

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA
PENYAKIT *CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA*
DENGAN *DELAY***

SKRIPSI

oleh :

**SITI NUR ATIKAH
0310940053-94**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2008**

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA
PENYAKIT *CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA*
DENGAN DELAY**

SKRIPSI

Sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Matematika

oleh :

**SITI NUR ATIKAH
0310940053-94**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2008**

LEMBAR PENGESAHAN SKRIPSI

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA
PENYAKIT *CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA*
DENGAN *DELAY***

Oleh:
SITI NUR ATIKAH
0310940053-94

Setelah dipertahankan di depan Majelis Penguji
pada tanggal 03 Desember 2008
dan dinyatakan memenuhi syarat untuk memperoleh gelar
Sarjana Sains dalam bidang Matematika

Telah diperiksa dan disahkan oleh :

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Wuryansari M.K., MSi
NIP. 132 048 784

Dra. Trisilowati, MSc
NIP. 131 837 955

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika
Fakultas MIPA Universitas Brawijaya

Dr. Agus Suryanto, MSc
NIP. 132 126 049

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



LEMBAR PERNYATAAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Siti Nur Atikah
NIM : 0310940053
Jurusan : Matematika
Penulis skripsi berjudul : Analisis Kestabilan Model
Matematika Penyakit *Chronic*
Myelogenous Leukemia dengan Delay

Dengan ini menyatakan bahwa :

1. Isi skripsi yang saya buat adalah benar - benar karya sendiri dan tidak menjiplak karya orang lain, selain nama – nama yang termaktub dalam isi dan tertulis pada daftar pustaka dalam skripsi ini.
2. Apabila di kemudian hari ternyata skripsi yang saya tulis terbukti hasil jiplakan, maka saya bersedia menanggung segala resiko yang akan saya terima.

Demikian pernyataan ini dibuat dengan segala kesadaran.

Malang, 03 Desember 2008
Yang menyatakan,

(Siti Nur Atikah)
NIM. 0310940053

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PENYAKIT *CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA* DENGAN *DELAY*

ABSTRAK

Pada skripsi ini dibahas konstruksi model kompartemen stem sel untuk penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia*. Model yang diperoleh berupa sistem persamaan diferensial non-linier dengan dua persamaan, yang menggambarkan perkembangan populasi stem sel dan populasi sel darah putih. Dua parameter *delay* pada model menggambarkan waktu yang dibutuhkan untuk pembelahan sel darah pada fase proliferasi dan waktu yang dibutuhkan dalam proses diferensiasi sel darah putih. Analisis kestabilan pada titik kesetimbangan model dilakukan dengan menganalisis persamaan karakteristik yang diperoleh dari matriks Jacobi sistem yang dilinierkan. Nilai eigen persamaan karakteristik tersebut bergantung pada parameter *delay*. Dalam skripsi ini dipandang empat kemungkinan pasangan nilai parameter *delay* sebagai hasil kombinasi antara parameter yang bernilai nol dan bernilai positif. Pada umumnya titik kesetimbangan model bersifat stabil asimtotik untuk nilai parameter *delay* tertentu. Bifurkasi Hopf dapat terjadi jika parameter *delay* pada proses diferensiasi sel darah putih mempunyai nilai yang sama dengan nilai kritisnya. Di samping itu dibahas pula modifikasi terhadap model jika pada pasien *Chronic Myelogenous Leukemia* dilakukan kemoterapi.

Kata kunci : *Chronic Myelogenous Leukemia*, *delay*, kestabilan, Bifurkasi Hopf, kemoterapi.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



STABILITY ANALYSIS ON MATHEMATICAL MODEL OF CHRONIC MYELOGENOUS LEUKEMIA WITH DELAY

ABSTRACT

This paper discusses about construction of stem cell compartment model for Chronic Myelogenous Leukemia. The model is a non-linear differential equations system with two equations, describing the maturation of stem cells and white blood cells population. Two delays in model describe the cell cycle duration of the stem cell population and the time required to produce white blood cells. The stability analysis on equilibrium points of model is done by analyzing the characteristic equation of Jacoby matrix resulted from linearization. Eigen values of characteristic equation depend on delay parameters. Combination of zero and positive delays creates four cases of delay pairs. Generally, equilibrium point of the model is asymptotic stable for certain value of delay. Hopf bifurcation occurs when delay of white blood cells differentiation process is equal to its critical value. Moreover, the paper also discusses modification on the model when chemotherapy is performed to patient of Chronic Myelogenous Leukemia.

Key words: Chronic Myelogenous Leukemia, delay, stability, Hopf Bifurcation, chemotherapy.

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



KATA PENGANTAR

Alhamdulillah, segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT karena hanya dengan rahmat dan kasih sayang-Nya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW beserta keluarga, sahabat, tabi'in, tabi'at dan umat yang selalu istiqomah di jalan Allah SWT.

Skripsi yang berjudul **“Analisis Kestabilan Model Matematika Penyakit Chronic Myelogenous Leukemia dengan Delay”** disusun sebagai salah satu syarat mendapatkan gelar Sarjana Sains dalam bidang Matematika di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Brawijaya. Skripsi ini dapat terselesaikan dengan baik atas dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih sebesar-besarnya kepada :

1. Dr. Wuryansari M.K., MSi selaku dosen pembimbing I dan Dra. Trisilowati, MSc selaku dosen pembimbing II, atas segala ilmu, perhatian, nasehat, kesabaran, bantuan dan bimbingannya selama penulisan skripsi ini.
2. Dr. Agus Suryanto, MSc dan Dr. Wuryansari M.K., MSi selaku Ketua Jurusan Matematika dan Ketua Program Studi Matematika yang telah memberikan sarana dan fasilitas.
3. DR. Marjono, M.Phil. selaku dosen penasihat akademik atas nasehat dan saran selama penulis menempuh studi.
4. Drs. Marsudi, MS., Isnani Darti, S.Si., M.Si, dan Drs. M. Muslikh, MSi selaku dosen penguji yang telah banyak memberi masukan, saran dan kritik untuk kesempurnaan skripsi ini.
5. Segenap dosen Jurusan Matematika atas segala ilmu yang telah diberikan dan staf Tata Usaha Jurusan Matematika atas segala bantuannya selama penulis menempuh studi.
6. Bapak dan Ibu tercinta serta adik-adikku, atas segala cinta kasih yang selalu berlimpah untukku.
7. Sahabat-sahabatku: Linda, Lisa, Ernik, Ratih, Nung, Endah, Wika-Ong, dan semua penghuni 277A, terimakasih atas do'a dan semangat yang selalu kalian berikan.
8. Semua teman-teman Matematika dan teman-teman seperjuangan atas dukungan, do'a dan semangatnya.

9. Semua pihak yang telah membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan yang perlu disempurnakan. Oleh karena itu penulis mengharapkan kritik dan saran yang membangun dalam upaya peningkatan kualitas skripsi ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis khususnya dan semua pihak pada umumnya.

Malang, 03 Desember 2008

Penulis

UNIVERSITAS BRAWIJAYA



DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iv
ABSTRAK	vi
ABSTRACT	viii
KATA PENGANTAR	x
DAFTAR ISI	xii
 BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	2
1.3. Tujuan	2
1.4. Batasan Masalah.....	2
 BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
2.1. Dasar-dasar Biologi.....	3
2.2. Persamaan Diferensial.....	4
2.3. Sistem Persamaan Diferensial	5
2.4. Sistem Otonomus	5
2.5. Titik Keseimbangan Sistem Otonomus.....	6
2.6. Kestabilan Sistem Otonomus	6
 BAB III PEMBAHASAN	15
3.1. Model Kompartemen Stem Sel	15
3.2. Titik Keseimbangan Model Kompartemen Stem Sel.....	18
3.3. Linierisasi dan Persamaan Karakteristik	19
3.4. Kestabilan Titik Keseimbangan	23
3.5. Efek Kemoterapi pada Model Kompartemen.....	35
 BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN	37
4.1. Kesimpulan.....	37
4.2. Saran.....	38
 DAFTAR PUSTAKA	39
LAMPIRAN	41



BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Banyak fenomena alam yang belum dapat dipahami manusia dengan baik di bidang kedokteran, seperti perkembangan sel kanker dalam tubuh, penyebaran virus dan lain sebagainya. Oleh karena itu, model matematika dikembangkan untuk menganalisis fenomena-fenomena tersebut, salah satunya adalah penyakit kanker darah putih yang sering disebut dengan leukemia. Penyakit leukemia dapat disebabkan oleh radiasi, bahan-bahan kimia, virus, maupun karena adanya faktor genetik.

Dalam skripsi ini khusus dibahas tentang *Chronic Myelogenous Leukemia*, yaitu salah satu jenis kanker darah yang ditandai oleh adanya akumulasi sel-sel darah abnormal yang berlebihan dan tidak terkontrol. *Chronic Myelogenous Leukemia* muncul dalam kompartemen stem sel, yang merupakan bagian awal pembentukan sel darah. Pada konstruksi model, diperlihatkan secara matematis adanya perbedaan waktu yang dibutuhkan oleh darah untuk melakukan sirkulasi, antara manusia normal dan pasien *Chronic Myelogenous Leukemia*. Perbedaan waktu tersebut terjadi karena adanya jeda (*delay*) pada fase proliferasi dan pada proses diferensiasi darah, yang merupakan akibat dari semakin bertambahnya sel-sel leukemia dari penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* dari waktu ke waktu. Karena terdapat *delay*, maka analisis perilaku penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* menjadi semakin kompleks dengan adanya beberapa kasus yang terjadi.

Pengobatan pasien *Chronic Myelogenous Leukemia* dapat dilakukan dengan kemoterapi, terapi radiasi, *splenectomy* dan transplantasi sumsum tulang belakang. Pengobatan dengan kemoterapi dilakukan dengan memberikan obat yang dapat membantu membunuh sel-sel abnormal dalam darah, tetapi meminimalkan terbunuhnya sel-sel darah yang normal. Secara matematis, kemoterapi dapat mempengaruhi periode panjang sirkulasi darah yang diakibatkan oleh penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia*, sehingga dapat membantu pasien untuk bertahan hidup.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan yang dibahas dalam skripsi ini adalah sebagai berikut.

1. Bagaimana konstruksi model kompartemen stem sel pada sirkulasi sel darah.
2. Bagaimana sifat kestabilan titik kesetimbangan model kompartemen stem sel.
3. Bagaimana modifikasi model persamaan kompartemen penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* setelah pasien menjalani kemoterapi.

1.3. Tujuan

Tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk:

1. memahami konstruksi model kompartemen stem sel pada sirkulasi sel darah,
2. menganalisis kestabilan titik kesetimbangan model kompartemen stem sel,
3. memahami modifikasi model persamaan kompartemen penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* setelah pasien menjalani kemoterapi.

1.4. Batasan Masalah

Pada penulisan skripsi ini, pembahasan diasumsikan memenuhi batasan-batasan berikut.

1. Pembahasan dibatasi hanya pada populasi sel darah putih (granulosit/leukosit).
2. Sistem tubuh pasien *Chronic Myelogenous Leukemia* tidak menolak masuknya obat melalui kemoterapi.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Dasar-dasar biologi

Chronic Myelogenous Leukemia (CML) adalah penyakit sel bakal klonal yang ditandai oleh peningkatan yang mencolok pada jumlah leukosit dan adanya kromosom philadelphia (Ph). Perjalanan CML umumnya kronik dengan lama penyakit bervariasi dan diikuti oleh transformasi blastik. Sebagian besar pasien didiagnosis dalam fase kronik saat ditemukan peningkatan jumlah sel darah putih disertai splenomegali. Pada saat diagnosis, jumlah sel darah putih dapat melebihi $200.000/\text{mm}^3$ (Asdie, 2000).

Secara klinis perjalanan *Chronic Myelogenous Leukemia* dibagi dalam 3 fase yaitu: (1) fase kronis, (2) fase akselerasi, (3) fase krisis blas. Pada fase kronis, CML ditemukan secara kebetulan karena sering tidak menimbulkan keluhan. Pada fase kronis keluhan yang dialami adalah anemia ringan dan leukositosis lebih dari $100.000/\text{mm}^3$. Pada fase akselerasi dijumpai keluhan berupa penurunan berat badan, demam, leukositosis lebih berat, anemia dan trombositopeni progresif, pendarahan, dan resisten terhadap pengobatan yang diberikan. Fase krisis blas ditandai dengan gejala dan keluhan berupa pucat, lemah, lesu, cepat lelah akibat anemia, nafsu makan menurun, berat badan turun dan berkeringat pada malam hari. Kecepatan perkembangan leukemia kronik bervariasi sekali antara satu kasus dengan kasus yang lain, tetapi dalam hal ini dipandang pada kasus secara umum yang sering terjadi. Kasus *Chronic Myelogenous Leukemia* mulai muncul sekitar 22 bulan setelah jumlah leukosit yang berlebihan ditemukan, sehingga perawatan harus segera dilakukan meskipun belum ada keluhan. Pada kasus yang lain, keluhan baru dirasakan oleh pasien setelah 2,5 tahun (Wintrobe, 1964).

Dalam kasus penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia*, jumlah leukosit dapat bervariasi secara periodik antara 30.10^9 dan 250.10^9 sel/liter darah. Jumlah tersebut sangat berlebih bila dibandingkan dengan kondisi normal, yaitu 6.10^9 sel/liter darah. Waktu yang dibutuhkan untuk menjadi matang pun sangat panjang, yaitu antara 40 sampai 80 hari. Hal ini sangat jauh berbeda bila dibandingkan dengan jangka waktu hidup dalam keadaan normal yang hanya membutuhkan waktu sekitar 7 hari. Osilasi juga dapat

terjadi dalam sirkulasi trombosit dan eritrosit, tetapi periodenya hampir sama dengan periode leukosit. Hipotesis yang menyatakan bahwa osilasi dimulai dari kompartemen stem sel, dihubungkan dengan fakta bahwa osilasi terjadi dalam proses diferensiasi sel darah (Coljin dan Mackey, 2005).

Perawatan pasien *Chronic Myelogenous Leukemia* yang terdeteksi awal relatif mudah dan tidak mempunyai efek yang berbahaya jika dibandingkan dengan perawatan pasien penyakit kanker tipe yang lain. Metode pengobatan penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* antara lain dengan kemoterapi, terapi radiasi, *splenectomy* dan transplantasi sumsum tulang belakang. Kemoterapi dilakukan dengan memberikan obat secara berkala yang bertujuan untuk membunuh sel-sel darah yang abnormal. Sedangkan jika pasien terlambat terdeteksi, yaitu sudah berada pada fase krisis blas, maka *splenectomy* atau pembedahan limpa merupakan alternatif terakhir yang dapat dilakukan untuk mencegah sel-sel darah abnormal semakin tidak terkendali. Pasien *Chronic Myelogenous Leukemia* yang masih mempunyai kemungkinan untuk mendapatkan donor sel sumsum tulang belakang dapat diobati dengan melakukan transplantasi sumsum tulang belakang (Ludman, 1990).

Sebagai salah satu alternatif pengobatan, kemoterapi bukan hanya membunuh sel-sel darah abnormal dalam fase proliferasi, namun berpotensi pula membunuh sel-sel normal yang sedang berproliferasi dalam sumsum tulang belakang. Ketika kemoterapi dilakukan, jumlah sel-sel yang mati karena apoptosis akan semakin besar sebagai akibat dari pemberian obat secara rutin (Andersen dan Mackey, 2001).

2.2. Persamaan Diferensial

Definisi 2.1 :

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat satu atau lebih turunan dari suatu fungsi yang tidak diketahui (Ledder, 2005).

Definisi 2.2 :

Persamaan diferensial biasa adalah suatu persamaan diferensial yang memuat turunan biasa terhadap satu variabel bebasnya (Ledder, 2005).

Persamaan diferensial biasa linier ordo n , dalam variabel bebas x dan variabel tak bebas y adalah persamaan yang dapat dinyatakan dalam bentuk

$$a_0(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_1(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_{n-1}(x) \frac{dy}{dx} + a_n(x) y = f(x) \quad (2.1)$$

dengan $a_0(x) \neq 0$. Jika $f(x) = 0$, maka persamaan (2.1) disebut sebagai persamaan diferensial linier homogen (Boyce dan DiPrima, 1992).

Definisi 2.3 :

Persamaan diferensial biasa non linier adalah persamaan diferensial biasa yang variabel tak bebas atau turunannya berderajat lebih dari satu, atau memuat perkalian antara variabel tak bebas dan turunannya (Boyce dan DiPrima, 1992).

2.3. Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial berdimensi n adalah suatu sistem yang memuat n buah persamaan diferensial dengan n buah fungsi yang tidak diketahui, di mana n merupakan bilangan bulat positif dengan $n \geq 2$ (Edward dan Penney, 2001).

2.4. Sistem Otonomus

Sistem otonomus mempunyai bentuk :

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \dot{y} &= \frac{dy}{dt} = g(x, y) \end{aligned} \quad (2.2)$$

di mana turunan $\dot{x} = \frac{dx}{dt}$ dan $\dot{y} = \frac{dy}{dt}$ hanya bergantung pada (x, y) dan tidak bergantung secara eksplisit pada variabel t (Boyce dan DiPrima, 1992).

2.5. Titik Keseimbangan Sistem Otonomus

Definisi 2.4 :

Titik kritis sistem (2.2) adalah titik (x^*, y^*) , sedemikian sehingga $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. Titik kritis (x^*, y^*) merupakan solusi sistem (2.2) yang bernilai konstan, karena $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ pada titik (x^*, y^*) . Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut sebagai keadaan setimbang, dan titik yang memenuhinya disebut titik keseimbangan (Edward dan Penney, 2001).

2.6. Kestabilan Sistem Otonomus

Definisi 2.5 :

Titik keseimbangan (x^*, y^*) disebut stabil jika $\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0$ sedemikian sehingga

$$\|(x(0), y(0)) - (x^*, y^*)\| < \delta \Rightarrow \|(x(t), y(t)) - (x^*, y^*)\| < \varepsilon$$

untuk $t \geq 0$ (Robinson, 2004).

Definisi 2.6 :

Suatu titik keseimbangan (x^*, y^*) disebut stabil asimtotik jika titik tersebut stabil dan terdapat sebuah δ_0 , dengan $0 < \delta_0 < \delta$, sedemikian sehingga jika solusi $x = x(t)$ dan $y = y(t)$ memenuhi

$$\|(x(t), y(t)) - (x^*, y^*)\| < \delta_0$$

maka

$$\lim_{t \rightarrow \infty} (x(t), y(t)) = (x^*, y^*).$$

Dengan demikian, suatu titik kesetimbangan (x^*, y^*) yang tidak memenuhi Definisi 2.5 atau Definisi 2.6 disebut tidak stabil (Boyce dan DiPrima, 1992).

2.6.1. Kestabilan Sistem Otonomus Linier

Perhatikan sistem otonomus linier berikut ini.

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= ax + by \\ \frac{dy}{dt} &= cx + dy \end{aligned} \quad (2.3)$$

Persamaan (2.3) dapat ditulis dalam bentuk matriks, yaitu

$$\begin{bmatrix} \frac{dx}{dt} \\ \frac{dy}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix} \quad (2.4)$$

atau

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = B\vec{x}, \quad (2.5)$$

dengan

$$B = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} \text{ dan } \vec{x} = \begin{bmatrix} x \\ y \end{bmatrix}.$$

Di sini a, b, c, d adalah konstanta real dan $\det B \neq 0$. Karena $\det B \neq 0$, maka B mempunyai invers. Dengan demikian titik $(0, 0)$ merupakan satu-satunya titik kesetimbangan sistem (2.3). Misalkan solusi sistem (2.3) adalah

$$\vec{x} = \vec{\zeta} e^{\lambda t}, \quad (2.6)$$

dimana

$$\vec{\zeta} = \begin{bmatrix} \zeta_1 \\ \zeta_2 \end{bmatrix},$$

dengan λ konstanta skalar. Dengan mensubstitusikan (2.6) ke sistem (2.5), diperoleh

$$\lambda \vec{\zeta} e^{\lambda t} = B \vec{\zeta} e^{\lambda t}. \quad (2.7)$$

Jika persamaan (2.7) dibagi dengan $e^{\lambda t}$, maka persamaan tersebut menjadi $\lambda \vec{\zeta} = B \vec{\zeta}$, atau

$$(B - \lambda I) \vec{\zeta} = 0. \quad (2.8)$$

Persamaan (2.8) dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{bmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \zeta_1 \\ \zeta_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}, \quad (2.9)$$

yang mempunyai penyelesaian non trivial jika

$$\begin{vmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

yaitu

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0. \quad (2.10)$$

Persamaan (2.10) dikenal sebagai persamaan karakteristik dan akar-akar persamaannya disebut nilai eigen.

Teorema 2.1

1. Titik kesetimbangan sistem linier (2.3) stabil, jika semua nilai eigen pada persamaan karakteristik adalah real dan negatif, atau mempunyai bagian real non-positif.
2. Titik kesetimbangan sistem (2.3) stabil asimtotik, jika semua nilai eigen pada persamaan karakteristik adalah real dan negatif, atau mempunyai bagian real negatif.
3. Titik kesetimbangan sistem (2.3) tidak stabil, jika terdapat paling sedikit satu nilai eigen pada persamaan karakteristik yang bernilai real dan positif, atau jika akar kompleksnya mempunyai bagian real yang positif.

(Edward dan Penney, 2001).

2.6.2. Kestabilan Sistem Otonomus Non Linier

Perhatikan sistem otonomus non linier berikut.

$$\begin{aligned}\dot{x} &= \frac{dx}{dt} = f(x, y) \\ \dot{y} &= \frac{dy}{dt} = g(x, y)\end{aligned}\quad (2.11)$$

Jika fungsi f dan g mempunyai turunan parsial yang kontinu di titik (x^*, y^*) , maka deret Taylor fungsi f dan g di sekitar (x^*, y^*) adalah

$$\begin{aligned}f(x, y) &= f(x^*, y^*) + \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x}(x - x^*) \\ &\quad + \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y}(y - y^*) + \eta_1(x, y)\end{aligned}\quad (2.12)$$

dan

$$\begin{aligned}g(x, y) &= g(x^*, y^*) + \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x}(x - x^*) \\ &\quad + \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y}(y - y^*) + \eta_2(x, y),\end{aligned}\quad (2.13)$$

dengan $\eta_1(x, y)$ dan $\eta_2(x, y)$ merupakan suku sisa. Untuk hampiran orde satu atau linier di atas, suku sisa tersebut memenuhi

$$\lim_{(x,y) \rightarrow (x^*, y^*)} \frac{\eta_1(x, y)}{\|\vec{w}\|} = 0 \text{ dan } \lim_{(x,y) \rightarrow (x^*, y^*)} \frac{\eta_2(x, y)}{\|\vec{w}\|} = 0 \quad (2.14)$$

dengan $\vec{w} = (x - x^*, y - y^*)$.

Dengan menggunakan $\frac{dx}{dt} = \frac{d(x-x^*)}{dt}$ dan $\frac{dy}{dt} = \frac{d(y-y^*)}{dt}$, maka sistem (2.11) dapat ditulis dalam bentuk matriks, yaitu

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x-x^* \\ y-y^* \end{pmatrix} = \begin{bmatrix} f(x^*, y^*) \\ g(x^*, y^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y} \\ \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x-x^* \\ y-y^* \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(x, y) \\ \eta_2(x, y) \end{bmatrix}. \quad (2.15)$$

Matriks

$$DF(x^*, y^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y} \\ \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (2.16)$$

disebut matriks Jacobi atau *derivative matrix*.

Jika dimisalkan $u = x - x^*$ dan $v = y - y^*$, sehingga $\vec{w} = (u, v)$ dan mengingat bahwa $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$, maka persamaan (2.15) dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial f(x^*, y^*)}{\partial y} \\ \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial x} & \frac{\partial g(x^*, y^*)}{\partial y} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1 \\ \eta_2 \end{bmatrix} \quad (2.17)$$

atau

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = DF \vec{w} + \vec{\eta}.$$

Untuk (x, y) yang cukup dekat dengan (x^*, y^*) , (u, v) bernilai kecil. Berdasarkan persamaan (2.14), maka diperoleh $\|\vec{\eta}\| \leq \|\vec{w}\|$. Oleh karena itu, $\vec{\eta}$ dapat diabaikan dan sistem non linier (2.11) dapat dihampiri oleh sistem linier

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = DF\vec{w}. \quad (2.18)$$

Untuk $x = x^*$ dan $y = y^*$, diperoleh $(u^*, v^*) = (0, 0)$, sehingga sistem linier (2.18) memiliki titik kesetimbangan $(u^*, v^*) = (0, 0)$.

Teorema 2.2

1. Titik kesetimbangan sistem otonomus non linier (2.11) stabil asimtotik, jika titik kesetimbangan sistem yang dilinierkan adalah stabil asimtotik.
2. Titik kesetimbangan sistem otonomus non linier (2.11) tidak stabil, jika titik keseimbangan sistem yang dilinierkan tidak stabil.
3. Jika suatu nilai eigen matriks $DF(x^*, y^*)$ bernilai nol dan nilai eigen lainnya mempunyai bagian real negatif, maka titik kesetimbangannya stabil, namun bukan stabil asimtotik. (Robinson, 2004).

2.6.3. Kriteria Routh-Hurwitz

Bila suatu sistem linier mempunyai persamaan karakteristik berbentuk

$$\lambda^m + a_1\lambda^{m-1} + \dots + a_m = 0, \quad (2.19)$$

maka kestabilan titik kesetimbangannya dapat ditentukan dengan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz tanpa harus menentukan nilai eigennya. Kriteria Routh-Hurwitz diberikan dalam definisi berikut.

Definisi 2.7 :

Dengan menggunakan koefisien-koefisien persamaan karakteristik (2.19), dibangun m matriks sebagai berikut.

$$H_1 = [a_1]$$

$$H_2 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{bmatrix}$$

$$H_3 = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 \\ a_5 & a_4 & a_3 \end{bmatrix}, \dots,$$

$$H_j = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & 1 & \dots & 0 \\ a_5 & a_4 & a_3 & a_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{2j-1} & a_{2j-2} & a_{2j-3} & a_{2j-4} & \dots & a_j \end{bmatrix}, \dots,$$

$$H_m = \begin{bmatrix} a_1 & 1 & 0 & \dots & 0 \\ a_3 & a_2 & a_1 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_m \end{bmatrix}$$

Titik kesetimbangan stabil asimtotik, jika dan hanya jika determinan dari matriks Routh-Hurwitz positif, yaitu

$$\det H_j > 0 \text{ untuk } j = 1, 2, 3, \dots, m.$$

Dengan perkataan lain, semua nilai eigen persamaan karakteristik (2.19) bernilai real dan negatif, jika dan hanya jika $|H_j| > 0$ untuk $j = 1, 2, 3, \dots, m$ (Brauer dan Chavez, 2001).

2.6.4. Bifurkasi Hopf

Bifurkasi Hopf adalah berubahnya jenis kestabilan suatu titik kesetimbangan suatu persamaan diferensial, yang terjadi karena munculnya sepasang nilai eigen yang bernilai imajiner. Syarat-syarat terjadinya bifurkasi Hopf diberikan dalam teorema berikut.

Teorema 2.3

Pandang suatu sistem otonomus yang berbentuk

$$\dot{\vec{x}} = F_{\mu}(\vec{x}),$$

dan bergantung pada parameter μ . Misalkan terdapat titik kesetimbangan $\vec{x}_{\mu}$ dengan nilai eigen $\lambda_{\mu} = \alpha_{\mu} \pm i\beta_{\mu}$. Bila terdapat

μ_0 , sehingga $\alpha_{\mu_0} = 0$ dan $\beta_{\mu_0} \neq 0$, serta $\left. \frac{d(\alpha_{\mu})}{d\mu} \right|_{\mu=\mu_0} > 0$, maka

jenis kestabilan dari titik kesetimbangan $\vec{x}_{\mu}$ akan berubah bila μ berubah di sekitar μ_0 (Robinson, 2004).





BAB III

PEMBAHASAN

3.1. Model Kompartemen Stem Sel

Penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* muncul dari salah satu bagian stem sel dalam sumsum tulang, terbagi dalam fase proliferasi dan nonproliferasi (fase istirahat). Fase proliferasi terjadi dalam sirkulasi sel darah, di mana terjadi adanya pertumbuhan sel darah dan persiapan untuk membelah, yang dipacu adanya DNA sintesis dengan durasi waktu tertentu. Menurut Adimy, dkk. (2006), selama masa proliferasi, sel darah dapat berkurang karena adanya apoptosis, sebuah proses yang bertujuan membunuh sel-sel yang tidak berguna.

Setelah membelah, dua sel masuk ke dalam fase istirahat, di mana mereka dapat tetap bertahan di dalamnya, atau juga dapat keluar dari fase itu. Ketika sel-sel darah itu keluar dari fase istirahat, ada dua kemungkinan yang terjadi.

Kemungkinan pertama, sel-sel darah kembali ke fase proliferasi dengan rata-rata kecepatan perpindahan β . Kecepatan ini bergantung pada jumlah populasi stem sel pada fase istirahat $N(t)$. Menurut penelitian laboratorium (Mackey, 1978), β merupakan fungsi yang diberikan oleh

$$\beta(N) = \frac{\beta_0 \theta_1^n}{\theta_1^n + N^n}. \quad (3.2)$$

Fungsi β merupakan fungsi monoton turun positif dari N dan

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \beta(N) = 0. \quad (3.1)$$

Sedangkan parameter β_0 merupakan jumlah awal yang maksimal dari sel yang berpindah dari fase istirahat menuju fase proliferasi, θ_1 adalah populasi stem sel pada waktu sel masuk fase proliferasi, sedangkan n adalah parameter sensitivitas dari pembelahan mitotik yang masuk kembali ke dalam fase proliferasi, di mana $n > 0$.

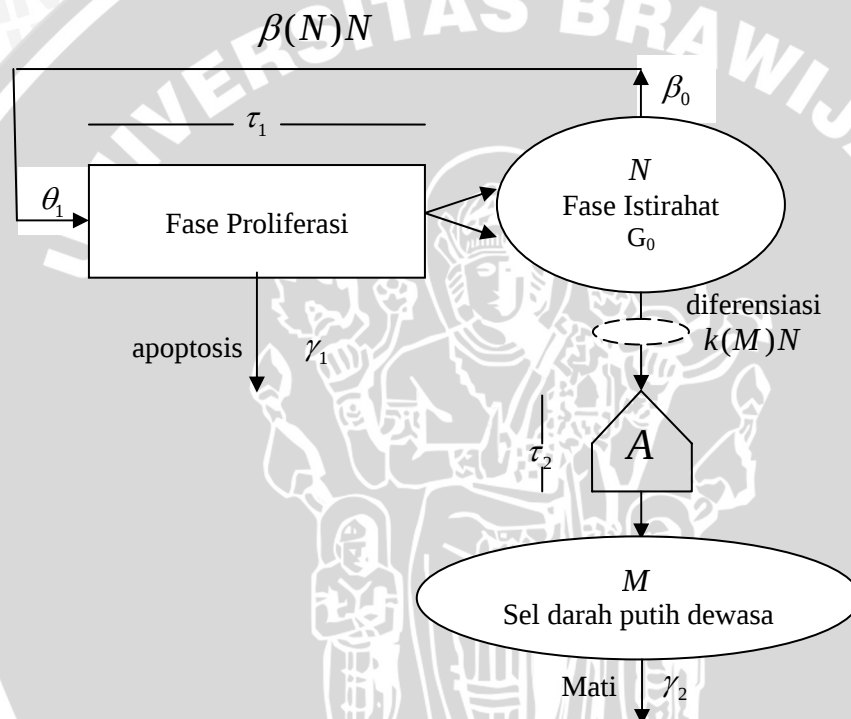
Kemungkinan ke dua, sel-sel darah mengalami proses diferensiasi menjadi sel darah putih setelah keluar dari fase istirahat dengan kecepatan yang bergantung pada k . Fungsi k merupakan

fungsi monoton turun positif (mirip dengan fungsi β) yang bergantung pada populasi sel darah putih M , yang dapat ditulis sebagai

$$k(M) = k_0 \left(\frac{\theta_2^m}{\theta_2^m + M^m} \right). \quad (3.3)$$

Selain itu, kecepatan diferensiasi juga bergantung pada kerapatan populasi stem sel pada fase istirahat $N(t)$. Ketika sel-sel darah terdiferensiasi, jumlah sel bergantung pada konstanta pembelahan sel A . Setelah waktu τ_2 , sel yang terdiferensiasi menjadi sel-sel darah matang (dewasa) dengan populasi $M(t)$ dan kemudian mengalami kematian.

Dinamika sirkulasi sel darah dengan kompartemen stem sel dapat disajikan dengan Gambar 3.1 berikut,



Gambar 3.1 Diagram kompartemen stem sel

dengan

$N(t)$ = kerapatan jumlah sel darah dalam fase istirahat pada waktu t ,

$M(t)$ = kerapatan jumlah sel darah putih pada waktu t ,

β = laju perpindahan sel dari fase istirahat menuju fase proliferasi per satuan waktu,

k = laju perpindahan sel dari fase istirahat menuju proses diferensiasi per satuan waktu,

τ_1 = waktu yang dibutuhkan dalam pembelahan sel darah pada fase proliferasi per satuan waktu,

τ_2 = waktu yang dibutuhkan dalam proses diferensiasi sel darah per satuan waktu,

γ_1 = laju kematian karena apoptosis per satuan waktu,

γ_2 = laju kematian setelah sel darah matang per satuan waktu,

A = konstanta pembelahan sel dalam proses diferensiasi.

Dengan diagram kompartemen stem sel, dapat dikonstruksi model persamaan sebagai berikut

$$\frac{dN}{dt} = -\beta(N)N - k(M)N + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(N_{\tau_1})N_{\tau_1}, \quad (3.4)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma_2M + Ak(M_{\tau_2})N_{\tau_2}, \quad (3.5)$$

dimana $N_{\tau_1} = N(t - \tau_1)$ dan $M_{\tau_2} = M(t - \tau_2)$.

Mekanisme sirkulasi sel darah putih pada manusia normal dengan pasien *Chronic Myelogenous Leukemia* sebenarnya sama, yang membedakan hanya parameternya saja, sehingga model kompartemen dari *Chronic Myelogenous Leukemia* sama dengan model kompartemen stem sel. Pada pasien *Chronic Myelogenous Leukemia*, rata-rata laju apoptosis sel-sel leukemia jauh lebih kecil daripada laju apoptosis sel-sel normal dan waktu yang digunakan dalam fase non proliferasi di sumsum tulang relatif lebih panjang daripada sel normal.

3.2. Titik Keseimbangan Model Kompartemen Stem Sel

Model kompartemen stem sel mempunyai titik keseimbangan yang dapat diperoleh dengan cara membuat ruas kanan dari persamaan (3.4) dan (3.5) menjadi nol, sehingga didapatkan

$$\frac{dN}{dt} = -\beta(N)N - k(M)N + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(N_{\tau_1})N_{\tau_1} = 0 \quad (3.6)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma_2 M + Ak(M_{\tau_2})N_{\tau_2} = 0. \quad (3.7)$$

Untuk mencapai keadaan setimbang (N^*, M^*) , maka waktu yang digunakan mengacu pada jumlah yang tidak berhingga, sehingga keberadaan τ_1 dan τ_2 dapat diabaikan. Oleh karena itu, dari persamaan (3.6) dan (3.7) didapatkan solusi titik keseimbangan (N^*, M^*) yang memenuhi persamaan

$$-\beta(N^*)N^* - k(M^*)N^* + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(N^*)N^* = 0 \quad (3.8)$$

dan

$$-\gamma_2 M^* + Ak(M^*)N^* = 0. \quad (3.9)$$

Didapatkan bahwa titik $(0, 0)$ merupakan titik keseimbangan trivial sistem persamaan di atas. Sedangkan untuk mendapatkan titik keseimbangan non-trivial, yaitu titik (N^*, M^*) , di mana $N^* > 0$ dan $M^* > 0$, dilakukan penyederhanaan persamaan (3.8), sehingga diperoleh persamaan

$$-\beta(N^*) - k(M^*) + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(N^*) = 0 \quad (3.10)$$

atau

$$\beta(N^*) = \frac{k(M^*)}{2e^{-\gamma_1\tau_1} - 1}.$$

Dari persamaan (3.1) diperoleh

$$\beta_0\left(\frac{\theta_1^n}{\theta_1^n + N^{*n}}\right) = \frac{k(M^*)}{2e^{-\gamma_1\tau_1} - 1},$$

sehingga didapatkan N^* , yaitu

$$N^* = \theta_1 \sqrt[n]{\frac{\beta_0 (2e^{-\gamma_1 \tau_1} - 1)}{k(M^*)}} - 1. \quad (3.11)$$

Dari persamaan (3.9) didapatkan persamaan baru, yaitu

$$k(M^*) = \frac{\gamma_2 M^*}{AN^*}.$$

Berdasarkan persamaan (3.3), maka persamaan di atas dapat ditulis menjadi

$$k_0 \left(\frac{\theta_2^m}{\theta_2^m + M^{*m}} \right) = \frac{\gamma_2 M^*}{AN^*}, \quad (3.12)$$

sehingga diperoleh M^* , yaitu

$$M^* = \theta_2 \sqrt[m]{\frac{k_0 AN^*}{\gamma_2 M^*}} - 1.$$

Jadi titik kesetimbangan non-trivial dari sistem persamaan model kompartemen stem sel yaitu

$$(N^*, M^*) = \left(\theta_1 \sqrt[n]{\frac{\beta_0 (2e^{-\gamma_1 \tau_1} - 1)}{k(M^*)}} - 1, \theta_2 \sqrt[m]{\frac{k_0 AN^*}{\gamma_2 M^*}} - 1 \right). \quad (3.13)$$

3.3. Linierisasi dan Persamaan Karakteristik

Pada bagian sebelumnya, didapatkan titik kesetimbangan trivial $(0,0)$ dan titik kesetimbangan non-trivial (N^*, M^*) . Tetapi di sini hanya dibahas titik kesetimbangan non-trivial, karena titik kesetimbangan trivial $(0,0)$ menunjukkan bahwa adanya kepunahan populasi sel darah dalam tubuh. Pembahasan titik kesetimbangan non-trivial (N^*, M^*) dilakukan dengan menganalisis kestabilan melalui linierisasi titik kesetimbangan (N^*, M^*) , sehingga didapatkan persamaan karakteristiknya.

Didefinisikan fungsi untuk masing-masing persamaan dari sistem persamaan model kompartemen sel darah, yaitu

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= -\beta(N)N - k(M)N + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(N_{\tau_1})N_{\tau_1} \\ &\equiv F(N, M)\end{aligned}\quad (3.14)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma_2 M + Ak(M_{\tau_2})N_{\tau_2} \equiv G(N, M). \quad (3.15)$$

Didefinisikan

$$u = N(t) - N^* ; v = M(t) - M^* ;$$

$$u_{\tau_i} = N(t - \tau_i) - N^* \text{ dan } v_{\tau_i} = M(t - \tau_i) - M^*, \text{ untuk } i = 1, 2$$

di mana u, v adalah deviasi nilai titik kesetimbangan. Oleh karena itu, persamaan (3.14) dan (3.15) dapat ditulis kembali menjadi

$$\frac{d(N(t) - N^*)}{dt} = F(N(t) - N^*, M(t) - M^*) \quad (3.16)$$

$$\frac{d(M(t) - M^*)}{dt} = G(N(t) - N^*, M(t) - M^*). \quad (3.17)$$

Dengan definisi titik kesetimbangan $F(N^*, M^*) = G(N^*, M^*) = 0$, maka persamaan (3.14) dan (3.15) dapat ditulis dalam sistem terlinierisasi sebagai

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= F_N(N^*, M^*)u + F_M(N^*, M^*)v \\ &= \left[-\beta'(N^*)N^* - \beta(N^*) - k(M^*) \right]u - \left[k'(M^*)N^* \right]v \\ &\quad + \left[2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta'(N^*)N^* + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(N^*) \right]u_{\tau_1}\end{aligned}\quad (3.18)$$

dan

$$\begin{aligned}\frac{dv}{dt} &= G_N(N^*, M^*)u + G_M(N^*, M^*)v \\ &= Ak(M^*)u_{\tau_2} - \gamma_2 v + Ak'(M^*)N^*v_{\tau_2}.\end{aligned}\quad (3.19)$$

Sistem terlinierisasi (3.18) dan (3.19) dapat ditulis kembali sebagai

$$\frac{du}{dt} = -(\beta^* + k^*)u + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta^*u_{\tau_1} - \bar{k}^*v \quad (3.20)$$

$$\frac{dv}{dt} = Ak^*u_{\tau_2} - \gamma_2v + A\bar{k}^*v_{\tau_2} \quad (3.21)$$

di mana

$$\beta^* = \beta'(N^*)N^* + \beta(N^*), \quad k^* = k(M^*), \quad \text{dan} \quad \bar{k}^* = k'(M^*)N^*.$$

Untuk mendapatkan persamaan karakteristik, persamaan (3.20) dan (3.21) ditulis dalam bentuk matriks

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -(\beta^* + k^*) & -\bar{k}^* \\ 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta^* & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_{\tau_1} \\ v_{\tau_1} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ Ak^* & A\bar{k}^* \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u_{\tau_2} \\ v_{\tau_2} \end{bmatrix}. \quad (3.22)$$

Misalkan $S_0 = \begin{bmatrix} -(\beta^* + k^*) & -\bar{k}^* \\ 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix}$, $S_1 = \begin{bmatrix} 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta^* & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix}$ dan $S_2 = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ Ak^* & A\bar{k}^* \end{bmatrix}$, maka matriks (3.22) dapat ditulis dengan

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = S_0 \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} + S_1 \begin{bmatrix} u_{\tau_1} \\ v_{\tau_1} \end{bmatrix} + S_2 \begin{bmatrix} u_{\tau_2} \\ v_{\tau_2} \end{bmatrix}. \quad (3.23)$$

Misalkan solusi dari persamaan (3.23) berbentuk $u(t) = c_1e^{\lambda t}$ dan $v(t) = c_2e^{\lambda t}$, dengan c_1 dan c_2 adalah konstanta. Kemudian $u(t) = c_1e^{\lambda t}$ dan $v(t) = c_2e^{\lambda t}$ disubstitusikan ke persamaan (3.23), sehingga diperoleh

$$\begin{bmatrix} \lambda c_1 e^{\lambda t} \\ \lambda c_2 e^{\lambda t} \end{bmatrix} = S_0 \begin{bmatrix} c_1 e^{\lambda t} \\ c_2 e^{\lambda t} \end{bmatrix} + S_1 \begin{bmatrix} c_1 e^{\lambda t} e^{-\lambda\tau_1} \\ c_2 e^{\lambda t} e^{-\lambda\tau_1} \end{bmatrix} + S_2 \begin{bmatrix} c_1 e^{\lambda t} e^{-\lambda\tau_2} \\ c_2 e^{\lambda t} e^{-\lambda\tau_2} \end{bmatrix} \quad (3.24)$$

$$\lambda \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} = S_0 \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} + S_1 e^{-\lambda \tau_1} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} + S_2 e^{-\lambda \tau_2} \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix}$$

$$\left(\lambda I - S_0 - S_1 (e^{-\lambda \tau_1}) - S_2 (e^{-\lambda \tau_2}) \right) \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Misalkan matriks $S = \left(\lambda I - S_0 - S_1 (e^{-\lambda \tau_1}) - S_2 (e^{-\lambda \tau_2}) \right)$, maka diperoleh

$$S \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}. \quad (3.25)$$

Jika

$$|S| = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix} \neq 0,$$

maka S memiliki invers, yaitu S^{-1} , sehingga apabila kedua ruas persamaan (3.25) dikalikan dengan S^{-1} akan didapatkan

$$S^{-1} S \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} = S^{-1} \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Akibatnya

$$I \begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$$

atau

$$\begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}.$$

Jadi $u(t) = v(t) = 0$. Namun solusi yang diinginkan adalah solusi yang tidak nol atau solusi non-trivial. Dengan demikian, untuk

mendapatkan $\begin{bmatrix} c_1 \\ c_2 \end{bmatrix} \neq \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \end{bmatrix}$, maka determinan matriks S harus nol

atau dapat ditulis dengan

$$|S| = \begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix} = 0.$$

Berdasarkan pendefinisian matriks S , maka diperoleh

$$\left| \lambda I - S_0 - S_1(e^{-\lambda\tau_1}) - S_2(e^{-\lambda\tau_2}) \right| = 0, \quad (3.26)$$

yang apabila diuraikan memberikan

$$\begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -(\beta^* + \bar{k}^*) & -\bar{k}^* \\ 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta^*e^{-\lambda\tau_1} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ Ak^*e^{-\lambda\tau_2} & Ak\bar{k}^*e^{-\lambda\tau_2} \end{bmatrix} = 0 \quad (3.27)$$

atau

$$\begin{vmatrix} \lambda + \beta^* + k^* - 2\beta^*e^{-\gamma_1\tau_1}e^{-\lambda\tau_1} & \bar{k}^* \\ -Ak^*e^{-\lambda\tau_2} & -Ak\bar{k}^*e^{-\lambda\tau_2} + \lambda + \gamma_2 \end{vmatrix} = 0. \quad (3.28)$$

Dari persamaan (3.28) didapatkan persamaan karakteristik dalam bentuk

$$\lambda^2 + \lambda(\beta^* + k^* + \gamma_2) + (\beta^* + k^*)\gamma_2 - Ak\bar{k}^*(\lambda + \beta^*)e^{-\lambda\tau_2} + 2A\beta^*e^{-\gamma_1\tau_1}\bar{k}^*e^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} - 2\beta^*e^{-\gamma_1\tau_1}(\lambda + \gamma_2)e^{-\lambda\tau_1} = 0. \quad (3.29)$$

3.4. Kestabilan Titik Keseimbangan

Kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) bergantung pada nilai τ_1 dan τ_2 , sehingga terdapat empat kasus yang terjadi dalam analisis kestabilan dari sistem persamaan (3.4) dan (3.5). Namun pada kasus $\tau_1 > 0$ dan $\tau_2 = 0$ tidak dilakukan analisis kestabilan lebih lanjut, karena secara umum kasus ini tidak pernah terjadi dalam penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia*.

3.4.1. Kasus $\tau_1 = \tau_2 = 0$

Diasumsikan bahwa $\tau_1 = \tau_2 = 0$, maka persamaan karakteristik (3.29) dapat ditulis dalam persamaan polinomial

$$\lambda^2 + \lambda(\beta^* + k^* + \gamma_2) + (\beta^* + k^*)\gamma_2 - A\bar{k}^*(\lambda + \beta^*) + 2A\beta^*\bar{k}^* - 2\beta^*(\lambda + \gamma_2) = 0, \quad (3.30)$$

atau

$$\lambda^2 + (k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^*)\lambda + (k^* - \beta^*)\gamma_2 + A\bar{k}^*\beta^* = 0. \quad (3.31)$$

Misalkan $a_1 = k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^*$ dan $a_2 = (k^* - \beta^*)\gamma_2 + A\bar{k}^*\beta^*$, maka didapatkan determinan matriks-matriks Routh-Hurwitz

$$|H_1| = |a_1| = a_1 = k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^*$$

dan

$$|H_2| = \begin{vmatrix} a_1 & 1 \\ a_3 & a_2 \end{vmatrix} = a_1 a_2 - a_3 = (k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^*)(k^*\gamma_2 - \beta^*\gamma_2 + A\bar{k}^*\beta^*).$$

Agar semua nilai eigen persamaan karakteristik (3.31) mempunyai nilai real negatif, maka determinan matriks-matriks Routh-Hurwitz haruslah bernilai positif.

Teorema 3.1

Jika $(k^* - \beta^*)\gamma_2 + A\bar{k}^*\beta^* > 0$, maka semua nilai eigen persamaan karakteristik (3.31) mempunyai nilai real negatif, sehingga kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) dari sistem persamaan (3.4) dan (3.5) adalah stabil asimtotik.

Bukti

Menurut persamaan (3.10), ketika $\tau_1 = \tau_2 = 0$ diperoleh $\beta(N^*) = k(M^*)$. Karena $\beta^* = \beta'(N^*)N^* + \beta(N^*)$, maka

$$H_1 = k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^* \quad (3.32)$$

atau

$$H_1 = k(M^*) + \gamma_2 - Ak'(M^*)N^* - \beta'(N^*)N^* - \beta(N^*).$$

Karena $\beta(N^*) = k(M^*)$, maka

$$H_1 = \gamma_2 - N^*\beta'(N^*) - AN^*k'(M^*).$$

Mengingat β dan k adalah fungsi monoton turun, maka

$$\beta'(N^*) \leq 0 \text{ dan } k'(M^*) \leq 0, \text{ dan diperoleh}$$

$$H_1 = \gamma_2 - N^*\beta'(N^*) - AN^*k'(M^*) > 0, \quad (3.33)$$

atau dengan perkataan lain

$$k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^* > 0.$$

Dengan demikian, jika $(k^* - \beta^*)\gamma_2 + A\bar{k}^*\beta^* > 0$, maka determinan matriks-matriks Routh-Hurwitz persamaan karakteristik (3.31) bernilai positif, yaitu

$$|H_1| = k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^* > 0$$

dan

$$\begin{aligned} |H_2| &= (k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^*)(k^*\gamma_2 - \beta^*\gamma_2 + A\bar{k}^*\beta^*) \\ &= (k^* + \gamma_2 - A\bar{k}^* - \beta^*)((k^* - \beta^*)\gamma_2 + A\bar{k}^*\beta^*) > 0. \end{aligned}$$

Berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz, maka semua nilai eigen persamaan karakteristik (3.31) mempunyai nilai real negatif, sehingga titik kesetimbangan (N^*, M^*) dari sistem persamaan (3.4) dan (3.5) ketika $\tau_1 = \tau_2 = 0$ adalah stabil asimtotik.

3.4.2. Kasus $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 > 0$

Pada kasus $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 > 0$, maka persamaan karakteristik (3.29) dapat ditulis

$$\begin{aligned} \lambda^2 + \lambda(\beta^* + k^* + \gamma_2) + (\beta^* + k^*)\gamma_2 - A\bar{k}^*(\lambda + \beta^*)e^{-\lambda\tau_2} \\ + 2A\beta^*\bar{k}^*e^{-\lambda\tau_2} - 2\beta^*(\lambda + \gamma_2) = 0 \end{aligned} \quad (3.34)$$

atau

$$\lambda^2 + (k^* + \gamma_2 - \beta^*)\lambda + (k^* - \beta^*)\gamma_2 + (-Ak^*\lambda + Ak\beta^*)e^{-\lambda\tau_2} = 0. \quad (3.35)$$

Misalkan $b_1 = k^* + \gamma_2 - \beta^*$, $b_2 = (k^* - \beta^*)\gamma_2$, $b_3 = -Ak^*$ dan $b_4 = Ak\beta^*$, maka persamaan (3.35) dapat ditulis sebagai

$$\lambda^2 + b_1\lambda + b_2 + (b_3\lambda + b_4)e^{-\lambda\tau_2} = 0. \quad (3.36)$$

Menurut persamaan (3.10), untuk $\tau_1 = 0$ maka $\beta(N^*) = k(M^*)$, serta mengingat bahwa $\beta^* = \beta'(N^*)N^* + \beta(N^*)$, maka diperoleh

$$\begin{aligned} b_1 &= k^* + \gamma_2 - \beta^* \\ &= k(M^*) + \gamma_2 - (\beta'(N^*)N^* + \beta(N^*)) \\ &= \gamma_2 - N^*\beta'(N^*), \\ b_2 &= (k^* - \beta^*)\gamma_2 \\ &= (k(M^*) - (\beta'(N^*)N^* + \beta(N^*)))\gamma_2 \\ &= -N^*\beta'(N^*)\gamma_2, \end{aligned}$$

dan

$$b_3 = -Ak^* = -Ak'(M^*)N^*.$$

Mengingat β dan k adalah fungsi monoton turun, maka $\beta'(N^*) \leq 0$ dan $k'(M^*) \leq 0$, sehingga diperoleh $b_1 > 0$, $b_2 > 0$, dan $b_3 > 0$.

Jika $(k^* - \beta^*)\gamma_2 + Ak\beta^* > 0$, maka persamaan (3.36) dapat direduksi menjadi persamaan (3.31) ketika $\tau_2 = 0$, maka titik kesetimbangan (N^*, M^*) adalah stabil asimtotik ketika $\tau_2 = 0$. Jika syarat $(k^* - \beta^*)\gamma_2 + Ak\beta^* > 0$ terpenuhi, maka ketika nilai τ_2

semakin besar, titik kesetimbangan (N^*, M^*) yang semula stabil akan berubah menjadi tidak stabil. Hal tersebut terjadi apabila muncul akar-akar persamaan yang bernilai imajiner, yaitu ketika terdapat $\lambda = \pm i\omega$ di mana $\omega \in \mathbb{R}$.

Jika $\lambda = i\omega$ merupakan akar imajiner dari persamaan (3.36), maka dengan mensubstitusikan $\lambda = i\omega$ ke persamaan (3.36) didapatkan

$$(i\omega)^2 + b_1(i\omega) + b_2 + (b_3(i\omega) + b_4)e^{-(i\omega)\tau_2} = 0$$

atau

$$-\omega^2 + b_1(i\omega) + b_2 + b_3\omega(i \cos(\omega\tau_2) + \sin(\omega\tau_2)) + b_4(\cos(\omega\tau_2) - i \sin(\omega\tau_2)) = 0.$$

Dengan memisahkan bagian real dan bagian yang imajiner diperoleh dua persamaan

$$-\omega^2 + b_2 = -b_3\omega \sin(\omega\tau_2) - b_4 \cos(\omega\tau_2) \quad (3.37)$$

dan

$$b_1\omega = b_4 \sin(\omega\tau_2) - b_3\omega \cos(\omega\tau_2). \quad (3.38)$$

Misalkan $X = \sin(\omega\tau_2)$ dan $Y = \cos(\omega\tau_2)$, maka persamaan (3.37) dan (3.38) menjadi

$$-\omega^2 + b_2 = -b_3\omega X - b_4 Y \quad (3.39)$$

$$b_1\omega = b_4 X - b_3\omega Y. \quad (3.40)$$

Dengan menggunakan aturan *Cramer* diperoleh X dan Y , yaitu

$$X = \frac{\begin{vmatrix} -\omega^2 + b_2 & -b_4 \\ b_1\omega & -b_3\omega \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} -b_3\omega & -b_4 \\ b_4 & -b_3\omega \end{vmatrix}} = \frac{b_3\omega^3 - b_2b_3\omega + b_1b_4\omega}{b_3^2\omega^2 + b_4^2}$$

dan

$$Y = \frac{\begin{vmatrix} -b_3\omega & -\omega^2 + b_2 \\ b_4 & b_1\omega \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} -b_3\omega & -b_4 \\ b_4 & -b_3\omega \end{vmatrix}} = \frac{-b_1b_3\omega^2 + b_4\omega^2 - b_2b_4}{b_3^2\omega^2 + b_4^2},$$

dengan $b_3^2\omega^2 + b_4^2 \neq 0$. Dengan demikian diperoleh

$$\sin(\omega\tau_2) = \frac{\omega^3b_3 + (b_1b_4 - b_2b_3)\omega}{b_3^2\omega^2 + b_4^2} \quad (3.41)$$

dan

$$\cos(\omega\tau_2) = \frac{(b_4 - b_1b_3)\omega^2 - b_2b_4}{b_3^2\omega^2 + b_4^2}. \quad (3.42)$$

Dengan menggunakan kesamaan trigonometri

$$\sin^2(\omega\tau_2) + \cos^2(\omega\tau_2) = 1$$

didapatkan

$$\omega^4 + (b_1^2 - 2b_2 - b_3^2)\omega^2 + b_2^2 - b_4^2 = 0. \quad (3.43)$$

Penjelasan lengkap mengenai cara memperoleh persamaan (3.43) dapat dilihat di halaman Lampiran.

Misalkan $\omega^2 = z$, $p = b_1^2 - 2b_2 - b_3^2$ dan $q = b_2^2 - b_4^2$, maka diperoleh

$$F(z) = z^2 + pz + q = 0,$$

dengan asumsi

$$b_2^2 - b_4^2 < 0 \text{ atau}$$

$$(b_1^2 - 2b_2 - b_3^2)^2 \geq 4(b_2^2 - b_4^2) \geq 0 > b_1^2 - 2b_2 - b_3^2. \quad (3.44)$$

Fungsi F mempunyai akar-akar positif jika dan hanya jika asumsi (3.44) terpenuhi, karena nilai ω yang diharapkan adalah yang bernilai positif. Dengan demikian diperoleh $\omega_k = \sqrt{z_k}$ dengan $k = 1, 2$.

Dengan membagi persamaan (3.41) terhadap (3.42), maka didapatkan nilai

$$\tau_2 = \frac{1}{\omega} \left[\arctan \left(\frac{b_3 \omega^3 + (b_1 b_4 - b_2 b_3) \omega}{(b_4 - b_1 b_3) \omega^2 - b_2 b_4} \right) + 2j\pi \right],$$

dimana $j = 1, 2, \dots$

Karena $\omega_k = \sqrt{z_k}$, maka

$$\tau_{2_k} = \frac{1}{\omega_k} \left[\arctan \left(\frac{b_3 \omega_k^3 + (b_1 b_4 - b_2 b_3) \omega_k}{(b_4 - b_1 b_3) \omega_k^2 - b_2 b_4} \right) + 2j\pi \right],$$

dimana $k = 1, 2$ dan $j = 1, 2, \dots$,

sehingga nilai kritis τ_2^* akan menjadi

$$\tau_2^* = \min_{j=1,2,\dots} \left\{ \tau_{2_k} \mid \tau_{2_k} > 0, k = 1, 2 \right\}.$$

Lemma 3.1

Misalkan $\pm i\omega_k$ merupakan sepasang akar-akar dari persamaan karakteristik (3.36) ketika $\tau_2 = \tau_2^*$, maka

$$\left. \frac{d \operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau_2} \right|_{\tau_2 = \tau_2^*} > 0.$$

Bukti

Anggap sepasang akar imajiner dari persamaan (3.36) berbentuk $\lambda(\tau_2) = v(\tau_2) + i\omega(\tau_2)$ dengan $v(\tau_2^*) = 0$ dan $\omega(\tau_2^*) = \omega_k$. Dengan mendiferensialkan persamaan (3.36) terhadap τ_2 , didapatkan

$$\left[2\lambda + b_1 + (b_3 - \tau_2(b_3\lambda + b_4))e^{-\lambda\tau_2} \right] \frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} = (b_3\lambda + b_4)\lambda e^{-\lambda\tau_2}. \quad (3.45)$$

Jika dimisalkan dengan kontradiksi bahwa $\lambda(\tau_2^*)$ bukan akar sederhana dari persamaan (3.36), maka didapatkan

$$i\omega_k (ib_3\omega_k + b_4)e^{-i\omega_k\tau_2^*} = 0. \quad (3.46)$$

Dengan memisahkan bagian real dan bagian imajiner dalam persamaan (3.46), didapatkan

$$-b_3\omega_k^2 \cos(\omega_k\tau_2^*) + b_4\omega_k \sin(\omega_k\tau_2^*) = 0 \quad (3.47)$$

$$b_4\omega_k \cos(\omega_k\tau_2^*) + b_3\omega_k^2 \sin(\omega_k\tau_2^*) = 0. \quad (3.48)$$

Karena $i\omega_k$ adalah akar dari persamaan (3.36) ketika $\tau_2 = \tau_2^*$, maka dengan memisahkan bagian real dengan bagian yang imajiner dari persamaan (3.36) diperoleh persamaan (3.37) dan (3.38), yaitu

$$-b_3\omega_k \cos(\omega_k\tau_2^*) + b_4 \sin(\omega_k\tau_2^*) = b_1\omega_k$$

dan

$$b_4 \cos(\omega_k\tau_2^*) + b_3\omega_k \sin(\omega_k\tau_2^*) = \omega_k^2 - b_2.$$

Dengan menggunakan persamaan (3.37) dan (3.38) yang disubstitusikan ke persamaan (3.47) dan (3.48), dapat disimpulkan bahwa $b_1 = 0$ dan $\omega_k^2 = b_2$.

Pengandaian bahwa $\lambda(\tau_2^*)$ bukan akar sederhana dari persamaan (3.36) tersebut merupakan sebuah kontradiksi, karena $b_1 > 0$. Dengan demikian dapat disimpulkan bahwa $\pm i\omega_k$ adalah akar-akar sederhana dari persamaan (3.36).

Dengan menggunakan persamaan (3.45), didapatkan

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} \right)^{-1} &= \frac{2\lambda + b_1 + (b_3 - \tau_2(b_3\lambda + b_4))e^{-\lambda\tau_2}}{(b_3\lambda + b_4)\lambda e^{-\lambda\tau_2}} \\ &= \frac{(2\lambda + b_1)e^{-\lambda\tau_2} + b_3}{(b_3\lambda + b_4)\lambda} - \frac{\tau_2}{\lambda}. \end{aligned}$$

Dari persamaan (3.36) diperoleh

$$e^{\lambda\tau_2} = -\frac{b_3\lambda + b_4}{\lambda^2 + b_1\lambda + b_2},$$

sehingga didapatkan

$$\left(\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} \right)^{-1} = -\frac{2\lambda + b_1}{\lambda(\lambda^2 + b_1\lambda + b_2)} + \frac{b_3}{\lambda(b_3\lambda + b_4)} - \frac{\tau_2}{\lambda},$$

maka

$$\begin{aligned} \left(\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} \right)^{-1}_{\tau_2=\tau_2^*} &= \frac{-2i\omega_k - b_1}{i\omega_k(-\omega_k^2 + ib_1\omega_k + b_2)} + \frac{b_3}{i\omega_k(ib_3\omega_k + b_4)} - \frac{\tau_2^*}{i\omega_k} \\ &= \frac{-2i\omega_k - b_1}{i\omega_k(b_2 - \omega_k^2) - b_1\omega_k^2} + \frac{b_3}{-b_3\omega_k^2 + ib_4\omega_k} - \frac{\tau_2^*}{i\omega_k}. \end{aligned}$$

Sebagai akibatnya,

$$\begin{aligned} \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} \right)^{-1}_{\tau_2=\tau_2^*} &= \frac{-2i\omega_k - b_1}{i\omega_k(b_2 - \omega_k^2) - b_1\omega_k^2} \left(\frac{i\omega_k(b_2 - \omega_k^2) + b_1\omega_k^2}{i\omega_k(b_2 - \omega_k^2) + b_1\omega_k^2} \right) \\ &\quad + \frac{b_3}{-b_3\omega_k^2 + ib_4\omega_k} \left(\frac{-b_3\omega_k^2 - ib_4\omega_k}{-b_3\omega_k^2 - ib_4\omega_k} \right) - \frac{\tau_2^*}{i\omega_k} \left(\frac{i\omega_k}{i\omega_k} \right) \\ &= \frac{2\omega_k^2(b_2 - \omega_k^2) - b_1^2\omega_k^2}{-\omega_k^2(b_2 - \omega_k^2)^2 - b_1^2\omega_k^4} + \frac{-b_3^2\omega_k^2}{b_3^2\omega_k^4 + b_4^2\omega_k^2} \\ &= \frac{b_1^2\omega_k^2 - 2\omega_k^2(b_2 - \omega_k^2)}{\omega_k^2(b_2 - \omega_k^2)^2 + b_1^2\omega_k^4} - \frac{b_3^2\omega_k^2}{b_3^2\omega_k^4 + b_4^2\omega_k^2} \\ &= \frac{b_1^2 - 2b_2 + 2\omega_k^2}{(b_2 - \omega_k^2)^2 + b_1^2\omega_k^2} - \frac{b_3^2}{b_3^2\omega_k^2 + b_4^2}. \end{aligned}$$

Karena ω_k^2 adalah akar dari persamaan (3.43), maka

$$\begin{aligned} b_3^2\omega_k^2 + b_4^2 &= \omega_k^4 + (b_1^2 - 2b_2)\omega_k^2 + b_2^2 \\ &= (b_2 - \omega_k^2)^2 + b_1^2\omega_k^2. \end{aligned}$$

Dengan demikian didapatkan

$$\begin{aligned} \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} \right)_{\tau_2=\tau_2^*}^{-1} &= \frac{b_1^2 - 2b_2 - b_3^2 + 2\omega_k^2}{(b_2 - \omega_k^2)^2 + b_1^2 \omega_k^2} \\ &= \frac{F'(\omega_k^2)}{(b_2 - \omega_k^2)^2 + b_1^2 \omega_k^2}. \end{aligned}$$

Karena

$$\operatorname{sign} \left\{ \operatorname{Re} \left(\frac{d\lambda(\tau_2)}{d\tau_2} \right)_{\tau_2=\tau_2^*}^{-1} \right\} = \operatorname{sign} \left\{ \frac{d \operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\tau_2=\tau_2^*} \right\},$$

maka didapatkan

$$\operatorname{sign} \left\{ \frac{d \operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\tau_2=\tau_2^*} \right\} = \operatorname{sign} \{ F'(\omega_k^2) \}.$$

Jika $F'(\omega_k^2) > 0$, maka didapatkan $\frac{d \operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\tau_2=\tau_2^*} > 0$.

Berdasarkan analisis tersebut, maka kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) dari sistem ketika $\tau_1 = 0$ dapat disimpulkan dalam teorema berikut.

Teorema 3.2

Jika $(k^* - \beta^*)\gamma_2 + Ak^*\beta^* > 0$ dan asumsi (3.44) terpenuhi, dan diambil $\tau_2^* = \min_{j=1,2,\dots} \{ \tau_{2_k} \mid \tau_{2_k} > 0, k=1,2 \}$, maka nilai kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) dari sistem persamaan (3.4) dan (3.5) adalah stabil asimtotik ketika $\tau_2 < \tau_2^*$. Sedangkan bifurkasi Hopf terjadi pada titik kesetimbangan (N^*, M^*) ketika $\tau_2 = \tau_2^*$, jika dan hanya jika $F'(\omega_k^2) > 0$.

Bukti

Jika $(k^* - \beta^*)\gamma_2 + Ak^*\beta^* > 0$ dan asumsi (3.44) terpenuhi, maka sesuai dengan Teorema 3.1, ketika $\tau_2 = 0$ didapatkan bahwa semua nilai eigen dari persamaan karakteristik (3.29) bernilai real negatif. Jika persamaan karakteristik (3.29) mempunyai akar real non-positif pada interval $(0, \tau_2^*]$, maka persamaan karakteristik (3.29) juga mempunyai akar non-imajiner, sehingga sifat kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) tidak akan berubah ketika nilai τ_2 meningkat dalam interval $(0, \tau_2^*]$.

Sedangkan menurut Lemma 3.1, $\pm i\omega_k$ adalah akar-akar persamaan karakteristik (3.36) ketika $\tau_2 = \tau_2^*$, sehingga bifurkasi Hopf dapat terjadi ketika nilai τ_2 sama dengan nilai τ_2^* . Bifurkasi Hopf terjadi karena nilai kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) yang stabil asimtotik ketika $(0, \tau_2^*]$ akan berubah menjadi tidak stabil ketika $\tau_2 = \tau_2^*$, jika hanya jika $F'(\omega_k^2) > 0$.

3.4.3. Kasus $\tau_1 > 0$ dan $\tau_2 = 0$

Dalam penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia*, kasus dimana $\tau_1 > 0$ dan $\tau_2 = 0$ tidak akan dibahas lebih lanjut. Karena τ_1 yang dinotasikan sebagai waktu yang dibutuhkan dalam pembelahan sel pada fase proliferasi tidak akan pernah lebih besar daripada τ_2 yang dinotasikan sebagai waktu yang dibutuhkan dalam proses diferensiasi sel darah. Hal ini dikarenakan penyebab utama penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* adalah terjadinya pembelahan yang terus-menerus dari sel-sel abnormal pada proses diferensiasi sel darah, sehingga waktu yang dibutuhkan oleh τ_2 lebih lama daripada τ_1 .

3.4.4. Kasus $\tau_1, \tau_2 > 0$

Pada kasus ketika $\tau_1, \tau_2 > 0$, analisis kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) dari persamaan (3.4) dan (3.5) dilakukan dengan membuktikan adanya bagian real negatif dari akar-akar persamaan karakteristik (3.29) dalam lemma berikut.

Lemma 3.2

Jika semua akar-akar dari persamaan (3.36) mempunyai bagian real negatif untuk $\tau_2 > 0$, maka terdapat $\tau_1^*(\tau_2) > 0$ sehingga semua akar-akar persamaan karakteristik (3.29) mempunyai bagian real negatif ketika $\tau_1 < \tau_1^*(\tau_2)$.

Bukti

Asumsikan bahwa persamaan (3.36) tidak mempunyai akar dengan bagian real non-negatif untuk $\tau_2 > 0$, maka persamaan (3.29) di mana $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 > 0$ tidak mempunyai akar dengan bagian real non-negatif. Karena persamaan (3.29) dengan $\tau_1 = 0$ tidak mempunyai akar dengan bagian real non-negatif, maka terdapat $\tau_1^*(\tau_2) > 0$ sehingga semua akar dari persamaan (3.29) dengan $\tau_1 < \tau_1^*(\tau_2)$ mempunyai bagian real negatif.

Dengan menggunakan Teorema 3.2, kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) dari persamaan (3.4) dan (3.5) dapat disimpulkan dalam teorema berikut.

Teorema 3.3

Jika $(k^* - \beta^*)\gamma_2 + Ak^*\beta^* > 0$ dan asumsi (3.44) terpenuhi, dan diambil $\tau_2^* = \min_{j=1,2,\dots} \{\tau_{2_k} \mid \tau_{2_k} > 0, k=1,2\}$, maka untuk $\tau_2 \in [0, \tau_2^*)$ terdapat $\tau_1^*(\tau_2) > 0$, sehingga kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) dari persamaan (3.4) dan (3.5) adalah stabil asimtotik ketika $\tau_1 \in [0, \tau_1^*(\tau_2))$.

Bukti

Dengan menggunakan Teorema 3.2, dapat disimpulkan bahwa semua akar-akar persamaan (3.36) mempunyai bagian real negatif ketika $\tau_2 \in [0, \tau_2^*)$. Sedangkan menurut Lemma 3.2, semua akar dari persamaan (3.29) dengan $\tau_1 < \tau_1^*(\tau_2)$ mempunyai bagian real negatif karena terdapat $\tau_1^*(\tau_2) > 0$. Dengan demikian kestabilan titik kesetimbangan (N^*, M^*) adalah stabil asimtotik ketika $\tau_1 \in [0, \tau_1^*(\tau_2))$.

3.5. Efek Kemoterapi pada Model Kompartemen

Model persamaan kompartemen stem sel (3.4) dan (3.5) menggambarkan dinamika sirkulasi sel darah pada penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia*. Melalui sistem pengobatan kemoterapi, persamaan (3.4) dan (3.5) tersebut dapat berubah bentuk karena adanya peningkatan apoptosis pada fase proliferasi sebagai akibat masuknya beberapa obat dalam tubuh pasien. Pada modifikasi model yang diakibatkan kemoterapi, jumlah sel darah dalam fase proliferasi menurun karena adanya peningkatan rata-rata apoptosis menjadi

$$\gamma_1 = \gamma_1^0 + \gamma_1^c(t), \quad (3.49)$$

di mana parameter $\gamma_1^c(t)$ merupakan rata-rata apoptosis yang disebabkan oleh masuknya obat-obat kemoterapi dalam tubuh.

Untuk menentukan sistem persamaan dari model yang mencakup efek kemoterapi, jumlah sel darah pada fase proliferasi yang masuk dari fase non proliferasi sampai pada pembelahan sel akan berubah karena

$$\frac{dN}{dt} = -\{\gamma_1^0 + \gamma_1^c(t)\} N(t). \quad (3.50)$$

Di antara $t - \tau_1$ dan t terdapat solusi untuk model persamaan yang diberikan dengan

$$\int_{N(t-\tau_1)}^{N(t)} \frac{dN}{N} = - \int_{t-\tau_1}^t \{\gamma_1^0 + \gamma_1^c(t')\} dt', \quad (3.51)$$

sehingga didapatkan

$$N(t) = N(t - \tau_1) e^{-\gamma_1^0 \tau_1 - \int_{t-\tau_1}^t \gamma_1^c(t') dt'}. \quad (3.52)$$

Integral dari γ_1^c memberikan gambaran bahwa semua sel darah yang berada pada fase proliferasi dipengaruhi oleh adanya apoptosis yang merupakan efek kemoterapi dari waktu $t - \tau_1$ sampai t .

Dengan demikian sirkulasi sel darah (dengan durasi waktu τ) dari sistem yang dimodifikasi sebagai akibat proses kemoterapi dapat ditulis dalam bentuk baru, yaitu

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\beta(N)N - k(M)N + 2e^{-\gamma_1^0 \tau_1 - \int_{t-\tau_1}^t \gamma_1^c(t') dt'} \beta(N_{\tau_1}) N_{\tau_1} \quad (3.54)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma_2 M + Ak(M_{\tau_2}) N_{\tau_2} \quad (3.55)$$

di mana $N_{\tau_1} = N(t - \tau_1)$ dan $M_{\tau_2} = M(t - \tau_2)$.

BAB IV

KESIMPULAN DAN SARAN

4.1. Kesimpulan

Dari pembahasan skripsi ini dapat disimpulkan hal-hal sebagai berikut.

1. Model persamaan penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* dapat dikonstruksi menggunakan diagram kompartemen stem sel yang mewakili dinamika sirkulasi sel darah pada tubuh manusia, sehingga diperoleh persamaan diferensial non-linier sebagai berikut

$$\begin{aligned}\frac{dN(t)}{dt} &= -\beta(N)N - k(M)N + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(N_{\tau_1})N_{\tau_1} \\ \frac{dM(t)}{dt} &= -\gamma_2M + Ak(M_{\tau_2})N_{\tau_2}\end{aligned}$$

di mana $N_{\tau_1} = N(t - \tau_1)$ dan $M_{\tau_2} = M(t - \tau_2)$.

2. Model matematika penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* mempunyai dua titik kesetimbangan, yaitu titik kesetimbangan trivial $(0,0)$ yang menunjukkan adanya kepunahan sel darah dalam tubuh dan titik kesetimbangan non-trivial (N^*, M^*) yang menunjukkan adanya osilasi dalam populasi sel darah. Kestabilan titik kesetimbangan non-trivial (N^*, M^*) bergantung pada nilai τ_1 dan τ_2 . Pada kasus ketika $\tau_1 = \tau_2 = 0$, titik kesetimbangan non-trivial (N^*, M^*) adalah stabil asimtotik. Untuk kasus di mana $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 > 0$, jenis kestabilan titik kesetimbangan non-trivial (N^*, M^*) adalah stabil asimtotik ketika $\tau_2 < \tau_2^*$, dan bifurkasi Hopf dapat terjadi bila $\tau_2 = \tau_2^*$. Sedangkan pada kasus $\tau_1, \tau_2 > 0$, titik kesetimbangan non-trivial (N^*, M^*) adalah stabil asimtotik ketika $\tau_1 \in [0, \tau_1^*(\tau_2))$.

3. Metode pengobatan penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* melalui kemoterapi dapat mempengaruhi model kompartemen stem sel akibat adanya peningkatan rata-rata apoptosis pada fase proliferasi menjadi $\gamma_1 = \gamma_1^0 + \gamma_1^c(t)$, sehingga persamaan modelnya penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia* setelah kemoterapi dilakukan terhadap pasien adalah

$$\begin{aligned}\frac{dN(t)}{dt} &= -\beta(N)N - k(M)N + 2e^{-\gamma_1^0 \tau_1 - \int_{t-\tau_1}^t \gamma_1^c(t') dt'} \beta(N_{\tau_1})N_{\tau_1} \\ \frac{dM(t)}{dt} &= -\gamma_2 M + Ak(M_{\tau_2})N_{\tau_2}\end{aligned}$$

di mana $N_{\tau_1} = N(t - \tau_1)$ dan $M_{\tau_2} = M(t - \tau_2)$.

4.2. Saran

1. Pada penulisan skripsi selanjutnya dapat digunakan simulasi untuk lebih memahami perilaku penyakit *Chronic Myelogenous Leukemia*.
2. Pembahasan lebih lanjut dapat dilakukan pada model yang telah dimodifikasi dengan adanya kemoterapi yang dilakukan pada pasien *Chronic Myelogenous Leukemia*.

DAFTAR PUSTAKA

- Adimy, M., F. Crauste, dan S. Ruan. 2006. *Periodic Oscilations in Leukopoiesis Models with Two Delays*. Journal of Theoretical Biology 242: 288-299.
- Andersen, L.K. dan M.C. Mackey. 2001. *Resonance in Periodic Chemotherapy: A Case Study of Acute Myelogenous Leukemia*. Journal of Theoretical Biology 209: 113-130.
- Asdie, A. 2000. *Harrison : Prinsip-prinsip Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi 13. EGC. Jakarta.
- Boyce, W. dan R.C. DiPrima. 1992. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. John Wiley & Sons, Inc. New York.
- Brauer, F. dan C.C. Chavez. 2001. *Mathematical Models in Population Biology and Epidemiology*. Springer-Verlag new-York, Inc. New York.
- Coljin, C. dan M.C. Mackey. 2005. *A Mathematical Model of Hematopoiesis – I. Periodic Chronic Myelogenous Leukemia*. Journal of Theoretical Biology 237: 117-132.
- Edward, C.H. dan D.E. Penney. 2001. *Differential Equation and Linier Algebra*. Prentice Hall, Inc. New Jersey.
- Ledder, G. 2005. *Differential Equations : A Modelling Approach*. TheMacGraw-Hill Company. New York.
- Ludman, C.A. 1990. *Clinical Hematology*. Longman Singapore Publisher Ltd. Singapore.
- Mackey, M.C. 1978. *Unified Hypothesis for the Origin of Aplastic Anemia and Periodic Hematopoiesis*. Blood Journal 51: 941-956.

Robinson, R.C. 2004. *An Introduction to Dynamical System, Continuous and Discrete*. Pearson Education, Inc. United State of America.

Wintrobe, M.M. 1964. *Clinical Hematology*. Fifth Edition. LEA & FEBIGER. Philadelphia.



LAMPIRAN

Uraian Persamaan (3.43)

Dari kesamaan trigonometri

$$\sin^2(\omega\tau_2) + \cos^2(\omega\tau_2) = 1,$$

maka

$$\begin{aligned} &\Leftrightarrow \left(\frac{\omega^3 b_3 + (b_1 b_4 - b_2 b_3) \omega}{b_3^2 \omega^2 + b_4^2} \right)^2 + \left(\frac{(b_4 - b_1 b_3) \omega^2 - b_2 b_4}{b_3^2 \omega^2 + b_4^2} \right)^2 = 1 \\ &\Leftrightarrow \left(\frac{\omega^6 b_3^2 + (b_1 b_4 - b_2 b_3)^2 \omega^2 + 2 \omega^4 b_3 (b_1 b_4 - b_2 b_3)}{(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)^2} \right) \\ &\quad + \left(\frac{(b_4 - b_1 b_3)^2 \omega^4 + b_2^2 b_4^2 - 2(b_4 - b_1 b_3) \omega^2 b_2 b_4}{(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)^2} \right) = 1 \\ &\Leftrightarrow \frac{\omega^6 b_3^2 + b_1^2 b_4^2 \omega^2 + b_2^2 b_3^2 \omega^2 - 2 \omega^4 b_1 b_2 b_3 b_4 + 2 \omega^4 b_1 b_3 b_4 - 2 \omega^4 b_2 b_3^2}{(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)^2} \\ &\quad + \frac{\omega^4 b_4^2 + \omega^4 b_1^2 b_3^2 - 2 \omega^4 b_1 b_3 b_4 + b_2^2 b_4^2 - 2 \omega^2 b_2 b_4^2 + 2 \omega^2 b_1 b_2 b_3 b_4}{(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)^2} = 1 \\ &\Leftrightarrow \frac{\omega^6 b_3^2 + b_1^2 b_4^2 \omega^2 + b_2^2 b_3^2 \omega^2 - 2 \omega^4 b_2 b_3^2 + \omega^4 b_4^2 + \omega^4 b_1^2 b_3^2 + \dots}{(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)^2} \\ &\quad \dots b_2^2 b_4^2 - 2 \omega^2 b_2 b_4^2 = 1 \\ &\Leftrightarrow \frac{(\omega^4 + b_1^2 \omega^2 - 2 b_2 \omega^2 + b_2^2)(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)}{(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)} = 1 \end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow \frac{(\omega^4 + b_1^2 \omega^2 - 2b_2 \omega^2 + b_2^2)}{(b_3^2 \omega^2 + b_4^2)} = 1$$

$$\Leftrightarrow \omega^4 + b_1^2 \omega^2 - 2b_2 \omega^2 + b_2^2 = b_3^2 \omega^2 + b_4^2.$$

Sehingga didapatkan

$$\omega^4 + (b_1^2 - b_3^2 - 2b_2) \omega^2 + b_2^2 - b_4^2 = 0. \quad (3.43)$$

UNIVERSITAS BRAWIJAYA

