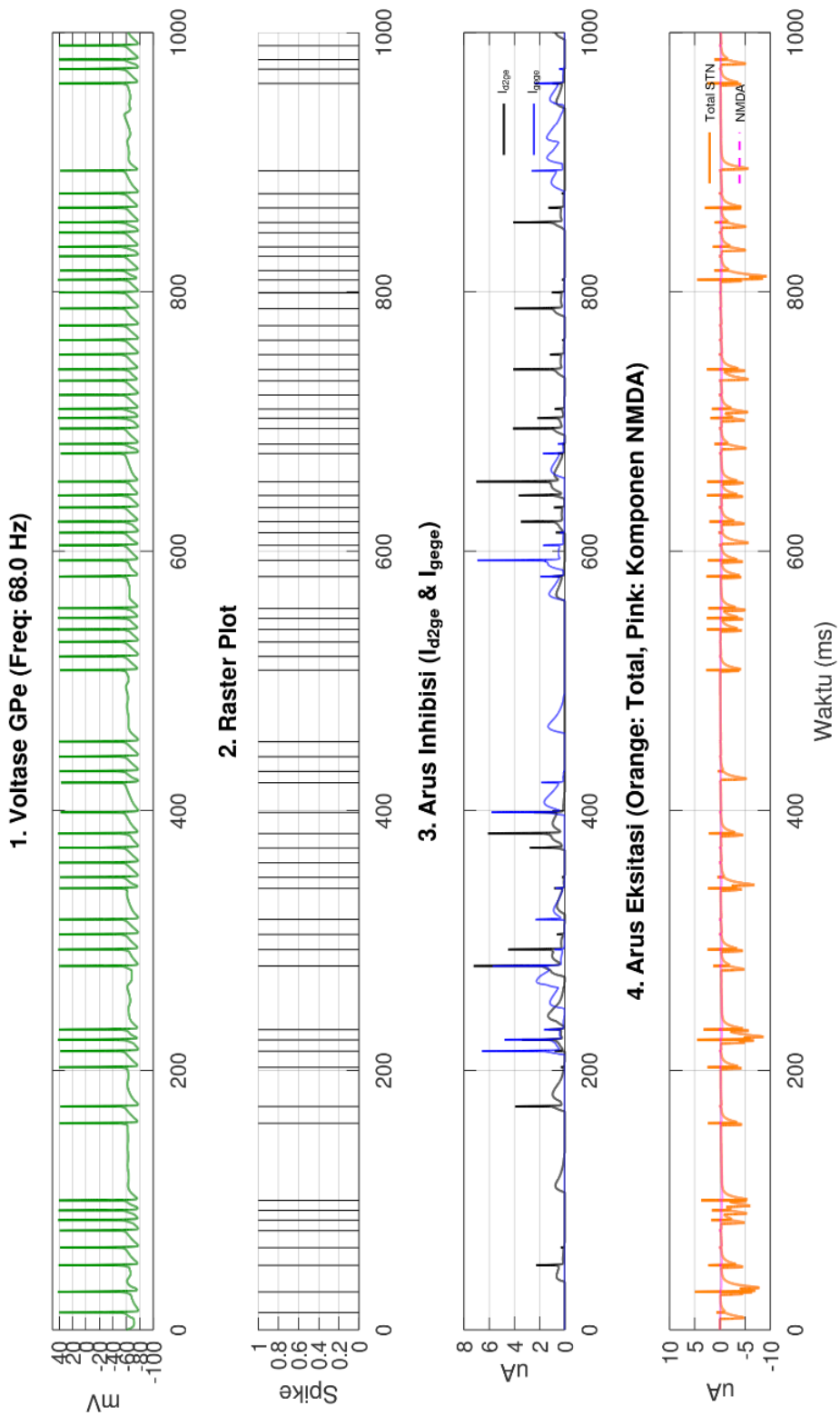
Pada kondisi fisiologis normal, keberadaan dopamin di Striatum berfungsi menekan aktivitas reseptor D2 (Mastro *et al.* 2017). Penekanan ini menyebabkan neuron proyeksi Striatopallidal (D2-Striatum) berada dalam status terkendali, sehingga GPe hanya menerima frekuensi inhibisi yang moderat dan dapat bekerja sesuai dengan ritme alaminya (Crompe *et al.* 2020). Kondisi fungsional yang stabil ini direpresentasikan secara visual melalui grafik hasil simulasi pada Gambar 13 berikut.

Berdasarkan hasil simulasi pada Gambar 13, dinamika fungsional ini tervisualisasi dengan sangat jelas. Pada Panel 1 (voltase), neuron GPe menunjukkan pola penembakan tonik yang sangat teratur (*regular spiking*) dan cepat, dengan frekuensi rata-rata tercatat sebesar 68 Hz (Crompe *et al.* 2020). Kestabilan ini dikonfirmasi oleh *raster plot* (Panel 2), di mana distribusi *spike* tersusun rapat tanpa adanya jeda yang lebar (González Redondo *et al.* 2023). Secara biofisika, fenomena ini didukung oleh dua faktor parameter dalam simulasi. Pertama, GPe disuplai dengan arus bias eksternal ( $I_{app}$ ) yang kuat sebesar  $3 \mu\text{A}/\text{cm}^2$ , yang merepresentasikan sifat instrinsik neuron GPe sebagai sel *autonomous pacemaker* yang mampu menembak tanpa input eksitasi berlebihan (Crompe *et al.* 2020). Kedua, pada Panel 3, bobot koneksi inhibisi dari D2-Striatum dijaga pada batas fisiologis sebesar  $0,3 \text{ mS}/\text{cm}^2$  dengan jumlah kedatangan *spike* yang jarang. Hal ini membuktikan bahwa “rem” dari Striatum cukup longgar, membiarkan GPe berosilasi secara mandiri (Kita dan Kita 2011).

Secara klinis, GPe yang aktif secara tonik dan teratur (pada rentang 60 – 80 Hz) berfungsi sebagai stabilisator utama dalam Basal Ganglia (Crompe *et al.* 2020). GPe bertindak dengan memberikan inhibisi yang konstan dan proporsional kepada STN. Rem konstan ini sangat krusial untuk mencegah STN agar tidak meledak menjadi hiperaktif. Keseimbangan dinamis inilah yang mencegah munculnya osilasi sinkron yang patologis pada sirkuit saraf, sehingga memungkinkan individu mengeksekusi gerakan tubuh yang halus, terkoordinasi, dan lewus (McGregor dan Nelson 2019).



- 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.



Gambar 14 Dinamika elektrofisiologis neuron GPe pada kondisi fisiologis normal.



#### 4.3.2 Respon Biofisika Neuron GPe pada Kondisi Parkinson

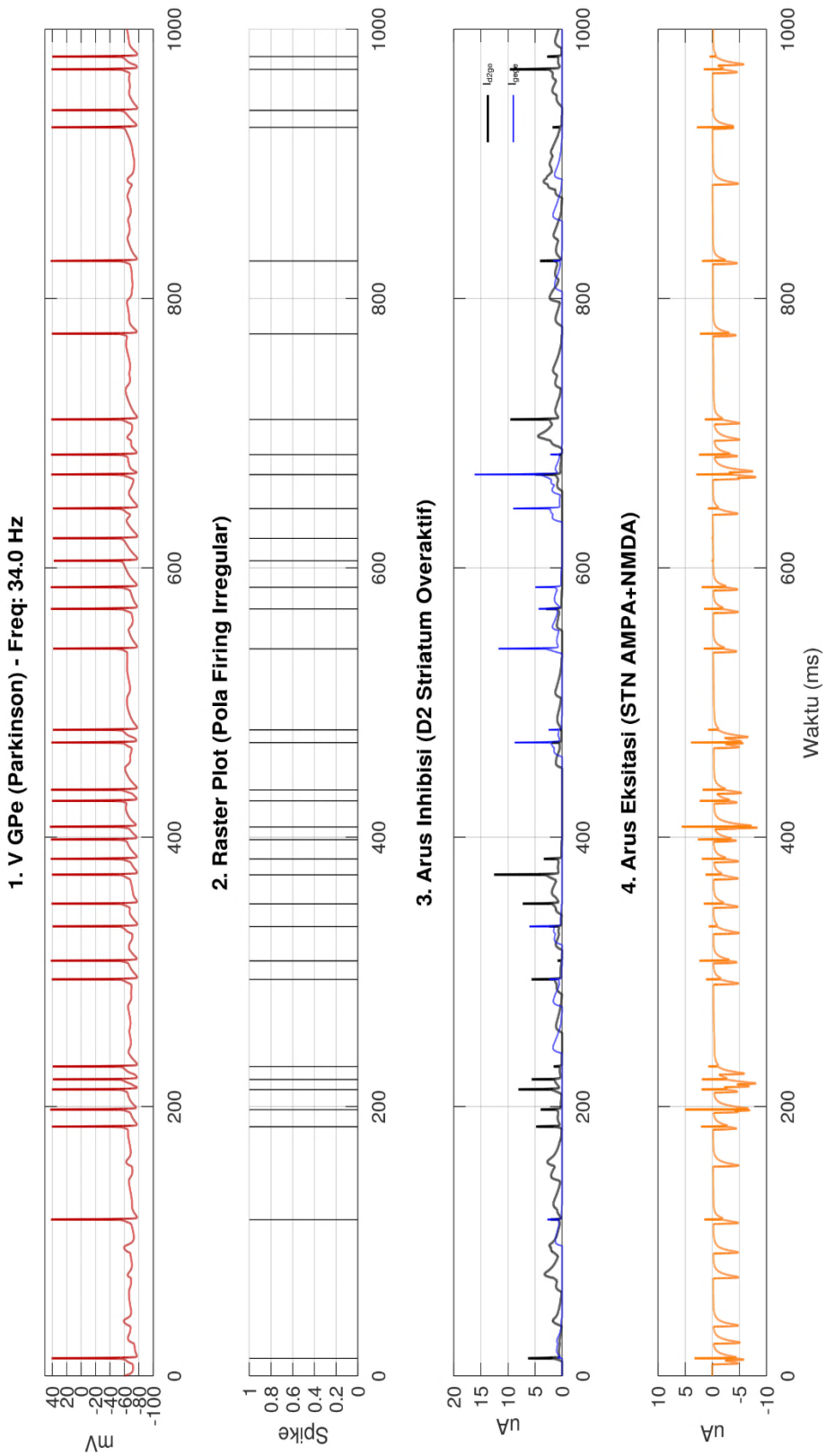
Pada kondisi Parkinson, deplesi dopamin di STN menyebabkan hilangnya kendali supresi pada reseptor D2 di Striatum (Mastro *et al.* 2017). Akibatnya, jalur tidak langsung mengalami disinhibisi, neuron D2 menjadi sangat overaktif dan melepaskan “banjir” GABA yang menekan aktivitas GPe secara paksa (Kita 2007) (Mastro *et al.* 2017). Perubahan drastis pada dinamika neuron akibat kondisi patologis ini dapat diamati dengan jelas pada grafik simulasi Gambar 14 di bawah ini.

Kerusakan sirkuit ini tergambar jelas pada Gambar 14 Pada Panel 1, terjadi perubahan drastis di mana frekuensi rata-rata GPe anjlok secara signifikan menjadi 34 Hz (hipoaktif) (González Redondo *et al.* 2023). Lebih lanjut, *raster plot* (Panel 2) memperlihatkan transisi pola penembakan dari *reguler* menjadi sangat ireguler dan *bursty*. Telihat adanya celah kosong yang lebar (*pausing*) yang tiba-tiba diselingi oleh rentetan tembakan cepat (Mastro *et al.* 2017). Penyebab utama dari pola *pausing* ini dibuktikan secara matematis pada kodingan dan Panel 3 (arus inhibisi). Terdapat penurunan suplesi arus bias eksternal akibat ketiadaan dopamin dari 3 menjadi  $1,5 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (Kita dan Kita 2011). Pada saat yang sama, bobot koneksi dari D2-Striatum dilipatgandakan menjadi  $0,6 \text{ mS}/\text{cm}^2$  dengan frekuensi/*spike* yang ditingkatkan. Garis hitam pada Panel 3 menunjukkan lonjakan arus negatif yang sangat tinggi, rapat, dan sering. Ini merepresentasikan “serangan” inhibisi masif dari Striatum D2 yang membungkam GPe berulang kali (Kita 2007).

Penurunan frekuensi GPe menjadi 34 Hz memiliki implikasi struktural yang fatal bagi jalur tidak langsung (*indirect pathway*) (McGregor dan Nelson 2019). Berdasarkan skema sirkuit Basal Ganglia klasik, GPe yang hipoaktif merepresentasikan pelemahan jalur proyeksi GPe ke STN yang ditandai dengan garis putus-putus pada diagram patologis (Kita dan Kita 2011). Hilangnya inhibisi tonik dari GPe ini menyebabkan STN mengalami disinhibisi secara total. Konsekuensinya, STN terlepas dari rem dan berubah menjadi sangat hiperaktif, yang pada gilirannya akan memicu overaktivitas GPi secara fatal (McGregor dan Nelson 2019). Secara fenomenologis, pola jeda (*pausing*) yang ireguler dan *bursty* pada GPe ini memiliki korelasi elektrofisiologis yang sangat kuat dan hilangnya kapasitas pemrosesan informasi motorik, yang bermanifestasi sebagai gejala klinis tremor istirahat (*resting tremor*) serta rigiditas pada otot pasien Parkinson (González Redondo *et al.* 2023) (Mastro *et al.* 2017).



- 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.



Gambar 15 Dinamika elektrofisiologis neuron GPe pada kondisi patologis Parkinson.

#### 4.3.3 Respon Biofisika Neuron GPe dengan Terapi Obat

Mekanisme kerja Levodopa dalam merestorasi fungsi GPe berpusat pada dua aksi farmakodinamik utama secara simultan (McGregor dan Nelson 2019). Pertama, dopamin berfungsi melakukan disinhibisi jalur D2. Pengikatan dopamin pada reseptor D2 di Striatum menekan aktivitas neuron proyeksi Striatopallidal, sehingga GPe terbebas dari “rem” GABAergik yang berlebihan (Crompe *et al.* 2020). Kedua, kehadiran dopamin memulihkan arus ekstabilitas intrinsik (arus bias) neuron GPe, yang bertindak sebagai “gas” untuk mengembalikan ritme *pacemaker* alaminya (González Redondo *et al.* 2023).

Dalam model komputasi ini, kedua efek tersebut dievaluasi secara presisi, konsentrasi obat ( $C_2$ ) diprogram untuk menurunkan nilai inhibisi sekaligus menaikkan arus bias. Efikasi dari mekanisme ganda ini diuji melalui tiga skenario penjadwalan dosis dengan total akumulasi 500 mg.

#### 4.3.4 Respon Biofisika Neuron GPe dengan Terapi Obat Dosis Terbagi

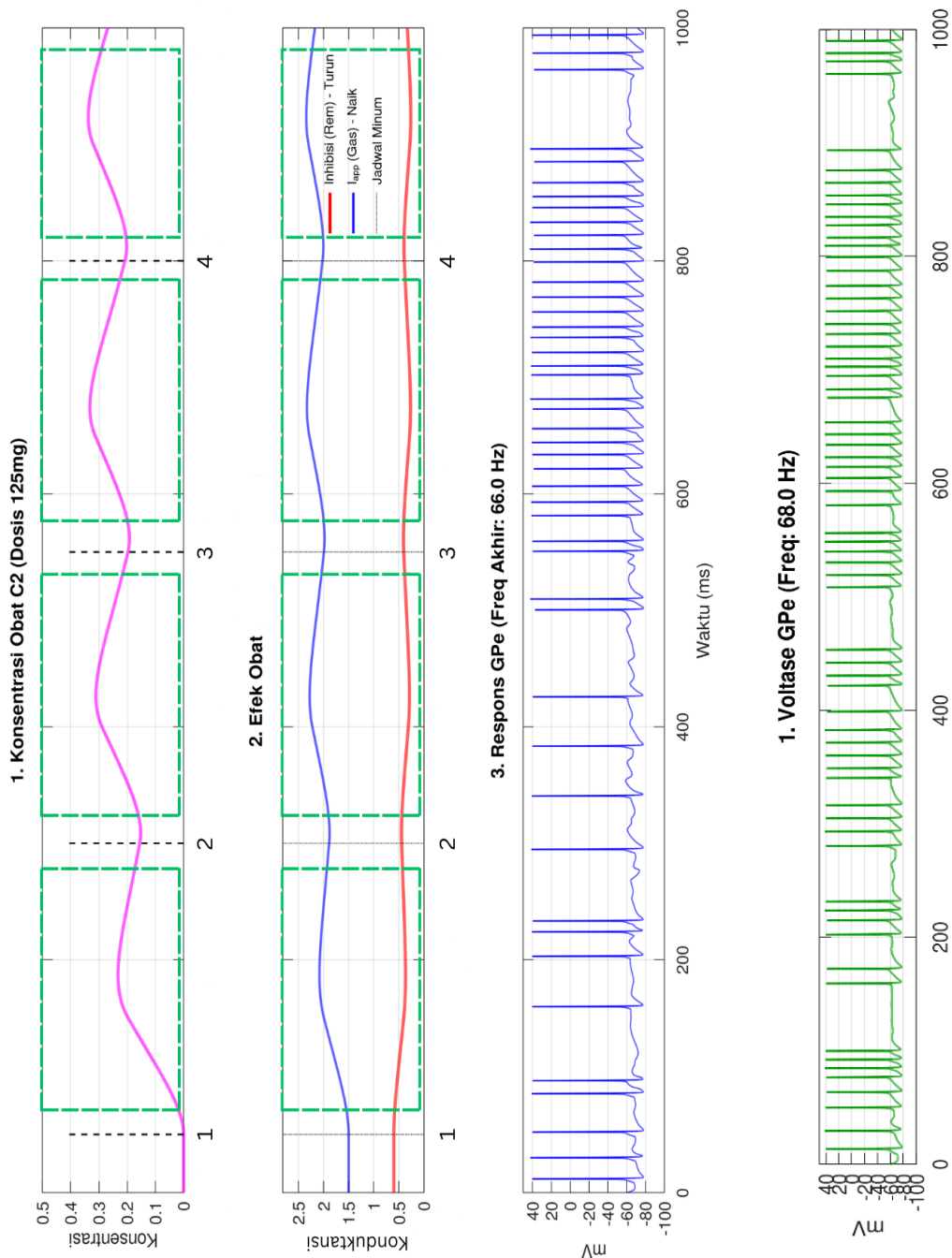
Skenario ini menyimulasikan pemberian dosis fraksinasi sebesar 125 mg pada setiap siklus pemberian. Strategi ini merupakan representasi biofisika dari konsep *Continuous Dopaminergic Stimulation* (CDS) yang bertujuan untuk menjaga suplai dopamin pada level yang konstan. Keberhasilan strategi ini dalam membalikkan efek patologis dan merestorasi fungsi *pacemaker* GPe secara optimal dapat diamati secara detail dan disandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada Gambar 15.

Berdasarkan hasil simulasi pada Gambar 15A, profil konsentrasi obat  $C_2$  (Gambar 15A, Panel 1) terlihat sangat stabil dengan riak fluktuasi yang minimal. Grafik simulasi telah dilengkapi dengan angka 1,2,3 dan 4 yang merepresentasikan sekuens pemberian obat untuk empat dosis terbagi. Dalam pemodelan ini, keempat siklus tersebut diasumsikan sebagai ekuivalensi klinis untuk pemberian dosis harian selama periode 24 jam penuh. Selain itu, bingkai kotak putus-putus berwarna hijau ditambahkan untuk menyoroti area stabilitas terapeutik secara vertikal.

Keberhasilan stabilitas GPe pada skenario ini tervalidasi secara komprehensif melalui empat indikator biofisika krusial. Pertama, GPe berhasil dipulihkan dari kondisi defisit eksitabilitas ekstrem; neuron kembali mendapatkan daya pacu mandirinya (*autonomous pacemaker*) sehingga mampu beroperasi secara kontinu di sepanjang area kotak hijau (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Kedua, stabilitas farmakokinetik ini terefleksi secara langsung pada kemampuannya menahan modulasi ganda secara konstan. Terlihat pada Gambar 15A, Panel 2, obat berhasil menekan kurva merah (kekuatan inhibisi patologis/”rem” dari Striatum) agar meluruh dan tertahan di level bawah, sekaligus mendongkrak kurva biru (suplai arus intrinsik *Iapp*/”gas”) merangkak naik dan stabil di angka  $\sim 2 \mu\text{A}/\text{cm}^2$  (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, terjadi restorasi pola penembakan (*firing pattern*). Keseimbangan antara gas yang stabil dan rem yang longgar ini memicu *spiking* yang padat dan teratur pada Gambar 15A Panel 3. Meskipun bentuk gelombangnya tidak identik 100% dengan kondisi sehat pada Gambar 15B akibat sisa riak mikro modulasi dari pasokan dopamin eksogen (Baston *et al.* 2016; Ursino *et al.* 2020), frekuensi penembakannya berhasil ditarik naik menjadi 66 Hz. Angka ini secara statistik



nyaris indentik dengan kondisi fisiologis individu sehat (68 Hz) (González Redondo *et al.* 2023). Keempat, secara fungsional, GPe yang kembali aktif ini bermanifestasi sebagai “rem” yang andal bagi sirkuit di bawahnya. Stabilitasnya *output* GPe terbukti sangat vital untuk meredam dan mencegah STN meledak menjadi hiperaktif (Asadi *et al.* 2022).



Gambar 16 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPe pada skenario terapi Levodopa dosis terbagi (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)

Secara klinis, pemulihan arsitektur kelistrikan GPe ini memvalidasi konsep *Continuous Dopaminergic Stimulation* (CDS) sebagai strategi rasional terbaik dalam tatalaksana Parkinson (Baston *et al.* 2016). Dengan mempertahankan kadar dopamin otak secara konstan, jalur tidak langsung (*Indirect Pathway*) dapat dikontrol secara tonik dan persisten. Pemulihan ini secara efektif membebaskan pasien dari gejala motorik yang merugikan, memungkinkan eksekusi gerakan yang lancar tanpa interupsi kekakuan otot (McGregor dan Nelson 2019).

#### 4.3.5 Respon Biofisika Neuron GPe dengan Terapi Obat Dosis Menengah

Skenario kedua mengevaluasi dosis yang lebih besar (250 mg) yang diberikan sebanyak dua kali. Dalam pemodelan komputasi ini, kedua siklus tersebut (ditandai dengan angka 1 dan 2) diasumsikan merepresentasikan ekuivalensi klinis untuk pemberian dosis dengan interval yang renggang selama periode 24 jam penuh. Keterbatasan waktu paruh eliminasi Levodopa memicu ketidakstabilan regulasi yang signifikan pada sirkuit, seperti yang divisualisasi dengan jelas dan disandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada Gambar 16.

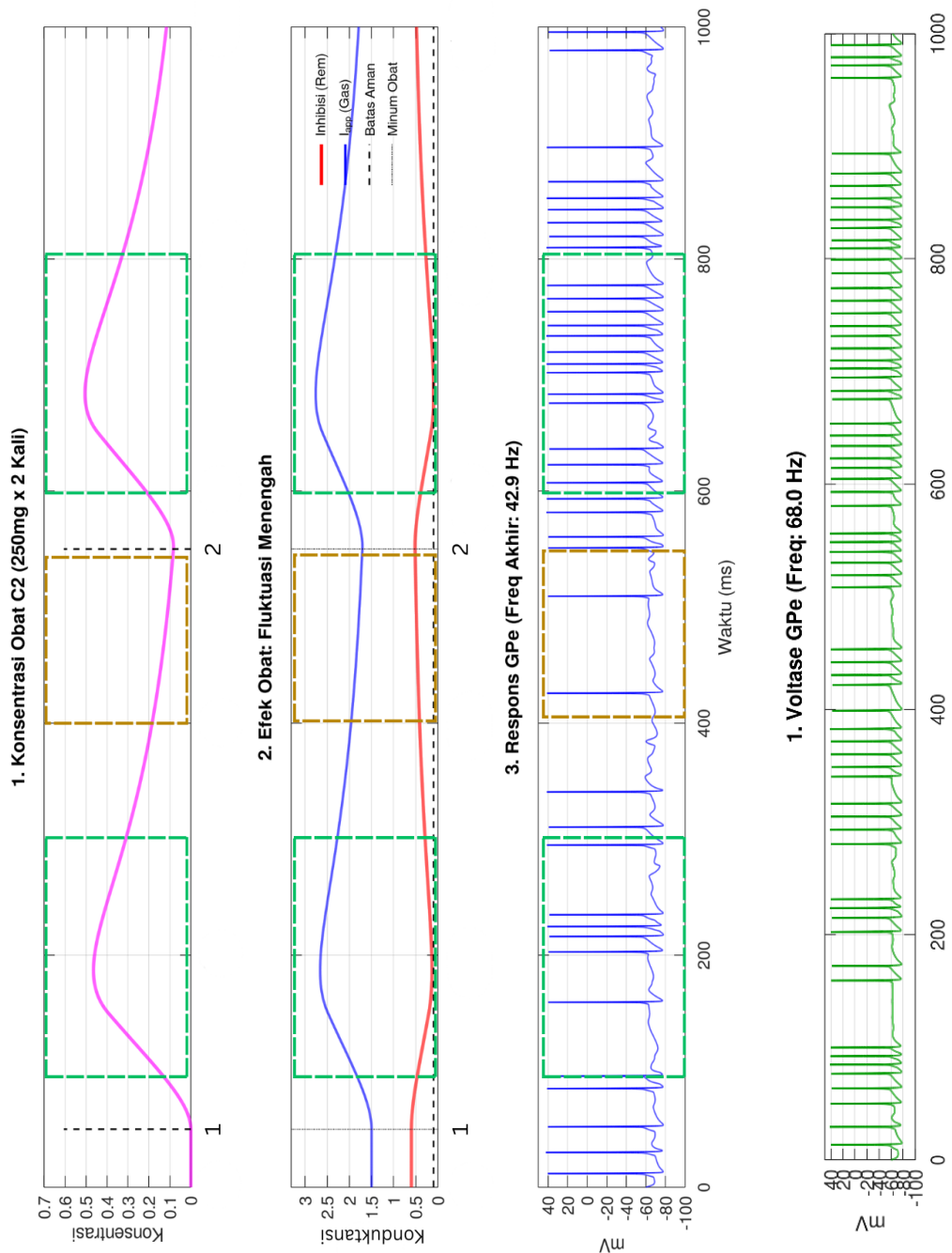
Berdasarkan Gambar 16A, fluktuasi tajam konsentrasi obat dievaluasi menggunakan bingkai kotak putus-putus hijau (fase terapeutik puncak) dan kotak putus-putus cokelat (fase peluruhan efek). Panel 2 memperlihatkan pola osilasi parameter “tarik-ulur” yang sangat fluktuatif. Saat konsentrasi obat mencapai puncaknya (kotak hijau), kurva merah (inhibisi D2 patologis) meluruh mendekati batas aman, memungkinkan GPe untuk menembak secara normal. Namun, di pertengahan interval saat kadar obat meluruh habis (kotak cokelat), kurva merah kembali merangkak naik drastis, mencekik kembali neuron GPe.

Kegagalan mempertahankan stabilitas GPe ini secara presisi terkonfirmasi melalui evaluasi empat indikator biofisika krusial. Pertama, GPe gagal mempertahankan eksitabilitasnya (*autonomous pacemaker*); pada fase kotak cokelat, neuron jatuh kembali ke dalam kondisi defisit eksitasi ekstrem yang mematikan dayanya untuk menembak. Kedua, obat terbukti tidak mampu menjada modulasi ganda di dalam jendela terapeutik yang aman; baik kurva merah (inhibisi patologis) maupun kurva biru (arus intrinsik) terlepas dari kontrol dan berosilasi tajam di luar batas stabilitas pada fase peluruhan (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, kerusakan fatal terjadi pada pola penembakan (*firing pattern*). Pada Gambar 16A, Panel 3, neuron GPe memunculkan jeda kosong yang lebar (*pausing/silencing*) di area kotak cokelat. Hal ini menarik frekuensi rata-rata keseluruhan turun menjadi 42,9 Hz (jauh di bawah 68 Hz pada kondisi sehat di Gambar 16B). Angka 42,9 Hz ini bukan berarti GPe menembak secara konstan di angka tersebut, melainkan merepresentasikan kondisi transisional yang cacat; GPe menghabiskan separuh waktunya hidup (*ON* di kotak hijau) dan separuhnya waktunya “mati” (*OFF* di kotak cokelat). Keempat, secara fungsional, berhentinya *spiking* GPe ini sangat berbahaya karena menghilangkan “rem” fisiologis bagi STN, membiarkan sirkuit hilir tersebut meledak menjadi hiperaktif tepat dipertengahan jadwal dosis (Asadi *et al.*, 2022).

Fenomena osilasi biofisika ini adalah representasi komputasi yang presisi dari komplikasi klinis *Wearing-Off* (*End-of-dose deterioration*) (Dragašević-Mišković *et al.* 2019). Saat efek Levodopa memudar di akhir interval, reseptor



D2 di striatum kembali melepaskan “banjir” GABA yang mensupresi GPe. Disinhibisi periodik yang dialami oleh GPe ini menyebabkan STN kembali liar, yang bermanifestasi secara klinis sebagai kemunculan kembali gejala tremor dan *rigidity* secara mendadak pada pasien, tepat beberapa jam sebelum jadwal dosis berikutnya tiba (Chou *et al.* 2018).



A B  
Gambar 17 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPe pada skenario terapi Levodopa dosis menengah (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)



#### 4.3.6 Respon Biofisika Neuron GPe dengan Terapi Obat Dosis Tunggal Masif

Skenario terakhir menyimulasikan pemberian bolus masif dosis tunggal (500 mg). Dalam pemodelan komputasi ini, jadwal pemberian tunggal tersebut (ditandai dengan angka 1) diasumsikan merepresentasikan satu-satunya asupan dosis pasien selama periode 24 jam penuh. Simulasi ini dirancang untuk menyoroti bahaya stimulasi pulsatil dan membuktikan bahwa dosis besar tidak akan efisien jika tidak dibarengi dengan frekuensi pemberian yang tepat. Bukti kegagalan sistematis akibat overdosis ditunjukkan dan disandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada Gambar 17.

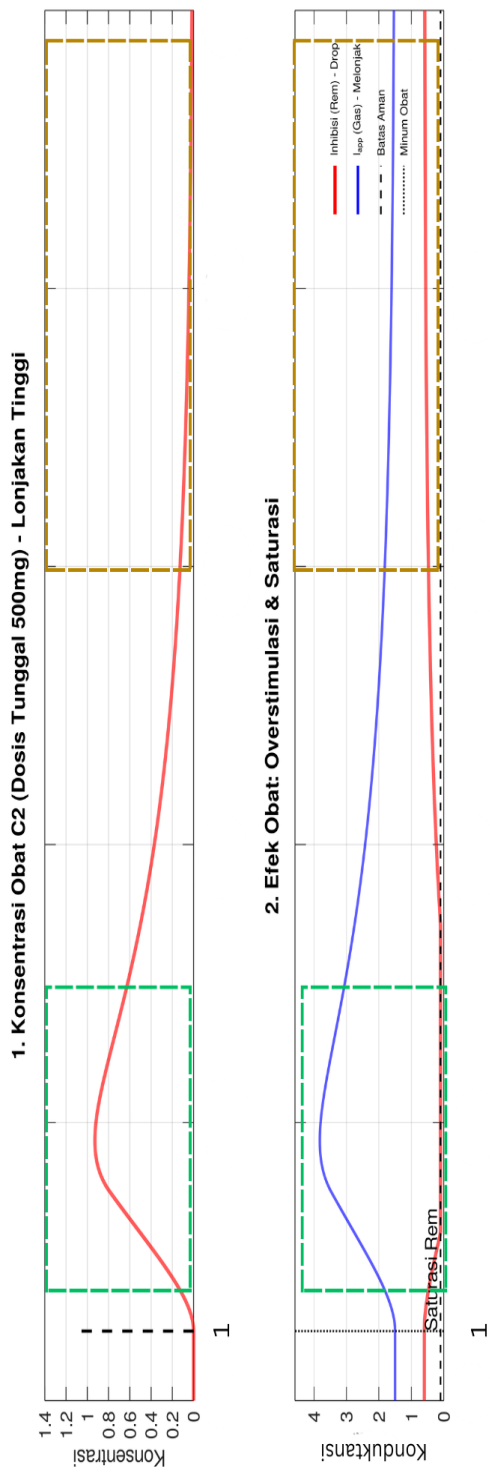
Berdasarkan Gambar 17A, masuknya dosis masif memicu lonjakan konsentrasi obat ( $C_2$ ) yang ekstrem di awal fase (Gambar 17A, Panel 1). Untuk menyoroti rentang waktu dinamika patologis ini, grafik telah dilengkapi dengan bingkai kotak putus-putus hijau (fase *over-stimulation*) dan kotak putus putus cokelat (fase *washout* atau kekosongan obat).

Kegagalan fatal dari skenario bolus masif ini terkonfirmasi secara komprehensif melalui evaluasi empat indikator biofisika sirkuit. Pertama, GPe mengalami kegagalan stabilitas ganda. Pada fase kotak hijau, terjadi overstimulasi tajam; namun seiring meluruhnya obat di area kotak cokelat, neuron kembali mati/hipoaktif akibat serangan balik dari reseptor Striatum D2. Kedua, obat sama sekali gagal dipertahankan di dalam jendela terapeutik. Pada Gambar 17A Panel 2, kurva biru ( $gas/Iapp$ ) melonjak tak terkendali mendekati angka 4, sementara kurva merah ( $rem/inhibisi$ ) anjlok dengan keras hingga menabrak lantai batas saturasi minimum, sebelum akhirnya kurva merah tersebut kembali naik mencekik GPe di fase kotak cokelat (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, pola penembakan (*firing pattern*) rusak secara sistematis. Meskipun dipacu secara masif di awal (kotak hijau), efek bolus tunggal menghilang dengan cepat, menyisakan periode waktu kebungkaman yang sangat panjang di area kotak cokelat. Hasil akhirnya sangat ironis; frekuensi rata-rata keseluruhan tercatat 34,3 Hz. Angka ini nyaris identik dengan kondisi *baseline* Parkinson (34 Hz) dan tertinggal jauh dari frekuensi fisiologis sehat sebesar 68 Hz pada Gambar 17B. Keempat, secara fungsional, kegagalan GPe untuk mempertahankan *spiking* toniknya secara persisten menyebabkan sirkuit ini kehilangan perannya sebagai “rem” pelindung STN. Hilangnya kontrol GPe memicu keruntuhan stabilitas jaringan hilir secara total (Asadi *et al.* 2022).

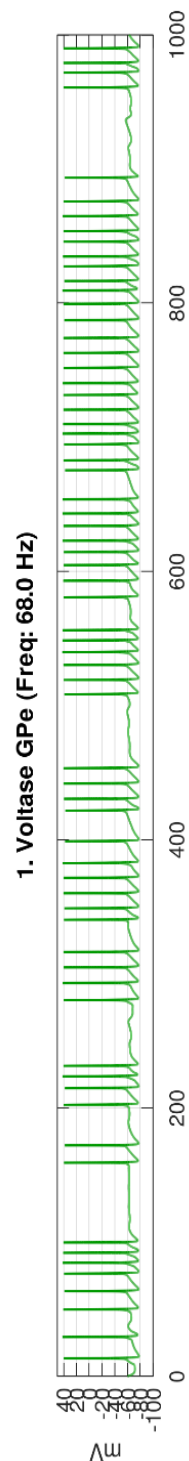
Simulasi dosis tunggal ini mengonfirmasi kegagalan terapeutik ganda secara klinis. Pertama, durasi kontrol motorik (*ON-state*) gagal dipertahankan karena sirkuit lebih banyak menghabiskan waktu dalam *OFF-state* disepanjang sisa hari (Chou *et al.* 2018). Kedua, lonjakan dopamin non-fisiologis di awal fase yang mematikan total inhibisi D2 berisiko memicu perubahan plastisitas sinaptik maladaptif. Hal ini merupakan patofisiologis dasar dari komplikasi gerakan involunter atau *Levodopa-Induced Dyskinesia* (LID) (Espay *et al.* 2018). Data komputasi ini secara tegas membuktikan bahwa karakteristik farmakokinetik Levodopa menuntut pemberian interval yang rapat dan menaikkan dosis tanpa mengatur interval adalah strategi yang berbahaya dan inefisien (Olanow *et al.* 2006) (Dragašević-Mišković *et al.* 2019).

- 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.

A



B



Gambar 18 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron GPe pada skenario terapi Levodopa dosis tunggal masif (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)

#### 4.4 Analisis Dinamika Subthalamic Nucleus (STN)

Dalam sirkuit Basal Ganglia, *Subthalamic Nucleus* (STN) memegang peran anatomis dan fungsional yang sangat krusial sebagai satu-satunya nukleus eksitatorik yang melepaskan neurotransmitter glutama (McGregor dan Nelson 2019), secara fungsional, STN bertindak sebagai mesin penggerak (*driver*) utama bagi neuron *output* Basal Ganglia, yakni GPi. Dinamika eksitabilitas STN diregulasi secara ketat oleh keseimbangan antara input eksitasi dari korteks (jalur *Hyperdirect*) dan input inhibisi GABAergik dari GPe (Jaeger dan Kita 2011). Simulasi ini membandingkan dinamika penembakan STN pada kondisi fisiologis normal dan kondisi patologi Parkinson untuk mengevaluasi secara kuantitatif dampak kerusakan “rem” inhibisi terhadap pola *firing* (González Redondo *et al.* 2023).

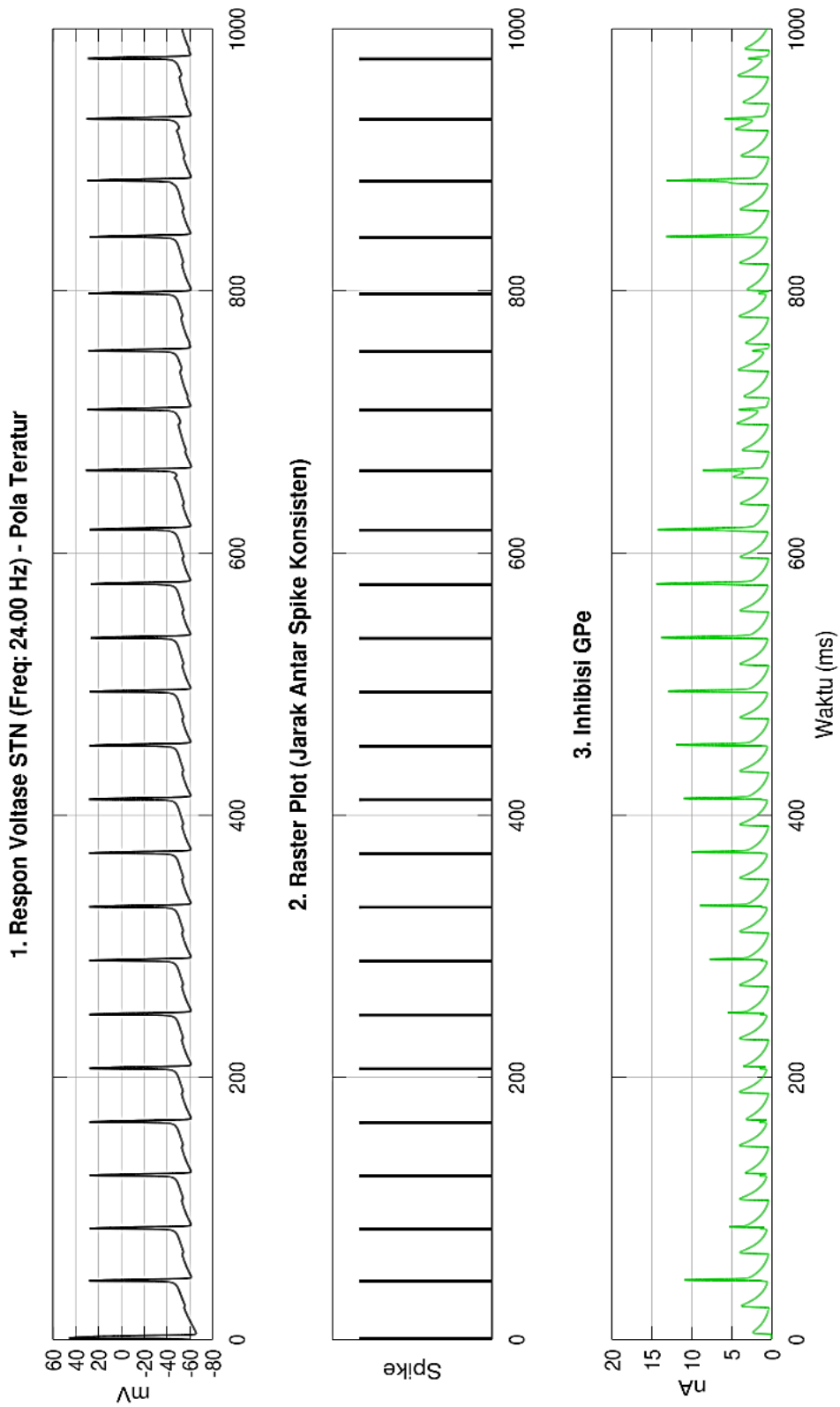
##### 4.4.1 Respon Biofisika Neuron STN pada Kondisi Normal

Pada kondisi fisiologis normal, jaringan STN menerima kendali inhibisi yang proporsional dan teratur dari GPe. Keseimbangan antara arus pacu intrinsik dan rem eksternal ini menghasilkan ritme *pacemaker* yang sangat stabil (Galvan *et al.* 2015). Dinamika fungsional yang teratur dan konsisten ini divisualisasikan dengan jelas pada grafik simulasi Gambar 18.

Berdasarkan hasil simulasi komputasi pada Gambar 18, neuron STN menunjukkan aktivitas penembakan yang sangat rapi dan teratur. Pada Panel 1 (Voltage), potensial aksi muncul secara periodik menghasilkan pola *Regular Tonic Firing* dengan frekuensi rata-rata 24 Hz (González Redondo *et al.* 2023). Keteraturan ini dikonfirmasi secara mutlak pada Panel 2 (*Raster Plot*), di mana jarak antarspike tampak sama persis tanpa adanya fluktuasi *timing* yang tidak berarti. Secara biofisika, fenomena ini dikendalikan oleh dinamika sinaptik pada kodingan yang terefleksi di Panel 3 (arus inhibisi). Pada model normal, input dari GPe diprogram datang secara teratur dengan bobot konduktansi sinaps ( $g_{gesn}$ ) yang disetel rendah pada angka 0,4 mS/cm<sup>2</sup>. Kombinasi ini menghasilkan amplitudo inhibisi yang konsisten di bawah 15 nA. Kekuatan inhibisi yang rendah dan moderat ini secara krusial mencegah terjadinya hiperpolarisasi yang berlebihan pada membran STN (Wichmann 2019). Akibatnya, saluran kalsium *T-type* (tegangan rendah) tetap dalam keadaan terinaktivasi, membiarkan arus *After-Hyperpolarization* (AHP) dan konduktansi intrinsik menjaga ritme *pacemaker* agar tetap stabil (Milosevic *et al.* 2018).

Hasil simulasi ini memvalidasi fungsi STN sebagai *autonomous pacemaker* yang secara alami beroperasi pada rentang 10-30 Hz untuk menjaga tonus Basal Ganglia (Galvan *et al.* 2015). Keteraturan tembakan tonik ini sangat penting untuk memastikan transmisi sinyal yang akurat dari korteks motorik. Regulasi yang stabil memungkinkan sirkuit mengeksekusi gerakan volunter yang presisi tanpa diganggu oleh osilasi atau *noise* sinaptik yang patologis (Jaeger dan Kita 2011).

- 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.



Gambar 19 Dinamika elektrofisiologis neuron STN pada kondisi fisiologis normal.

#### 4.4.2 Respon Biofisika Neuron STN pada Kondisi Parkinson

Pada kondisi Parkinson, hilangnya dopamin memicu disfungsi GPe, yang selanjutnya mendisrupsi aliran inhibisi normal menuju STN (McGregor dan Nelson 2019). Kerusakan pola hambat ini memicu transformasi respons patologis yang parah pada arsitektur STN. Kerusakan mematikan pada pola penembakan neuron STN ini dapat diamati secara matematis pada Gambar 19.

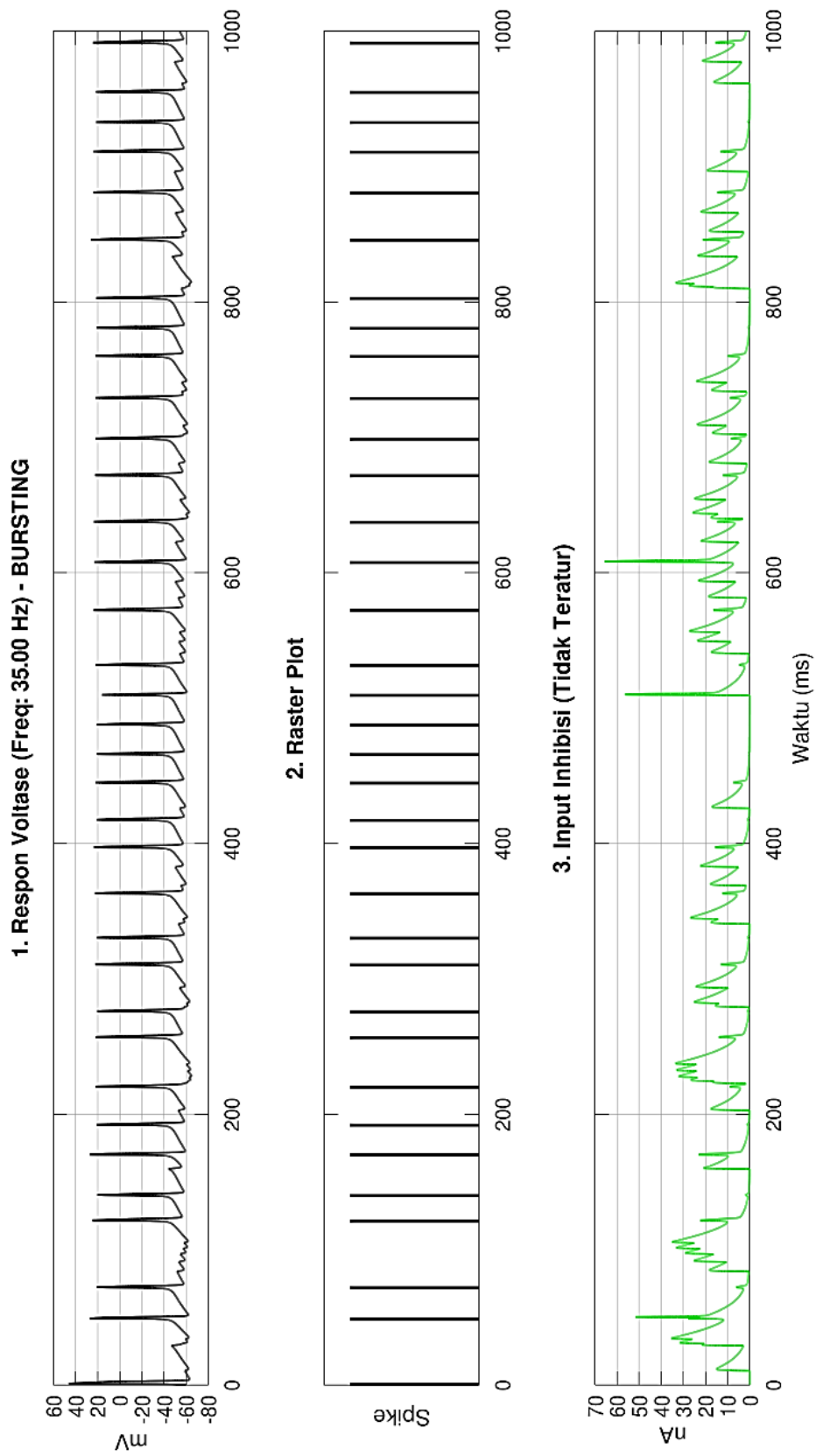
Perubahan drastis akibat kondisi Parkinson tergambar jelas pada Gambar 19. Pada Panel 1, frekuensi rata-rata STN meningkat secara patologis menjadi 35 Hz. Namun, disfungsi utamanya bukan sekadar frekuensi, melainkan perubahan pola tembakan. STN kehilangan ritme toniknya dan beralih ke mode patologis *bursting* (Wichmann 2019). Kondisi hiperpolarisasi ekstrem ini secara biofisika menyebabkan inaktivasi (de-inaktivasi) pada saluran kalsium *T-type*. Ketika arus inhibisi GPe tersebut tiba-tiba berhenti sesaat, tegangan membran STN melesat naik dengan cepat (*rebound*), memicu pembukaan masif saluran kalsium *T-type* yang secara langsung menghasilkan ledakan potensial aksi beruntun (González Redondo *et al.* 2023) (Milosevic *et al.* 2018).

Pergesaran mode *firing* dari *tonic* menjadi *bursting* ini berdampak jauh lebih destruktif bagi motorik dibandingkan sekedar kenaikan frekuensi absolut (Wichmann 2019). Sinkronisasi pola *burst* pada STN adalah pendorong utama munculnya osilasi patologis pada pita gelombang Beta (13-30 Hz) diseluruh jaringan Basal Ganglia (Galvan *et al.* 2015). Karena STN adalah nukleus eksitatorik, tembakan glutamat yang meledak-ledak (*bursty*) ini akan memaksa neuron targetnya (GPi) untuk bereksitasi secara berlebihan dan tidak teratur. Rantai peristiwa biofisika inilah yang pada akhirnya memblokir komunikasi Thalamokortikal dan berkorelasi langsung dengan manifestasi gejala akinesia serta rigiditas yang parah pada otot pasien Parkinson (McGregor dan Nelson 2019).





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.



Gambar 20 Dinamika elektrofisiologis neuron STN pada kondisi patologis Parkinson.

#### 4.4.3 Respon Biofisika Neuron STN dengan Terapi Obat

Simulasi ini memodelkan respons neuron STN terhadap berbagai regimen dosis Levodopa. Berdasarkan kodingan simulasi yang dikembangkan, model STN menggunakan pendekatan farmakodinamik ganda untuk mengatasi hipereksitabilitas sirkuit. Konsentrasi obat di otak ( $C_2$ ) diprogram untuk memodulasi dua parameter kunci patologis secara simultan: (1) menurunkan kekuatan konduktansi sinaps inhibisi dari GPe ( $g_{GPe}$ ) melalui faktor sensitivitas  $S_{syn} = 7.8$ , dan (2) menekan arus bias intrinsik patologis ( $I_{app}$ ) melalui faktor  $S_{Iapp} = 34$  guna mencegah kecenderungan neuron untuk melepaskan *bursting* (González Redondo *et al.* 2023) (Milosevic *et al.* 2018). Efikasi dari modulasi ganda ini dievaluasi melalui tiga skenario penjadwalan dosis.

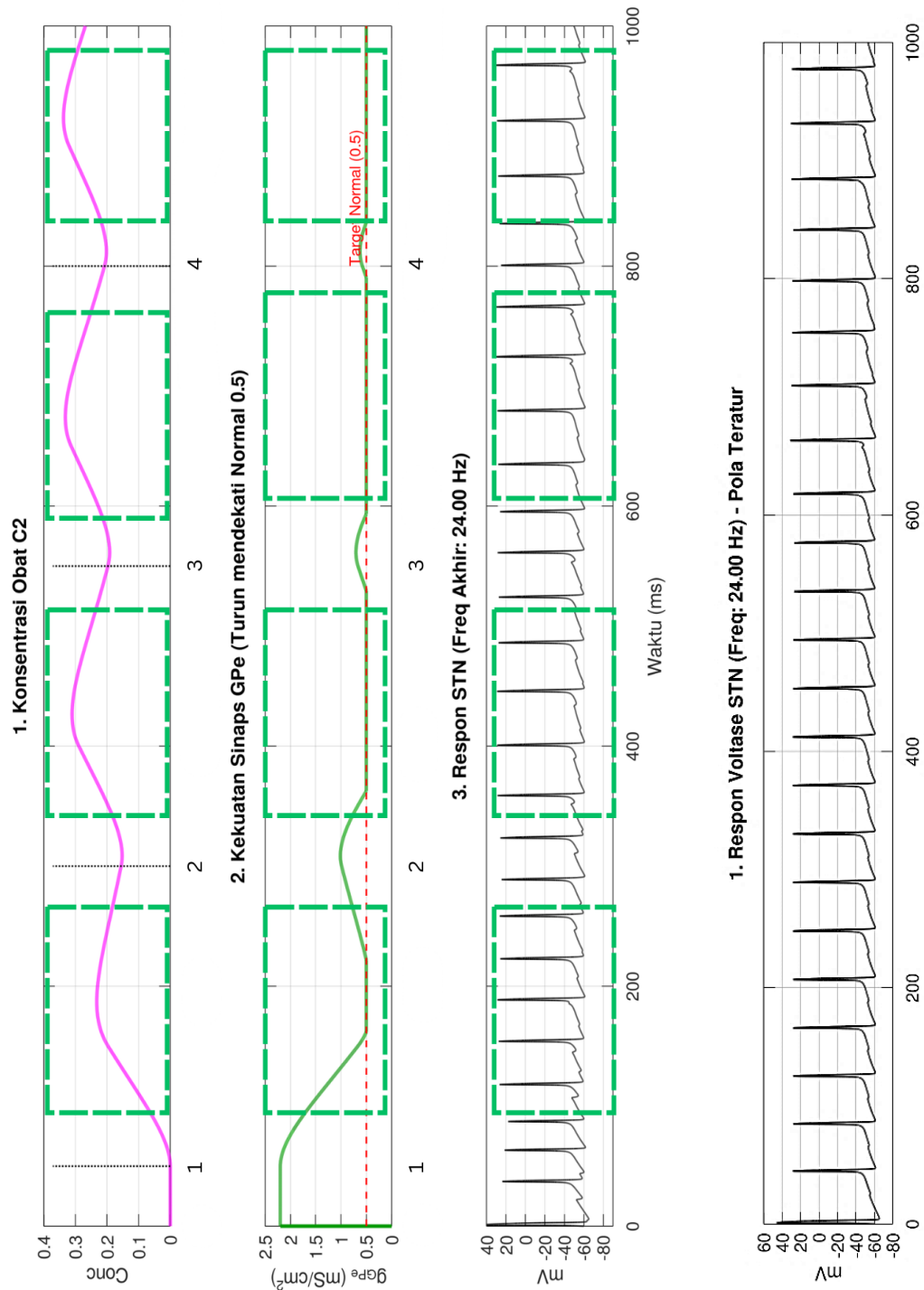
#### 4.4.4 Respon Biofisika Neuron STN dengan Terapi Obat Dosis Terbagi

Skenario pertama menyimulasikan pemberian dosis fraksinasi sebesar 125 mg setiap siklus pemberian. Strategi ini merupakan representasi biofisika dari konsep *Continuous Dopaminergic Stimulation* (CDS) yang bertujuan untuk menjaga ketersediaan dopamin di otak agar tetap konstan. Keberhasilan strategi modulasi ganda ini dalam menstabilkan aktivitas *pacemaker* neuron STN dan mencegah pola penembakan berlebihan dapat diamati secara detail dan disandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada Gambar 20.

Berdasarkan hasil simulasi komputasi pada Gambar 20A, pembagian dosis menjadi empat interval rapat menjaga profil konsentrasi obat ( $C_2$ ) (Gambar 20A, Panel 1) tetap stabil tanpa fluktuasi yang drastis. Grafik simulasi telah dilengkapi dengan angka 1,2,3 dan 4 yang merepresentasikan ekuivalen klinis untuk pemberian dosis secara persisten selama periode 24 jam penuh. Area stabilitas farmakokinetik ini disoroti secara vertikal menggunakan bingkai kotak putus-putus berwarna hijau.

Kestabilan kadar obat ini secara langsung mendikte modulasi pada Gambar 20A, Panel 2. Evaluasi terhadap area kotak hijau menunjukkan bukti keberhasilan terapi yang tervalidasi melalui empat indikator biofisika krusial sirkuit STN. Pertama, neuron terbebas dari dorongan arus patologis yang berlebihan; obat berhasil mencegah sel jatuh ke dalam hiperpolarisasi ekstrem yang sering memicu aktifnya saluran kalsium patologis. Kedua, terlihat bahwa kurva konduktansi GPe (warna hijau pada Panel 2) berhasil diturunkan dan tertahan secara datar dan persisten bersandar pada angka target jendela terapeutik ( $0.5 \text{ mS/cm}^2$ ). Penekanan parameter konduktansi ini secara simultan berpadu dengan penurunan arus eksitasi intrinsik ( $I_{app}$ ), menjaga parameter tetap stabil dari waktu ke waktu (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, modulasi presisi ini berhasil menghilangkan dorongan patologis yang sebelumnya memicu letupan liar (*rebound burst*). Hasilnya tervisualisasi sempurna pada Gambar 20A Panel 3; neuron STN menunjukkan restorasi pola penembakan menjadi *Reguler Tonic*. Meskipun kepadatan paku potensial aksinya menyisakan sedikit variasi jakar akibat riak mikro-modulasi dari ketersediaan dopamin eksogen yang secara alamiah tidak akan bisa 100% identik dengan kondisi tunak sekresi endogen (Baston *et al.* 2016; Ursino *et al.* 2020), frekuensi akhirnya berhasil ditarik stabil di angka 24 Hz. Angka ini secara statistik sejajar dan sangat representatif terhadap frekuensi kondisi fisiologis individu sehat pada Gambar 20B. Keempat,

secara fungsional, kembalinya ritme *pacemaker* STN ini mencegah terjadinya sinkronisasi patologis yang berlebihan ke struktur GPi hilir (Asadi *et al.* 2022).



Gambar 21 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron STN pada skenario terapi Levodopa dosis terbagi (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B).

Hasil komputasi ini secara kuat memvalidasi konsep *Continuous Dopaminergic Stimulation* (CDS) (Olanow *et al.* 2006). Dengan mensimulasikan ketersediaan dopamin yang konstan di kompartemen efek, neuron STN dapat dipertahankan di dalam jendela terapeutik yang sempit tanpa memicu efek *rebound*. Stabilitas ini secara klinis terbukti mencegah fluktuasi motorik harian dan mengembalikan fungsi *relay* sensorimotor jaringan secara akurat tanpa gangguan osilasi sinkron yang merugikan pasien (McGregor dan Nelson 2019).

#### 4.4.5 Respon Biofisika Neuron STN dengan Terapi Obat Dosis Menengah

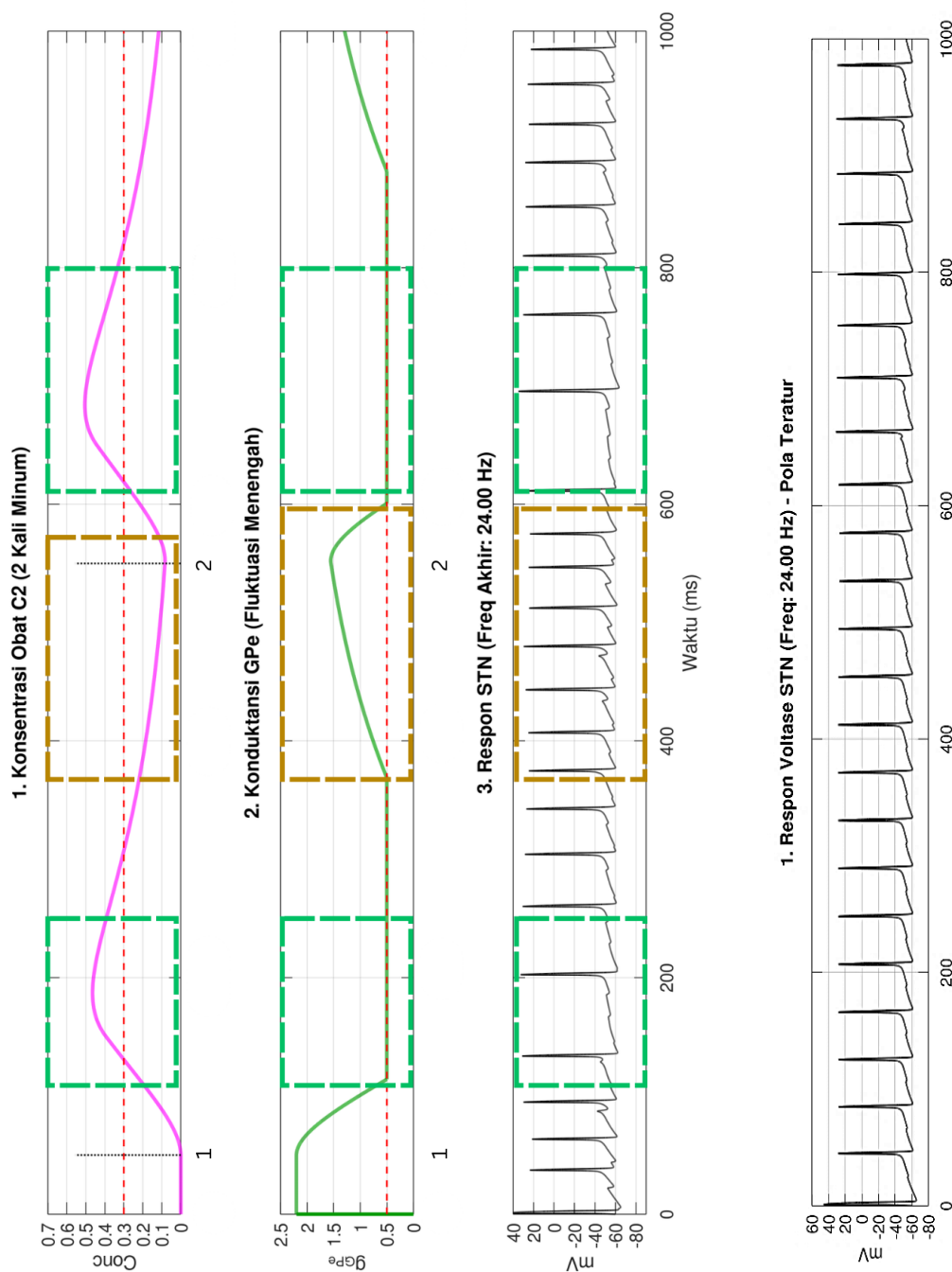
Skenario kedua mengevaluasi pemberian dosis menengah sebesar 250 mg yang diberikan sebanyak dua kali. Dalam pemodelan komputasi ini, kedua siklus pemberian tersebut (ditandai dengan angka 1 dan 2) diasumsikan merepresentasikan ekuivalensi klinis untuk pemberian dosis dengan interval yang renggang selama periode 24 jam penuh. Ketidakmampuan obat untuk mempertahankan level terapeutiknya secara persisten memicu instabilitas sirkuit, yang terekam dengan jelas dan disandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada grafik simulasi Gambar 21.

Berdasarkan Gambar 21A, pelebaran interval dosis dievaluasi menggunakan bingkai kotak putus-putus hijau (fase terapeutik normal) dan kotak putus-putus cokelat (fase terbentuknya celah terapeutik atau *therapeutic gap*). Konsentrasi obat ( $C_2$ ) turun secara signifikan di fase peluruhan (Gambar 21A, Panel 1) sebelum dosis berikutnya masuk. Dampak kerusakan struktural ini terlihat sangat jelas pada Gambar 21A, Panel 2; parameter konduktansi GPe tidak lagi mendatar, melainkan membentuk gelombang osilasi berupa “lembah dan bukit”.

Kegagalan menstabilkan *pacemaker* eksitatorik STN ini tervalidasi secara komprehensif melalui empat indikator biofisika sirkuit. Pertama, neuron STN gagal dipertahankan dari eksitabilitas patologis; pada area kotak cokelat, hilangnya efek obat membuat sel kehilangan dorongan internalnya dan sangat rentan mengalami depolarisasi reguler<sup>103</sup>. Kedua, obat terbukti gagal mempertahankan konduktansi sinaptik di dalam jendela terapeutik yang aman. Saat obat meluruh (kotak cokelat), nilai konduktansi tersebut kembali merangkak naik membentuk “bukit” hingga menembus angka  $1,5 \text{ mS/cm}^2$ , menarik paksa parameter sirkuit keluar dari batas kontrol fisiologis. Ketiga, terjadi instabilitas yang berbahaya pada pola penembakan (*firing pattern*). Tarik-ulur parameter ini memaksa neuron STN untuk berosilasi secara tidak menentu. Meskipun frekuensi kalkulasi terakhir tercatat 24 Hz (sebuah angka statistik yang menipu karena menyerupai kondisi normal pada Gambar 21B), stabilitas penembakan pada Gambar 21A, Panel 3 sebenarnya terganggu hebat. Neuron bertransisi bolak-balik dari fase stabil di kotak hijau menjadi rentan depolarisasi yang ireguler di area kotak cokelat. Keempat, secara fungsional, hilangnya ritme *tonic* yang stabil ini menyebabkan STN bertansisi kembali menjadi hiperaktif secara periodik, melepaskan tembakan-tembakan eksitasi yang akan mengacaukan seluruh jaringan hilir sirkuit (Asadi *et al.* 2022).

Ketidakstabilan parameter osilasi ini merepresentasikan mekanisme seluler dari komplikasi klinis *Wearing-Off* (Chou *et al.* 2018). Penurunan kadar obat di otak menyebabkan jaringan sirkuit mulai kehilangan kontrol inhibisi fisiologisnya di akhir siklus. Secara fenomenologis, fluktuasi di dalam area kotak

cokelat ini menyebabkan pasien mengalami kemunculan kembali gejala kekakuan (*rigidity*) atau tremor menjelang akhir durasi dosis, yang sangat menurunkan kualitas hidup harian penderita sebelum jadwal obat berikutnya tiba (Chou *et al.* 2018).



A B

Gambar 22 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron STN pada skenario terapi Levodopa dosis menengah (A) dengan kondisi fisiologis sehat (B)



#### 4.4.6 Respon Biofisika Neuron STN dengan Terapi Obat Dosis Tunggal Masif

Skenario akhir menyimulasikan efek toksik dari pemberian dosis bolus tunggal masif (500 mg). Dalam pemodelan komputasi ini, jadwal pemberian tunggal tersebut (ditandai dengan angka 1) diasumsikan merepresentasikan satu-satunya asupan dosis pasien selama periode 24 jam penuh. Simulasi ini dirancang khusus untuk membuktikan bahwa stimulasi penekan yang berlebihan pada STN dapat memicu matinya fungsi sirkuit motorik secara total. Fenomena “kebungkaman” seluler akibat overdosis ini ditunjukkan secara presisi dan disandingkan dengan kondisi fisiologis sehat pada Gambar 22 di bawah ini.

Berdasarkan Gambar 22A, masuknya dosis masif memicu lonjakan konsentrasi obat ( $C_2$ ) yang ekstrem hingga melampaui jauh garis batas aman toleransi (garis putus-putus merah pada 0,3) diawal fase (Gambar 22A, Panel 1). Untuk menyoroti rentang waktu dinamika patologis ini, grafik telah dilengkapi dengan bingkai kotak putus-putus hijau (fase toksisitas puncak overdosis) dan kotak putus-putus cokelat (fase *under-active*/pembekuan).

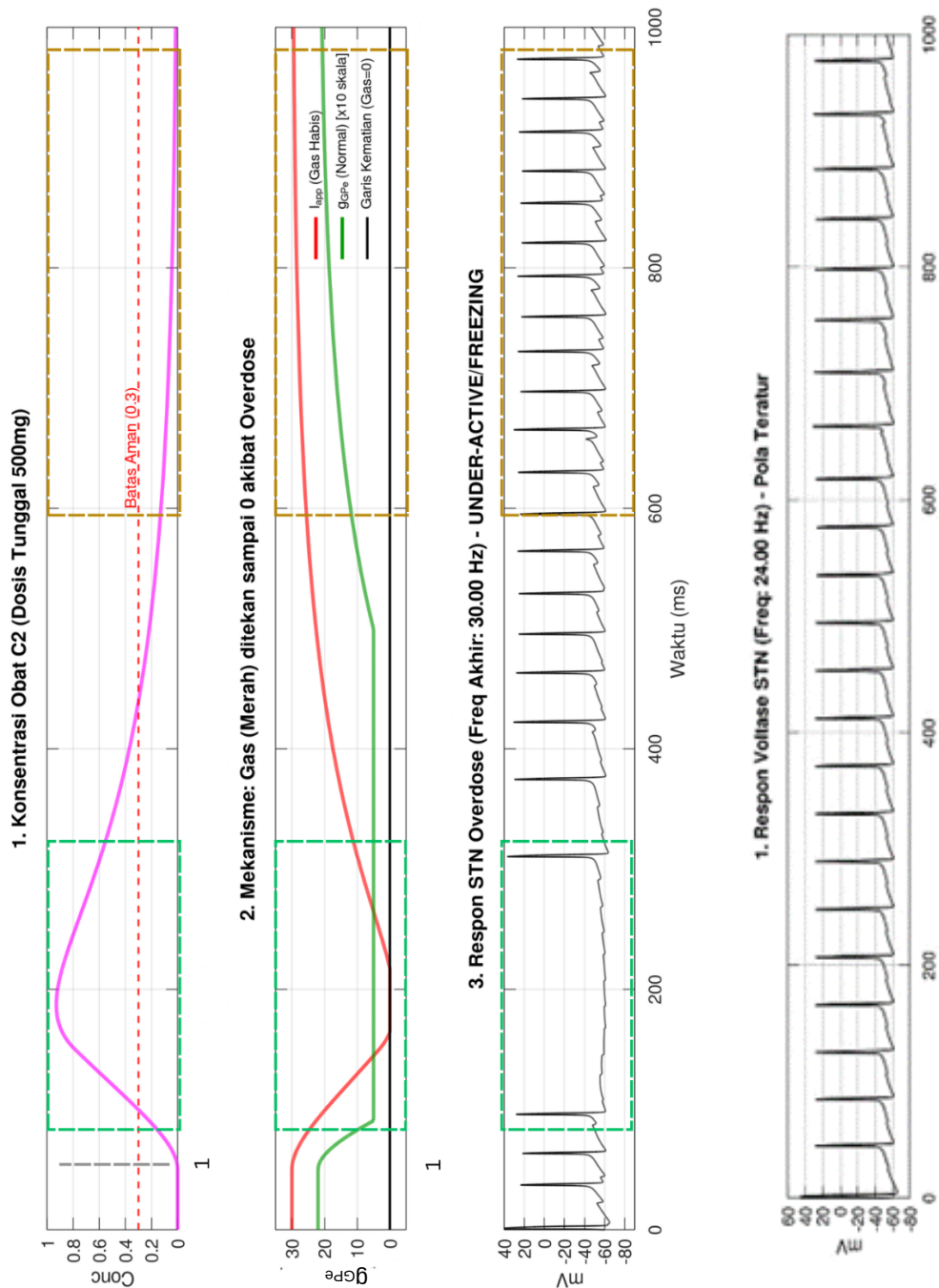
Dampak destruktif yang paling fatal dari overdosis ini dapat dievaluasi secara komprehensif melalui empat indikator biofisika sirkuit. Pertama, neuron STN mengalami supresi ekstrem dan kehilangan daya pacu instrinsiknya. Modulasi obat yang terlalu masif menekan parameter arus bias intrinsik ( $I_{app}$  / garis merah pada Panel 2) jatuh dari angka awal 30 hingga menyentuh dasar angka 0, dan tertahan mati dititik tersebut selama area kotak hijau berakibat pada blokade depolarisasi. Kedua, obat terbukti gagal total dipertahankan di dalam jendela Terapeutik yang aman; konsentrasi yang menembus batas toksik memaksa mekanisme “gas” sirkuit kehilangan kemampuannya untuk mendanai aktivitas seluler secara mandiri (Bahadori-Jahromi *et al.* 2023). Ketiga, kerusakan fatal terjadi pada pola penembakan (*firing pattern*). Konsekuensi langsung dari hilangnya dorongan energi internal ( $I_{app} = 0$ ) tervisualisasi pada Gambar 22A, Panel 3. Neuron STN mengalami *silencing* atau absennya aktivitas penembakan dalam jeda yang sangat panjang di area kotak hijau. Neuron gagal melakukan repolarisasi untuk mencapai ambang batas potensial aksi, menghasilkan aktivitas *underactive* yang sangat jarang di sepanjang sisa siklus (kotak cokelat). Frekuensi akhirnya tercatat sebesar 30 Hz, sebuah angka kalkulasi dengan pola yang sangat tidak teratur dan terdistorsi jauh dari ritme stabil 24 Hz pada kondisi sehat di Gambar 22B. Keempat, matinya fungsi *relay* dan *pacemaker* STN ini meruntuhkan integritas fungsional seluruh jaringan sirkuit motorik (Asadi *et al.* 2022).

Kejadian ekstrem ini menyimulasikan komplikasi toksik baru berupa blokade depolarisasi (Milosevic *et al.* 2018). Hilangnya arus bias internal menyebabkan STN melakukan *shut down* secara patologis. Kondisi kebungkaman ini berkorelasi kuat dengan fenomena klinis *Peak-Dose Akinesia* atau *Freezing of Gait* (FoG), di mana pasien justru mengalami pembekuan gerakan secara tiba-tiba dan “kaku seperti patung” tepat pada saat kadar obat berada di titik puncaknya (Fasano *et al.* 2015).

Lebih lanjut, supresi total (*under-active*) pada STN ini juga memicu rangkaian komplikasi diskinesia. Karena STN dibungkam, nukleus *output* (Gpi) kehilangan pasokan eksitasi utamanya. Gpi yang menjadi hipoaktif secara sekunder ini akan gagal menghambat Talamus. Talamus yang mengalami disinhibisi penuh kemudian mengirimkan sinyal eksitasi motorik yang sangat



kacau ke korteks serebral, bermanifestasi sebagai gerakan meliuk-liuk di luar kendali yang dikenal luas sebagai *Levodopa-Induced Dyskinesia* (LID) (Espay *et al.* 2018) (McGregor dan Nelson 2019).



A

B

Gambar 23 Perbandingan dinamika respons biofisika neuron STN pada skenario terapi Levodopa dosis tunggal masif (A) dan kondisi fisiologis sehat (B)

#### 4.5 Ringkasan Evaluasi Komprehensif Dinamika Sirkuit *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG)

Evaluasi dampak patologis dari penyakit Parkinson serta efikasi dari berbagai skenario Terapi Levodopa secara holistik membutuhkan pengamatan parameter elektrofisiologis antar-populasi neuron satu kesatuan jaringan. Penyakit Parkinson pada dasarnya memicu keruntuhan ekuilibrium elektrik pada *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG), di mana disfungsi pada satu nukleus akan menciptakan efek domino pada neuron target hilirnya. Ringkasan perbandingan rata-rata frekuensi penembakan (*firing rate*) dari keempat neuron pada seluruh kondisi simulasi disajikan pada Tabel 3 berikut.

Tabel 3 Hasil simulasi frekuensi penembakan neuron jaringan CTBG (data *in silico*)

| Frekuensi simulasi | Talamus | Globus Pallidus internus (GPi) | Globus Pallidus externus (GPe) | Subthalamic Nucleus (STN) |
|--------------------|---------|--------------------------------|--------------------------------|---------------------------|
| Kondisi Normal     | 20 Hz   | 65 Hz                          | 68 Hz                          | 24 Hz                     |
| Kondisi Parkinson  | 14 Hz   | 78 Hz                          | 34 Hz                          | 35 Hz                     |
| Dosis 125 mg x 4   | 22 Hz   | 64,7 Hz                        | 66 Hz                          | 24 Hz                     |
| Dosis 250 mg x 2   | 23 Hz   | 70,6 Hz                        | 42,9 Hz                        | 24 Hz                     |
| Dosis 500 mg x 1   | 25 Hz   | 76,2 Hz                        | 24 Hz                          | 30 Hz                     |

Untuk memastikan bahwa parameter komputasi ini memiliki representasi dan rasionalitas biologis yang tinggi, hasil simulasi dikalibrasi dan dikonfirmasi menggunakan data empiris primer dari studi *in vivo* dan *in vitro*. Parameter frekuensi neuron referensi di adopsi dari studi elektrofisiologi pada *Non-Human Primate* (NHP) dan manusia, yang dirangkum pada Tabel 4. Penggunaan data NHP di dasarnya pada homologi fungsional dan anatomis yang tinggi antara sirkuit Basal Ganglia primata dan manusia.

Tabel 4 Referensi rentang frekuensi dan pola penembakan neuron (data empiris literatur)

| Populasi Neuron                | Kondisi   | Frekuensi    | Referensi                                                   |
|--------------------------------|-----------|--------------|-------------------------------------------------------------|
| Talamus                        | Normal    | ~20 – 25 Hz  | Molnar <i>et al.</i> (2005)                                 |
|                                | Parkinson | ~7 – 15 Hz   |                                                             |
| Globus Pallidus internus (GPi) | Normal    | ~60 – 70 Hz  | Star <i>et al.</i> (2005)                                   |
|                                | Parkinson | ~70 – 90+ Hz | Hutchison <i>et al.</i> (1994), Lazano <i>et al.</i> (1996) |
| Globus Pallidus externus (GPe) | Normal    | ~50 – 70 Hz  | Khan <i>et al.</i> (1999)                                   |
|                                | Parkinson | ~30 – 50 Hz  | Vitek <i>et al.</i> (1998), Hutchison <i>et al.</i> (1994)  |
| Subthalamic Nucleus (STN)      | Normal    | ~15 – 25 Hz  | Steigerwald <i>et al.</i> (2008)                            |
|                                | Parkinson | ~35 – 50 Hz  | Hutchison <i>et al.</i> (1994), Sterio <i>et al.</i> (2002) |

Komparasi langsung antara Tabel 3 dan Tabel 4 memvalidasi keandalan model matematika yang dikembangkan dalam penelitian ini. Hasil komputasi dinamika neuron secara konsisten bernaung di dalam ambang batas observasi klinis. Pada kondisi patologi Parkinson, simulasi ini berhasil merepresentasikan kerusakan struktural jaringan secara akurat. Hipoaktivitas GPe (34 Hz) memicu STN menjadi hiperaktif (35 Hz). Rangkaian ini memborbardir GPi dengan eksitasi berulang yang masif (78 Hz), menghasilkan over-inhibisi Talamus (14 Hz) sehingga gagal merelai sinyal motorik. Model ini juga mengonfirmasi perubahan krusial dari penembakan reguler menjadi *rebound bursting* atau kejadian berulang pada STN dan GPi, yang merupakan karakteristik utama patologi Basal Ganglia.

Intervensi farmakologis dengan dosis terbagi (fraksionasi 125 mg x 4) memberikan efikasi pemulihan yang paling optimal. Strategi ini mempertahankan konsentrasi Levodopa secara konstan, merestorasi frekuensi GPe (66 Hz), GPi (64,7 Hz), dan STN (24 Hz) hingga masuk kembali secara sempurna ke dalam rentang literatur fisiologis (Tabel 4). Sebaliknya, dosis menengah (250 mg x 2) memicu fluktuasi transisi yang bermanifestasi sebagai komplikasi *wearing-off*. Lebih fatal lagi, skenario dosis tunggal masif (500 mg x 1) merusak pola penembakan seluruh

jaringan dan memicu overstimulasi, frekuensi Talamus (25 Hz) berosilasi ekstrem tanpa kendali, memvalidasi patofisiologis dari komplikasi gerakan involunter *Levodopa-Induced Dyskinesia* (LID). Secara keseluruhan, data in silico ini membuktikan secara matematis bahwa presisi interval pemberian dosis adalah kunci utama keberhasilan terapi dibandingkan dengan sekedar meningkatkan besaran dosis kumulatif.



## V SIMPULAN DAN SARAN

### 5.1 Simpulan

1. Penelitian ini telah berhasil mengembangkan model dinamika komputasi sirkuit *Cortex-Thalamus-Basal Ganglia* (CTBG) dengan unsur kebaruan yang menggabungkan sistem persamaan diferensial sel neuron dan parameter obat Levodopa. Hasil pemodelan ini secara akurat merepresentasikan dinamika patologi Parkinson, yang dibuktikan dengan kemunculan hiperaktivitas pada neuron STN dan GPi, serta hipoaktivitas pada GPe. Ketidakseimbangan ini secara fungsional memblokir sinyal transmisi motorik di Talamus dan menggeser pola penembakan neuron menuju osilasi letupan beruntun (*rebound burst*).
2. Berdasarkan hasil pemodelan terhadap evaluasi skenario terapi, konsumsi obat Levodopa wajib dilakukan secara bertahap (fraksionasi) dan sesuai dosis karena strategi ini paling optimal dalam mempertahankan konsentrasi obat tetap stabil di dalam jendela terapeutik. Stabilitas ini secara konsisten mampu merestorasi eksitabilitas jaringan dan mengembalikan aktivitas *pacemaker* sirkuit menuju pola penembakan reguler (*tonic*) yang sehat. Sebaliknya, simulasi dosis tunggal masif secara komputasi memvalidasi munculnya komplikasi klinis, di mana *peak-dose dyskinesia* terjadi akibat saturasi berlebih di puncak konsentrasi, serta fenomena *wearing-off* saat konsentrasi obat anjlok di akhir interval dosis.

### 5.2 Saran

Meskipun model komputasi dalam penelitian ini telah mampu merepresentasikan dinamika sirkuit dan terapi Parkinson dengan tingkat akurasi yang tinggi, terdapat beberapa rekomendasi krusial untuk pengembangan penelitian selanjutnya. Pertama, model farmakokinetik disarankan untuk dikembangkan lebih lanjut dengan menambahkan variabel demografis dan fisiologis pasien secara spesifik seperti usia dan berat badan guna menghasilkan simulasi terapi presisi. Kedua, untuk menjembatani model teoritis ini menuju aplikasi pendukung keputusan klinis, diperlukan kalibrasi dan validasi silang menggunakan set data empiris secara *real-time*, seperti analisis spektral rekaman *Local Field Potential* (LFP). Terakhir, arsitektur komputasi ini dapat diperluas dengan mengintegrasikan modulasi farmakologis Levodopa bersamaan dengan intervensi kelistrikan invasif, seperti *Deep Brain Stimulation* (DBS) siklus tertutup (*closed-loop*), untuk menguji secara *in silico* efikasi terapi kombinasi dalam mengatasi fluktuasi motorik berat yang resisten terhadap obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- Aarsland D, Batzu L, Halliday GM, Geurtsen GJ, Ballard C, Ray Chaudhuri K, Weintraub D. 2021. Parkinson disease-associated cognitive impairment. *Nature reviews Disease primers*. 7(1): 47. doi.org/10.1038/s41572-021-00280-3
- Alavi SM, Mirzaei A, Valizadeh A, Ebrahimpour R. 2021. Excitatory deep brain stimulation quenches parkinsonian signs in the basal ganglia and thalamus. *BioRxiv*. 1–29. doi.org/10.1101/2020.12.16.421024
- Albin RL, Young AB, Penney JB. 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences*. 12(10): 366-375.
- Armstrong MJ, Okun MS. 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. In *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 323(6): 548–560. American Medical Association. https://doi.org/10.1001/jama.2019.22360
- Asadi A, Madadi Asl M, Vahabie AH, Valizadeh A. 2022. The origin of abnormal beta oscillations in the parkinsonian corticobasal ganglia circuits. *Parkinson's Disease*. 2022(1). 7524066. doi.org/10.1155/2022/7524066
- Baston C, Contin M, Calandra Buonauro G, Cortelli P, Ursino M. 2016. A mathematical model of levodopa medication effect on basal ganglia in parkinson's disease: an application to the alternate finger tapping task. *Frontiers in Human Neuroscience*. 10:280. doi.org/10.3389/fnhum.2016.00280
- Bahadori-Jahromi F, Salehi S, Madadi Asl M, Valizadeh A. 2023. Efficient suppression of parkinsonian beta oscillations in a closed-loop model of deep brain stimulation with amplitude modulation. *Frontiers in human neuroscience*. 16. 1013155.
- Benet I Bertran J. 2019. Computational model of action selection in parkinson's disease and the effect of deep brain stimulation. Faculty of Electrical Engineering, Mathematics and Computer Science, University of Twente: Enschede.
- Bevan MD, Magill PJ, Terman D, Bolam JP, Wilson CJ. 2002. Move to the rhythm: oscillations in the subthalamic nucleus–external globus pallidus network. *Trends in neurosciences*. 25(10), 525-531.
- Blauwendraat C, Nalls MA, Singleton AB. 2020. The genetic architecture of Parkinson's disease. *The Lancet Neurology*. 19(2): 170-178. doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30287-X
- Bloem BR, Okun MS, Klein C. 2021. Parkinson's disease. *The Lancet*. 397(10291): 2284-2303. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00218-X
- Brittain JS, Brown P. 2014. Oscillations and the basal ganglia: Motor control and beyond. *In NeuroImage*. 85:637–647. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.05.084
- Caceres-Redondo MT, Carrillo F, Lama, MJ, Huertas-Fernández I, Vargas-González L, Carballo M, Mir P. 2014. Long-term levodopa/carbidopa intestinal gel in advanced Parkinson's disease. *Journal of Neurology*. 261(3): 561-569.
- Calabresi P, Centonze D, Gubellini P, Marfia GA, Pisani A, Sancesario G, Bernardi G. 2000. Synaptic transmission in the striatum: from plasticity to

- neurodegeneration. *Progress in neurobiology*. 61(3): 231-265. doi.org/10.1016/S0301-0082(99)00030-1
- Chicken S, Nambu A. 2016. Mechanism of deep brain stimulation: inhibition, excitation, or disruption?. *The neuroscientist*. 22(3): 313-322.
- Chou KL, Stacy M, Simuni T, Miyasaki J, Oertel WH, Sethi K, Fernandez HH, Stocchi F. 2018. The spectrum of “off” in Parkinson’s disease: What have we learned over 40 years? *In Parkinsonism and Related Disorders*. 51:9–16. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2018.02.001
- Crompe BDL, Aristieta A, Leblois A, Elsherbiny S, Boraud T, Mallet NP. 2020. The globus pallidus orchestrates abnormal network dynamics in a model of Parkinsonism. *Nature communications*. 11(1): 1570. doi.org/10.1038/s41467-020-15352-3
- Day JO, Mullin S. 2021. The genetics of Parkinson’s disease and implications for clinical practice. *Genes*. 12(7): 1006. doi.org/10.3390/genes12071006
- Destexhe A, Mainen ZF, Sejnowski TJ. 1994. Synthesis of models for excitable membranes, synaptic transmission and neuromodulation using a common kinetic formalism. *Journal of computational neuroscience*. 1(3): 195-230.
- di Biase L, Pecoraro PM, Carbone SP, Caminiti ML, Di Lazzaro V. 2023. Levodopa-induced dyskinesias in Parkinson’s disease: an overview on pathophysiology, clinical manifestations, therapy management strategies and future directions. *Journal of Clinical Medicine*. 12(13): 4427. doi.org/10.3390/jcm12134427
- Dorsey R, Sherer T, Okun MS, Bloem BR. 2020. The rise of Parkinson’s disease. *American Scientist*. 108(3): 176-183.
- Dragašević-Mišković N, Petrović I, Stanković I, Kostić VS. 2019. Chemical management of levodopa-induced dyskinesia in Parkinson’s disease patients. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 20(2): 219-230.
- Espay AJ, Morgante F, Merola A, Fasano A, Marsili L, Fox SH, Bezard E, Picconi B, Calabresi P, Lang AE. 2018. Levodopa-induced dyskinesia in Parkinson disease: Current and evolving concepts. *In Annals of Neurology*. 84(6): 797–811. doi.org/10.1002/ana.25364
- Fabbri M, Zibetti M, Calandra-Buonaura G, Contin M, Sambati L, Mohamed S, Lopiano L. 2020. Levodopa/carbidopa intestinal gel long-term outcome in Parkinson's disease: focus on dyskinesia. *Movement Disorders Clinical Practice*. 7(8): 930-939.
- Fang JY, Tolleson C. 2017. The role of deep brain stimulation in Parkinson’s disease: an overview and update on new developments. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 723-732. doi.org/10.2147/NDT.S113998
- Fasano A, Aquino CC, Krauss JK, Honey CR, Bloem BR. 2015. Axial disability and deep brain stimulation in patients with Parkinson disease. *Nature Reviews Neurology*. 11(2): 98-110.
- Galvan A, Devergnas A, Wichmann T. 2015. Alterations in neuronal activity in basal ganglia-thalamocortical circuits in the parkinsonian state. *Frontiers in neuroanatomy*. 9: 5.
- Galvan A, Wichmann T. 2008. Pathophysiology of Parkinsonism. *In Clinical Neurophysiology*. 119(7): 1459–1474. doi.org/10.1016/j.clinph.2008.03.017

- Gerfen CR, Surmeier DJ. 2011. Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annual review of neuroscience*. 34(1): 441-466. doi.org/10.1146/annurev-neuro-061010-113641
- Goldman SM. 2014. Environmental toxins and Parkinson's disease. *Annual review of pharmacology and toxicology*. 54(1): 141-164. doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-011613-135937
- González-Redondo A. 2023. Action Learning in an Integrated Model of Basal Ganglia and its Application in Control Systems. Faculty Information and Communication Technologies., Universidad de Granada: Spain.
- Hijaz BA, Volpicelli-Daley LA. 2020. Initiation and propagation of  $\alpha$ -synuclein aggregation in the nervous system. *Molecular neurodegeneration*. 15(1): 19. doi.org/10.1186/s13024-020-00368-6
- Hodgkin AL, Huxley AF. 1952. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of physiology*. 117(4): 500.
- Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, Bohr VA. 2019. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. *Nature reviews neurology*. 15(10): 565-581. doi.org/10.1038/s41582-019-0244-7
- Hutchison WD, Lozano AM, Davis KD, Saint-Cyr JA, Lang AE, Dostrovsky JO. 1994. Differential neuronal activity in segments of globus pallidus in Parkinson's disease patients. *Neuroreport*. 5(12): 1533-1537.
- Jaeger D, Kita H. 2011. Functional connectivity and integrative properties of globus pallidus neurons. *Neuroscience*. 198: 44-53.
- Keener J, Sneyd J. 2009. *Mathematical physiology: II: Systems physiology*. New York, NY: Springer New York.
- Khan ZH, Tabatabai SA, Saberi H. 1999. Anesthetic and surgical experience in a case of total vertical craniopagus. *Surgical neurology*. 52(1): 62-67. doi.org/10.1016/S0090-3019(99)00032-4
- Kita H. 2007. Globus pallidus external segment. *Progress in brain research*. 160: 111-133.
- Kita H, Kita T. 2011. Cortical stimulation evokes abnormal responses in the dopamine-depleted rat basal ganglia. *Journal of Neuroscience*. 31(28): 10311-10322.
- Klaus A, Planert H, Hjorth JJ, Berke JD, Silberberg G, Kotaleski JH. 2011. Striatal fast-spiking interneurons: from firing patterns to postsynaptic impact. *Frontiers in systems neuroscience*. 5: 57. doi.org/10.3389/fnsys.2011.00057
- Kumaravelu K, Bocker DT, Grill WM. 2016. A biophysical model of the cortex-basal ganglia-thalamus network in the 6-OHDA lesioned rat model of Parkinson's disease. *Journal of computational neuroscience*. 40(2): 207-229. doi.org/10.1007/s10827-016-0593-9
- Lozano A, Hutchison W, Kiss Z, Tasker R, Davis K, Dostrovsky J. 1996. Methods for microelectrode-guided posteroventral pallidotomy. *Journal of neurosurgery*. 84(2): 194-202. doi.org/10.3171/jns.1996.84.2.0194
- LeWitt PA. 2008. Levodopa for the treatment of Parkinson's disease. *New England Journal of Medicine*. 359(23): 2468-2476. 10.1056/NEJMct0800326
- LeWitt PA, Fahn S. 2016. Levodopa therapy for Parkinson disease: a look backward and forward. *Neurology*. 86(14): S3-S12. doi.org/10.1212/WNL.0000000000002509



- Mahul-Mellier AL, Burtscher J, Maharjan N, Weerens L, Croisier M, Kuttler F, Lashuel HA. 2020. The process of Lewy body formation, rather than simply  $\alpha$ -synuclein fibrillization, is one of the major drivers of neurodegeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 117(9): 4971-4982. doi.org/10.1073/pnas.1913904117
- Malpartida AB, Williamson M, Narendra DP, Wade-Martins R, Ryan BJ. 2021. Mitochondrial dysfunction and mitophagy in Parkinson's disease: from mechanism to therapy. *Trends in biochemical sciences*. 46(4): 329-343. doi.org/10.1016/j.tibs.2020.11.007
- Marras C, Canning CG, Goldman SM. 2019. Environment, lifestyle, and Parkinson's disease: implications for prevention in the next decade. *Movement Disorders*. 34(6): 801-811. doi.org/10.1002/mds.27720
- Marsot A, Guilhaumou R, Azulay JP, Blin O. 2017. Levodopa in Parkinson's Disease: A Review of Population Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Analysis. 20. doi.org/10.18433/J30H04
- Mastro KJ, Zitelli KT, Willard AM, Leblanc KH, Kravitz AV, Gittis AH. 2017. Cell-specific pallidal intervention induces long-lasting motor recovery in dopamine-depleted mice. *Nature neuroscience*. 20(6): 815-823.
- McGregor MM, Nelson AB. 2019. Circuit mechanisms of Parkinson's disease. *Neuron*. 101(6): 1042-1056. doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.004
- Milosevic L, Kalia SK, Hodaie M, Lozano AM, Fasano A, Popovic MR, Hutchison WD. 2018. Neuronal inhibition and synaptic plasticity of basal ganglia neurons in Parkinson's disease. *Brain*. 141(1): 177-190. doi.org/10.1093/brain/awx296
- Molnar GF, Pilliar A, Lozano AM, Dostrovsky JO. 2005. Differences in neuronal firing rates in pallidal and cerebellar receiving areas of thalamus in patients with Parkinson's disease, essential tremor, and pain. *Journal of neurophysiology*. 93(6): 3094-3101. doi.org/10.1152/jn.00881.2004
- Monzio Compagnoni G, Di Fonzo A, Corti S, Comi GP, Bresolin N, Masliah E. 2020. The role of mitochondria in neurodegenerative diseases: the lesson from Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Molecular neurobiology*. 57(7): 2959-2980. doi.org/10.1080/17425255.2020.1750596
- Müller T. 2020. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of levodopa/carbidopa cotherapies for Parkinson's disease. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 16(5): 403-414. doi.org/10.1080/17425255.2020.1750596
- Nambu A, Tokuno H, Takada M. 2002. Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal 'hyperdirect' pathway. *Neuroscience research*. 43(2): 111-117.
- Obeso JA, Rodriguez-Oroz MC, Rodriguez M, Lanciego JL, Artieda J, Gonzalo N, Olanow CW. 2000. Pathophysiology of the basal ganglia in Parkinson's disease. *Trends in neurosciences*. 23: S8-S19. 10.1016/S1471-1931(00)00028-8
- Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. 2006. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *The Lancet Neurology*. 5(8): 677-687. 10.1016/S1474-4422(06)70521-X
- Pajares M, I Rojo A, Manda G, Boscá L, Cuadrado A. 2020. Inflammation in Parkinson's disease: mechanisms and therapeutic implications. *Cells*. 9(7): 1687. doi.org/10.3390/cells9071687



- Poewe W. 2020. Parkinson disease Primer-a true team effort. *Nature Reviews Disease Primers*. 6(1): 31. doi.org/10.1038/s41572-020-0163-3
- Poewe W, Seppi K, Tanner CM, Halliday GM, Brundin P, Volkman J, Lang AE. 2017. Parkinson disease. *Nature reviews Disease primers*. 3(1):17013. doi.org/10.1038/nrdp.2017.13
- Rubchinsky LL, Kopell N, Sigvardt KA. 2003. Modeling facilitation and inhibition of competing motor programs in basal ganglia subthalamic nucleus-pallidal circuits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 100(24): 14427-14432. doi.org/10.1073/pnas.2036283100
- Rubin JE, McIntyre CC, Turner RS. & Wichmann T. 2012. Basal ganglia activity patterns in parkinsonism and computational modeling of their downstream effects. *European Journal of Neuroscience*. 36(2): 2213-2228. doi.org/10.1111/j.1460-9568.2012.08108.x
- Rubin JE, Terman D. 2004. High Frequency Stimulation of the Subthalamic Nucleus Eliminates Pathological Thalamic Rhythmicity in a Computational Model. *In Journal of Computational Neuroscience*. 16 (3): 211-235.
- Santaniello S, Gale JT, Sarma SV. 2018. Systems approaches to optimizing deep brain stimulation therapies in Parkinson's disease. *In Wiley Interdisciplinary Reviews: Systems Biology and Medicine*. 10(5). Wiley-Blackwell. doi.org/10.1002/wsbm.1421
- Schroll H, Hamker FH. 2013. Computational models of basal-ganglia pathway functions: focus on functional neuroanatomy. *Frontiers in systems neuroscience*. 7: 122.
- Sherman SM. 2001. Tonic and burst firing: dual modes of thalamocortical relay. *TRENDS in Neurosciences*. 24: 122-126
- So RQ, Kent AR, Grill WM. 2012. Relative contributions of local cell and passing fiber activation and silencing to changes in thalamic fidelity during deep brain stimulation and lesioning: A computational modeling study. *Journal of Computational Neuroscience*. 32(3): 499-519. doi.org/10.1007/s10827-011-0366-4
- Starr PA, Rau GM, Davis V, Marks Jr WJ, Ostrem JL, Simmons D, Turner RS. 2005. Spontaneous pallidal neuronal activity in human dystonia: comparison with Parkinson's disease and normal macaque. *Journal of neurophysiology*. 93(6): 3165-3176. doi.org/10.1152/jn.00971.2004
- Steigerwald F, Potter M, Herzog J, Pinsker M, Kopper F, Mehdorn H, Volkman J. 2008. Neuronal activity of the human subthalamic nucleus in the parkinsonian and nonparkinsonian state. *Journal of neurophysiology*. 100(5): 2515-2524. doi.org/10.1152/jn.90574.2008
- Sterio D, Zonenshayn M, Mogilner AY, Rezai AR, Kiprovski K, Kelly PJ, Beric A. 2002. Neurophysiological refinement of subthalamic nucleus targeting. *Neurosurgery*. 50(1): 58-69. doi: 10.1097/00006123-200201000-00012.
- Tansey MG, Wallings RL, Houser MC, Herrick MK, Keating CE, Joers V. 2022. Inflammation and immune dysfunction in Parkinson disease. *Nature Reviews Immunology*. 22(11): 657-673. doi.org/10.1038/s41577-022-00684-6
- Terman D, Rubin JE, Yew AC, Wilson CJ. 2002. Activity patterns in a model for the subthalamopallidal network of the basal ganglia. *Journal of Neuroscience*. 22(7): 2963-2976. doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-07-02963.2002

- Ursino M, Magosso E, Lopane G, Calandra-Buonaura G, Cortelli P, Contin M. 2020. Mathematical modeling and parameter estimation of levodopa motor response in patients with Parkinson disease. *PLoS ONE*. 15(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0229729>
- Van Den Eeden SK, Tanner CM, Bernstein AL, Fross RD, Leimpeter A, Bloch D A, Nelson LM. 2003. Incidence of Parkinson's disease: Variation by age, gender, and race/ethnicity. *American Journal of Epidemiology*. 157(11): 1015–1022. doi.org/10.1093/aje/kwg068
- van Vliet EF, Knol MJ, Schiffelers RM, Caiazzo M, Fens MH. 2023. Levodopa-loaded nanoparticles for the treatment of Parkinson's disease. *Journal of Controlled Release*. 360: 212-224. doi.org/10.1016/j.jconrel.2023.06.026
- Véronneau-Veilleux F, Ursino M, Robaey P, Lévesque D, Nekka F. 2020. Nonlinear pharmacodynamics of levodopa through Parkinson's disease progression. *Chaos: An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*. 30(9). doi.org/10.1063/5.0014800
- Vitek JL, Bakay RA, Hashimoto T, Kaneoke Y, Mewes K, Zhang JY, Delong MR. 1998. Microelectrode-guided pallidotomy: technical approach and its application in medically intractable Parkinson's disease. *Journal of neurosurgery*. 88(6): 1027-1043. doi.org/10.3171/jns.1998.88.6.1027
- Wichmann T. 2019. Changing views of the pathophysiology of Parkinsonism. *Movement Disorders*. 34(8): 1130-1143. doi.org/10.1002/mds.27741
- Wichmann T, DeLong MR. 2007. Anatomy and physiology of the basal ganglia: relevance to Parkinson's disease and related disorders. *Handbook of clinical neurology*. 83: 1-18. 10.1016/S0072-9752(07)83001-6
- Willis AW, Roberts E, Beck JC, Fiske B, Ross W, Savica, R. 2022. Incidence of parkinson disease in North America. *npj Parkinson's Disease*. 8(1): 170. doi.org/10.1038/s41531-022-00410-y
- Yu Y, Wang X, Wang Q, Wang Q. 2020. A review of computational modeling and deep brain stimulation: applications to Parkinson's disease. *Applied mathematics and mechanics*. 41(12): 1747-1768. doi.org/10.1007/s10483-020-2689-9
- Zhu R, Luo Y, Li S, Wang Z. 2022. The role of microglial autophagy in Parkinson's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*. 14: 1039780. doi.org/10.3389/fnagi.2022.1039780