

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PADA
PEMBENTUKAN SEL DARAH PUTIH DENGAN PERLAMBATAN**

SKRIPSI

**OLEH
SITI HALIMAH
NIM. 14610046**



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019**

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PADA
PEMBENTUKAN SEL DARAH PUTIH DENGAN PERLAMBATAN**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**Oleh
Siti Halimah
NIM. 14610046**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019**

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PADA
PEMBENTUKAN SEL DARAH PUTIH DENGAN PERLAMBATAN**

SKRIPSI


Oleh
Siti Halimah
NIM. 14610046

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 12 November 2018

Pembimbing I,


Pembimbing II


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


Mohammad Jamhuri, M.Si
NIP. 19810502 200501 1 004

Mengetahui
Ketua Jurusan Matematika




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

**ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PADA
PEMBENTUKAN SEL DARAH PUTIH DENGAN PERLAMBATAN**

SKRIPSI

Oleh
Siti Halimah
NIM. 14610046

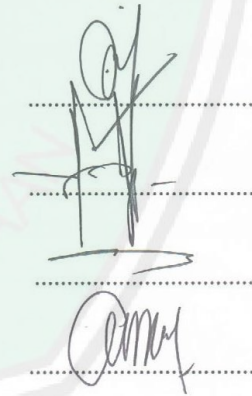
Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
Dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)
Tanggal 07 Desember 2018

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

Ketua Penguji : Hairur Rahman, M.Si

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Anggota Penguji : Mohammad Jamhuri, M.Si



Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Siti Halimah

NIM : 14610046

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Kestabilan Model Matematika pada Pembentukan

Sel Darah Putih dengan Perlambatan

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

Malang, 06 Maret 2019

Yang membuat pernyataan,



Siti Halimah
NIM. 14610046

MOTO

“إِنَّمَا الْأَعْمَالُ بِالنِّيَّةِ وَلِكُلِّ امْرِيٍّ مَا نَوَى”

“Amal itu tergantung pada niatnya, dan seseorang hanya mendapatkan sesuai niat tersebut”



PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Kedua orang tua penulis, bapak M. Zainul Chabib dan ibu Siti Alfiah.

Saudara-saudari penulis, mas Abdul Latif Bagus Sholihin, adik Siti Aisyah,

dan adik Nur Rachmawati,

yang senantiasa dengan ikhlas mendoakan, memberi nasihat, semangat,

dan kasih sayang yang tak ternilai bagi penulis.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji bagi Allah Swt atas rahmat, taufik serta hidayah-Nya, sehingga penulis mampu menyelesaikan penyusunan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapat bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya penulis sampaikan terutama kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. Haris, M.Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan arahan, nasihat, motivasi, dan berbagi pengalaman yang berharga kepada penulis.
5. Mohammad Jamhuri, M.Si, selaku dosen pembimbing II yang telah banyak memberikan arahan dan berbagi ilmunya kepada penulis.
6. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama seluruh dosen, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.

7. Bapak dan ibuk tercinta yang selalu memberikan do'a, semangat, serta motivasi kepada penulis sampai saat ini.
8. Sahabat-sahabat terbaik penulis yang selalu menemani, membantu, dan memberikan dukungan sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini.
9. Seluruh teman-teman di Jurusan Matematika angkatan 2014 (MATH EIGEN) khususnya Matematika-B, teman kos-kos saya, santri kamar 35 dan KCB 1 Gasek PP. Sabilurrosyad yang berjuang bersama-sama untuk meraih mimpi, terimakasih kenang-kenangan indah yang dirajut bersama dalam menggapai impian.
10. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini baik moril maupun materiil.

Semoga Allah Swt melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Akhirnya penulis berharap semoga dengan rahmat dan izin-Nya mudah-mudahan skripsi ini bermanfaat bagi penulis dan bagi pembaca. *Amiin.*

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 06 Maret 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
ملخص	xvi
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Batasan Masalah.....	4
1.6 Metode Penelitian.....	5
1.7 Sistematika Penulisan	6
 BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Persamaan Diferensial Biasa Bergantung Waktu	8
2.1.1 Persamaan Diferensial Tundaan.....	9
2.2 Leukosit.....	10
2.2.1 Definisi.....	10
2.2.2 Fungsi Utama Leukosit	10
2.2.3 Proses Produksi Leukosit	11
2.2.4 Kelainan dalam Produksi Leukosit	12
2.3 Analisis Kestabilan Titik Tetap.....	13
2.3.1 Titik Tetap (Titik Keseimbangan).....	13
2.3.2 Linearisasi	14
2.3.3 Persamaan Karakteristik.....	14

2.3.4	Kestabilan Titik Tetap.....	18
2.4	Penelitian Terdahulu	21
2.4.1	Pendahuluan	21
2.4.2	Model	22
2.5	Kestabilan Menurut Al-Qur'an	28

BAB III PEMBAHASAN

3.1	Deskripsi Model Matematika pada Pembentukan Sel Darah Putih dengan Perlambatan	29
3.2	Analisis Kestabilan Model Matematika pada Produksi Sel Darah Putih	35
3.2.1	<i>Fixed Point</i> (Titik Tetap) Model Tanpa Perlambatan	35
3.2.2	Linearisasi Model.....	39
3.2.3	Nilai Eigen dan Sifat Kestabilan Titik Tetap	43
3.2.4	Simulasi Model Matematika <i>Leukopoiesis</i>	58

BAB IV PENUTUP

4.1	Kesimpulan	63
4.2	Saran.....	64

DAFTAR PUSTAKA	65
-----------------------------	----

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Parameter Model Matematika Pembentukan Sel Darah Putih dengan Perlambatan.....	29
---	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2. 1	Skema Proses Pembentukan Sel Darah Putih.....	27
Gambar 3. 1	Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih Tanpa Perlambatan	58
Gambar 3. 2	Trayektori Model Pembentukan Sel Darah Putih	59
Gambar 3. 3	Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih dengan $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 2$	59
Gambar 3. 4	Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih dengan $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 3$	60
Gambar 3. 5	Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih dengan $\tau_1 = 0$ Dan $\tau_2 = 4$	61
Gambar 3. 6	Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih dengan $\tau_1 = 0$ Dan $\tau_2 = 5.5$	61

ABSTRAK

Halimah, Siti. 2018. **Analisis Kestabilan Model Matematika pada Pembentukan Sel Darah Putih dengan Perlambatan**. Skripsi. Jurusan Matematika. Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) Mohammad Jamhuri, M.Si.

Kata kunci: sel darah putih, model matematika, analisis kestabilan, titik tetap, linierisasi, perlambatan, waktu tunda.

Model matematika banyak digunakan dibidang fisika, biologi, kimia, maupun kedokteran. Leukopoiesis adalah proses pembentukan dan perkembangan tipe sel darah putih. Proses leukopoiesis dimulai dari sel induk diam yang berasal dari hematopoietik dan produk akhir leukopoiesis yaitu berupa sel darah putih. Pada saat pendiferensiasi sel darah terdapat perlambatan waktu dalam sub-proses produksi sel darah putih yang dapat mengakibatkan penyakit berat, seperti neutropenia siklis. Model ini terdiri dari dua persamaan diferensial nonlinier dengan adanya dua waktu perlambatan yang pertama merupakan durasi waktu siklus sel dan yang kedua yaitu waktu yang diperlukan untuk melakukan generasi. Pada model ini, variabel yang dibahas yaitu populasi sel induk diam yang berasal dari hematopoietik dan yang kedua adalah populasi dari sub-proses hematopoietik yaitu sel darah putih.

Berdasarkan dari perhitungan model, diperoleh satu titik tetap dan penelitian ini bertujuan untuk mengetahui kestabilan model matematika pada pembentukan sel darah putih tersebut. Sehingga dapat mengetahui waktu perlambatan yang dapat ditoleransi agar bersifat stabil dan mencegah ketidak stabilan yang dapat menimbulkan penyakit.

ABSTRACT

Halimah, Siti. 2018. **Stability Analysis of Mathematical Models on the Formation of White Blood Cells with Deceleration**. Thesis. Department of Mathematics. Faculty of Science and Technology, State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) Mohammad Jamhuri, M.Si.

Keywords: white blood cells, mathematical models, stability analysis, fixed Points, linearization, deceleration, delay time.

Mathematical models are used in physics, biology, chemistry, and medicine. Leukopoiesis is the process of forming and developing white blood cell types. The process of leukopoiesis starts from silent stem cells originating from hematopoietic and final products of leukopoiesis which are white blood cells. At the time of differentiation of blood cells there is a slowing down of time in the sub-process of production of white blood cells which can cause serious illness, such as cyclic neutropenia. This model consists of two nonlinear differential equations with the presence of two deceleration times, the first being the duration of the cell cycle time and the second, the time needed to make a generation. In this model, the variables discussed are the population of silent stem cells originating from hematopoietic and the second is the population of the hematopoietic sub-process of white blood cells.

Based on the calculation of the model, obtained a fixed point and this study aims to determine the stability of the mathematical model in the formation of white blood cells. So that it can find out the slowdown time that can be tolerated so that it is stable and prevents instability that can cause disease.

ملخص

حليمة، سيتي. 2018. تحليل الاستقرار من النماذج الرياضية على تشكيل خلايا الدم البيضاء مع التباطؤ. البحث جامعي. شعبة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا. جامعة مولانا مالك ابراهيم الحكومية الإسلامية - مالانج. مستشار: (I) د. عثمان باجالي، ماجستير (II) محمد جمهوري، ماجستير.

الكلمات الرئيسية: خلايا الدم البيضاء، النماذج الرياضية، تحليل الثبات، النقاط الثابتة، الخطوط الخطية، التباطؤ، وقت التأخير.

تستخدم النماذج الرياضية على نطاق واسع في مجالات الفيزياء والبيولوجيا والكيمياء والطب. *Leukopoiesis* هو عملية تشكيل وتطوير أنواع خلايا الدم البيضاء. تبدأ عملية تكون *Leukopoiesis* من الخلايا الجذعية الصامتة الناشئة من تكون الدم والنواتج النهائية من *Hematopoiesis* وهي خلايا الدم البيضاء. في وقت التفريق بين خلايا الدم هناك تباطؤ في الوقت في العملية الفرعية لإنتاج خلايا الدم البيضاء التي يمكن أن تسبب مرض خطير، مثل *Neutropenia Siklis*. يتكون هذا النموذج من معادلتين تفاضليتين غير خطيتين مع وجود زمنين للتباطؤ، الأول هو مدة دورة الخلية، والثاني هو الوقت اللازم لإنشاء جيل. في هذا النموذج، المتغيرات التي تمت مناقشتها هي مجموعة من الخلايا الجذعية الصامتة الناشئة عن تكون الدم، والثاني هو عدد السكان في العملية الفرعية المكونة للدم لخلايا الدم البيضاء.

استناداً إلى حساب النموذج، تم الحصول على نقطة ثابتة وتهدف هذه الدراسة إلى تحديد ثبات النموذج الرياضي في تكوين خلايا الدم البيضاء. بحيث يمكن معرفة وقت التباطؤ الذي يمكن تحمله بحيث يكون مستقرًا ويمنع عدم الاستقرار الذي يمكن أن يسبب المرض.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Leukopoiesis adalah proses pembentukan dan perkembangan tipe sel darah putih. Proses leukopoiesis dimulai dari sel induk diam yang berasal dari hematopoietik dan produk akhir leukopoiesis yaitu berupa sel darah putih. Leukopoiesis yaitu proses produksi dan regulasi dari sel darah putih. Hal ini didasarkan pada diferensiasi sel induk hemapoietik. Proses pembentukan sel darah putih tidaklah selalu lancar, pada saat pendiferensiasi sel darah terdapat perlambatan waktu dalam sub-proses produksi sel darah putih yang dapat mengakibatkan penyakit berat, seperti neutropenia siklis dan leukemia. Sub-proses hematopoietis di bawah pengaruh dari G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) berupa faktor pertumbuhan yang hanya bertindak untuk pertumbuhan leukosit, setelah pembelahan selanjutnya, leukosit dibentuk dan meninggalkan sum-sum tulang untuk memasuki aliran darah.

Karena perlambatan dalam fase proliferasi atau dalam penambahan faktor pertumbuhan, jumlah pembelahan dalam pembentukan sel darah putih dan kuantitas dari sel terlibat dapat berkurang, dan permasalahan ini muncul pada tingkat seluler yang berbeda yang kadang-kadang menyebabkan penyakit pada sel darah putih. Salah satu penyakit pada leukosit yaitu neutropenia siklis. Penyakit neutropenia digolongkan berdasarkan penurunan periodik pada jumlah neutrofil. Neutrofil adalah salah satu jenis sel darah putih. Penyakit ini dapat menurunkan tingkat leukosit dari normal sampai nilai yang rendah, dan kadang-kadang tidak dapat dideteksi.

Model yang digunakan untuk menganalisis proses pembentukan sel darah putih dalam penelitian, berdasarkan penelitian Adimy tahun 2006 yang berjudul “*Periodic Oscillations in Leukopoiesis Model with Two Delays*”. Model ini menggambarkan tentang proses pada pembentukan sel darah putih, tetapi sebelum menjadi sel darah putih terdapat sebuah sel darah yaitu sel darah diam hematopoietik ($Q(t)$) dan sel darah putih ($W(t)$) sebagai dua persamaan diferensial nonlinier dengan adanya dua waktu perlambatan yang pertama merupakan durasi waktu siklus sel (τ_1) dan yang kedua yaitu waktu yang diperlukan untuk melakukan generasi (τ_2). Pada model ini, terdapat loop umpan balik antara fase istirahat dan fase proliferasi yang mengatur tingkat masuk dalam proliferasi dari tahap G_0 . Diferensiasi sel induk hematopoietik terjadi pada fase G_0 . Mengikuti divisi-divisi, sel-sel induk menjadi sel-sel induk yang berkomitmen, yang diprogram untuk menghasilkan satu dari tiga jenis sel darah. Ditunjukkan dengan (k) sebagai tingkat diferensiasi sel induk hematopoietik menggambarkan umpan balik negatif (*negative feedback*), mirip dengan tingkat pengenalan β dan tergantung pada populasi sel darah putih $W(t)$ dan (K) tingkat diferensiasi dalam sel darah lainnya (sel darah merah dan trombosit), parameter (β_0) menunjukkan tingkat pengantar yang maksimal dalam fase yang berproliferasi.

Berdasarkan latar belakang tersebut, peneliti ingin mengkaji tentang proses pembentukan sel darah putih dengan sub-proses di dalamnya yang juga akan dihitung waktu tersebut yang disebut dengan waktu tunda atau waktu perlambatan dan menganalisis tentang stabilitas pada pembentukan sel darah putih jika ditambahkan waktu pada sub-proses pembentukan akan mencapai kestabilan atau mengalami osilasi secara terus menerus. Jika mencapai kestabilan maka sel darah

putih akan bereproduksi sesuai standart normal, jika mencapai ketidakstabilan, maka dapat menyebabkan timbulnya suatu penyakit seperti neutropenia siklis. Oleh karena itu, penelitian ini mengambil judul “Analisis Kestabilan Model Matematika pada Pembentukan Sel Darah Putih dengan Perlambatan”.

Penelitian ini merujuk pada firman Allah SWT dalam QS. Al-Qiyamah ayat 37-39 yang berbunyi:

أَلَمْ يَكُ نُطْفَةً مِّن مَّنِيِّ يُمْنَىٰ (٣٧) ثُمَّ كَانَ عَلَقَةً فَخَلَقَ فَسَوَّىٰ (٣٨) فَجَعَلَ مِنْهُ
الزَّوْجَيْنَ الذَّكَرَ وَالْأُنثَىٰ (٣٩)

Artinya: “Bukankah dia dahulu setetes mani yang ditumpahkan (kedalam rahim). Kemudian mani itu menjadi segumpal darah, lalu Allah SWT menciptakannya, dan menyempurnakannya. Lalu Allah SWT menjadikan daripadanya sepasang laki-laki dan perempuan.”

Dari ayat di atas menunjukkan bahwa yang dimaksud yaitu manusia diciptakan dari segumpal darah, sebelum segumpal darah, terdapat “nuthfat” yaitu inti sari yang dijadikan air mani sebagai awal mula gumpalan darah itu berasal tersimpan di dalam tempat yang kokoh yang dinamakan rahim. Kemudian mani tersebut menjadi darah beku yang disebut sebagai “alaqah” yaitu darah beku yang menggantung di rahim, maka darah beku tersebut menjadi gumpalan darah, yang kemudian akan menjadi daging dan dibalut dengan tulang belulang yang disebut sebagai “mudghah”, setelah itu akan ditiupkan ruh dalam mudghah tersebut.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, rumusan masalah dalam skripsi ini adalah:

1. Bagaimana deskripsi model matematika pada proses pembentukan sel darah putih dengan perlambatan?

2. Bagaimana analisis kestabilan model matematika pada proses pembentukan sel darah putih dengan perlambatan?

1.3 Tujuan Penelitian

Dari rumusan masalah tersebut, maka tujuan penulisan skripsi ini adalah:

1. Mendeskripsikan model matematika pada proses pembentukan sel darah putih dengan perlambatan.
2. Menganalisis kestabilan model matematika pada proses pembentukan sel darah putih dengan perlambatan.

1.4 Manfaat Penelitian

Sesuai dengan tujuan penelitian, maka manfaat dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Dapat mengetahui gambaran rinci dalam model matematika pada proses pembentukan sel darah putih dengan waktu perlambatan.
2. Dapat mengetahui stabilitas dari model pembentukan sel darah putih disertai dengan perlambatan.

1.5 Batasan Masalah

Untuk lebih jelas dan lebih terarah pada sasaran yang diharapkan dalam pembahasan, maka diperlukan adanya pembatasan masalah yang akan dibahas.

Dalam penelitian ini, pembahasan masalah akan dibatasi mengenai:

1. Model yang digunakan adalah berbentuk persamaan diferensial biasa nonlinier yang dirumuskan oleh Mostafa Adimy (2006) yang berjudul *Periodic Oscillations in Leukopoiesis Models with Two Delays*.

$$\frac{dQ}{dt} = -[K + k(W(t)) + \beta(Q(t))]Q(t) + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(Q(t - \tau_1))Q(t - \tau_1)$$

$$\frac{dW}{dt} = -\gamma_2W(t) + Ak(W(t - \tau_2))Q(t - \tau_2)$$

2. Kasus kestabilan yang dibahas yaitu saat $\tau_1 > 0$ dan $\tau_2 = 0$ dengan parameter pada Tabel (3.1).

3. Waktu perlambatan yang digunakan dalam simulasi yaitu:

$$\tau_1 = 0 \text{ hari dan } \tau_2 = 0 \text{ hari}$$

$$\tau_1 = 2 \text{ hari dan } \tau_2 = 0 \text{ hari}$$

$$\tau_1 = 3 \text{ hari dan } \tau_2 = 0 \text{ hari}$$

$$\tau_1 = 4 \text{ hari dan } \tau_2 = 0 \text{ hari}$$

$$\tau_1 = 5.5 \text{ hari dan } \tau_2 = 0 \text{ hari}$$

4. Analisis model diarahkan pada deskripsi model, analisis kestabilan di sekitar titik tetap, dan simulasi model.

1.6 Metode Penelitian

Dalam penelitian ini metode yang digunakan adalah studi literatur, yakni dengan menelaah buku, jurnal dan referensi lain yang mendukung dengan penggunaan model yang sudah ada dengan sedikit perubahan pada model tersebut.

Langkah-langkah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mendeskripsikan model matematika yang akan dijelaskan sebagai berikut:
 - a. Menjelaskan variabel, parameter dan setiap persamaan yang akan digunakan pada model matematika.
2. Menganalisis kestabilan model dalam penelitian ini sebagai berikut:
 - a. Menentukan titik tetap (*fixed point*).
 - b. Melakukan linearisasi terhadap model menggunakan deret Taylor.
 - c. Menentukan nilai Eigen.
 - d. Melakukan simulasi terhadap model matematika pembentukan sel darah putih (*leukopoiesis*) dengan perlambatan.
 - e. Menginterpretasi hasil simulasi model matematika pembentukan sel darah putih (*leukopoiesis*) dengan perlambatan.
 - f. Membuat kesimpulan.

Kesimpulan ditulis untuk mengetahui bagaimana hasil akhir dari penelitian. Mengetahui syarat awal dari model matematika pembentukan sel darah putih dengan waktu tunda. Mengetahui bagaimana hasil simulasi terhadap model pembentukan sel darah putih dengan waktu tunda.

1.7 Sistematika Penulisan

Untuk mempermudah dalam menelaah dan memahami penelitian ini, maka peneliti menggunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab. Masing-masing bab dibagi menjadi beberapa subbab sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Berisi tentang latar belakang masalah yang diteliti, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Berisi tentang teori-teori yang berhubungan dengan pembahasan antara lain persamaan differensial tundaan, titik kesetimbangan, linierisasi, nilai Eigen dan vektor Eigen, analisis kestabilan, leukosit.

Bab III Pembahasan

Berisi tentang deskripsi model matematika sel induk diam dan sel darah putih. Identifikasi model pembentukan sel darah putih. Analisis kestabilan model ditunjukkan dengan grafik perilaku model terhadap waktu.

Bab IV Penutup

Berisi tentang kesimpulan dari hasil pembahasan serta saran untuk penelitian selajutnya.

BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial Biasa Bergantung Waktu

Persamaan diferensial adalah suatu persamaan yang melibatkan suatu fungsi yang dicari dan turunannya (Bronson dan Costa, 2006). Persamaan diferensial terbagi atas dua macam yaitu persamaan diferensial biasa (PDB) dan persamaan diferensial parsial (PDP).

Persamaan diferensial biasa (*ordinary differential equation*) adalah suatu persamaan diferensial yang melibatkan hanya satu variabel bebas. Jika diambil $y(x)$ sebagai suatu fungsi satu variabel, dengan x dinamakan variabel bebas dan y dinamakan variabel tak bebas, maka suatu persamaan diferensial biasa (disingkat PDB) dapat dinyatakan dalam bentuk (Nugroho, 2011).

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

Persamaan diferensial parsial adalah suatu persamaan diferensial yang melibatkan dua atau lebih variabel bebas (Nugroho, 2011). Tingkat (orde) persamaan diferensial adalah tingkat tertinggi turunan yang timbul. Derajat (pangkat) persamaan diferensial yang dapat ditulis sebagai polinomial dalam turunannya adalah derajat turunan tertinggi yang terjadi (Ayres, 1992).

Persamaan diferensial linier adalah persamaan differensial yang berpangkat satu dalam peubah bebas dan turunan-turunannya, yaitu persamaan differensial yang berbentuk (Waluya, 2006):

$$a_0(t)y^{(n)} + a_1(t)y^{(n-1)} + \dots + a_n y = g(t) \quad (2.2)$$

Didefinisikan a_0, a_1, \dots, a_n dan $f(t)$ adalah fungsi-fungsi yang kontinu pada suatu selang I dan koefisien pertama $a_n(x) \neq 0 \forall x \in I$.

Sesuai definisi di atas, persamaan 2.2 merupakan persamaan diferensial linier, karena berpangkat satu dalam peubah bebas dan turunannya.

Sistem persamaan diferensial non linier adalah persamaan yang terdiri dari lebih dari satu persamaan yang saling terkait. Sistem dari dua persamaan diferensial non linier dengan dua fungsi yang tak diketahui, berikut ini bentuk umumnya:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax + by + F(x, y) \\ \dot{y} &= cx + dy + G(x, y)\end{aligned}\tag{2.3}$$

Dimana $ad - bc \neq 0$.

2.1.1 Persamaan Diferensial Tundaan

Persamaan diferensial tundaan adalah suatu persamaan diferensial fungsional sederhana yang lebih sering muncul dalam persoalan nyata. Hal ini berarti bahwa persamaan yang menyatakan beberapa turunan dari x pada waktu t , terhadap x dan turunan-turunannya yang lebih rendah pada waktu t , dan pada beberapa waktu sebelumnya ($t - \tau$), dengan τ menyatakan besarnya tundaan waktu (Arizona dan Fuad, 2014).

Diketahui bentuk persamaan diferensial tundaan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\dot{x}(t) &= f(t, x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_n), t), t \geq t_0 \\ x(t) &= \varphi(t), \quad t \geq t_0\end{aligned}\tag{2.4}$$

Metode penyelesaian persamaan tundaan ada beragam. Metode dasar yang dapat digunakan untuk menyelesaikan persamaan diferensial tundaan secara analitik adalah Metode Step. Dengan menggunakan metode tersebut pencarian solusi dari persamaan diferensial tundaan dilakukan dengan cara membagi solusi ke dalam interval yang berbeda-beda.

Dengan $x(t) = H(t)$ pada interval awal

$$-\max(\tau_i) \leq t \leq 0 \quad (2.5)$$

Untuk $i = 1, 2, \dots, q$.

Misalkan $b = \min(\tau_i)$, sehingga nilai dari $x(t - \tau_i)$ yaitu $H(t - \tau_i)$ terdefinisi pada interval $0 \leq t \leq b$.

2.2 Leukosit

2.2.1 Definisi

Menurut (Sherwood, 2014). Leukosit (sel darah putih) adalah unit yang dapat bergerak pada sistem pertahanan imun tubuh. Imunitas adalah kemampuan tubuh untuk menahan atau menyingkirkan benda asing atau abnormal yang berpotensi merugikan. Leukosit dan turunan-turunannya, bersama dengan berbagai protein plasma, membentuk sistem imun, suatu sistem pertahanan internal yang mengenalkan menghancurkan atau menetralkan benda-benda dalam tubuh yang asing bagi “individu normal”. Secara spesifik, sistem imun (1) mempertahankan tubuh dari invasi mikroorganisme penyebab penyakit (misalnya bakteri dan virus); (2) berfungsi sebagai “petugas kebersihan” yang membersihkan sel-sel tua (misalnya sel darah merah yang sudah tua) dan sisa jaringan (misalnya, jaringan yang rusak akibat trauma atau penyakit), menyediakan jalan bagi penyembuhan luka dan perbaikan jaringan; (3) mengidentifikasi dan menghancurkan sel kanker yang timbul di tubuh.

2.2.2 Fungsi Utama Leukosit

Untuk melaksanakan fungsinya, leukosit umumnya menggunakan strategi “cari dan hancurkan” yaitu, sel-sel ini pergi ke tempat invasi atau kerusakan jaringan. Penyebab utama leukosit berada di dalam darah adalah agar cepat di

angkut dari tempat produksi atau penyimpanannya ke tempat mereka di butuhkan. Tidak seperti eritrosit, leukosit mampu keluar dari darah dengan bergerak menyerupai amuba, untuk menggeliat masuk ke por kapiler yang sempit dan merangkak ke area yang di tuju. Akibatnya, sel efektor system imun tersebar luas di seluruh tubuh dan dapat mempertahankan diri di lokasi manapun. Karena itu, kami memperkenalkan leukosit-leukosit spesifik dalam darah untuk menuntaskan pembahsan tentang darah, tetapi menyisakan pembahsan lebih terperinci tentang fungsi fagositik dan imunologik sel ini, yang terutama berlangsung di jaringan.

2.2.3 Proses Produksi Leukosit

Semua leukosit pada dasarnya berasal dari precursor sel umum sel punca pluripotent yang tidak berdiferensiasi di sumsum tulang yang juga menghasilkan eritrosit dan trombosit. Sel-sel yang ditakdirkan untuk menjadi leukosit akhirnya berdiferensiasi menjadi berbagai turunan sel dan berproliferasi di bawah pengaruh faktor stimulatorik yang sesuai. Granulosit dan monosit hanya diproduksi di sumsum tulang, yang membebaskan leukosit matur ini ke dalam darah. Limfosit aslinya berasal dari sel-sel prekursor di sumsum tulang tetapi sebagian besar limfosit baru sebenarnya dihasilkan oleh koloni limfosit yang sudah ada di jaringan limfoid yang pada awalnya terpopulasi oleh sel-sel yang berasal dari sumsum tulang.

Jumlah total leukosit dalam keadaan normal berkisar dari 5 juta hingga 10 juta per milliliter darah, dengan rerata 7 juta atau $7000/\text{mm}^3$. Leukosit merupakan sel darah yang paling sedikit jumlahnya (sekitar 1 sel darah putih untuk setiap 700 sel darah merah), bukan karena diproduksi lebih sedikit tetapi karena sekitar dua pertiga leukosit dalam darah adalah granulosit, terutama neutrofil, sementara

sepertiga agranulosit, terutama limfosit. Namun, jumlah total sel darah putih dan presentase masing-masing tipe dapat sangat bervariasi untuk memenuhi kebutuhan pertahanan yang berubah. Berbagai jenis leukosit secara selektif diproduksi dengan kecepatan bervariasi, bergantung pada jenis dan tingkat serangan yang harus dihadapi oleh tubuh, contohnya seperti pada neutrofilia. Cara kimiawi yang berasal dari jaringan yang mengalami infeksi atau kerusakan atau dari leukosit aktif itu sendiri mengatur kecepatan produksi berbagai leukosit. Cara spesifik yang analog dengan eriprietin mengarahkan diferensiasi dan proliferasi masing-masing tipe sel. Sebagian cara ini telah berhasil diketahui dan dapat diproduksi di laboratorium; salah satunya *granulocyte colony stimulating factor*, yang merangsang peningkatan replikasi dan pembebasan granulosit, khususnya neutrofil, dari sumsum tulang. Dipasarkan dengan nama *Neulasta*, agen sintetik ini adalah alat terapik baru yang sangat poten yang dapat digunakan sebagai penyokong pertahanan sehingga menurunkan insiden infeksi pada pasien kanker yang sedang menjalani kemoterapi. Obat ini menekan semua sel yang cepat membelah, termasuk sel hematopoietik di sumsum tulang, dan sel kanker yang telah ditargetkan.

2.2.4 Kelainan dalam Produksi Leukosit

Meskipun kadar leukosit dapat bervariasi, perubahan kadar ini biasanya terkontrol dan disesuaikan berdasarkan kebutuhan tubuh. Namun, dapat terjadi kelainan dalam produksi leukosit yang berada diluar kendali, yaitu sel darah putih yang dihasilkan mungkin terlalu sedikit atau terlalu banyak. Sumsum tulang dapat sangat memperlambat atau bahkan menghentikan produksi sel darah putih jika terpajan ke bahan kimia toksik tertentu (misalnya, benzene dan obat anti kanker) atau radiasi berlebihan. Konsekuensi paling serius adalah penurunan fagosit

professional (neutrofil dan makrofag) yang sangat menurunkan kemampuan pertahanan tubuh terhadap mikroorganisme yang masuk. Jika sumsum tulang mengalami kegagalan, satu-satunya pertahanan yang masih tersedia adalah kemampuan imun limfosit yang diproduksi oleh organ-organ limfoid.

2.3 Analisis Kestabilan Titik Tetap

2.3.1 Titik Tetap (Titik Keseimbangan)

Definisi:

“Titik tetap dari suatu pemetaan $T: M \rightarrow M$, dengan M merupakan suatu himpunan sebarang, dan $m \in M$ yang dipetakan pada dirinya sendiri oleh pemetaan tersebut.

Dengan kata lain dibuat titik tetap oleh pemetaan tersebut T dan dinotasikan sebagai berikut : $T(m) = m$.

Misal diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y, z) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y, z) \\ \frac{dz}{dt} &= h(x, y, z)\end{aligned}\tag{2.6}$$

Dengan f dan g merupakan fungsi kontinu dari x dan y , serta derivatif parsial pertamanya juga kontinu. Titik kritis persamaan 2.12 adalah titik (x^*, y^*, z^*) dari (x, y, z) sedemikian hingga $f(x^*, y^*, z^*) = g(x^*, y^*, z^*) = h(x^*, y^*, z^*) = 0$.

Titik tetap x^* , y^* dan z^* diperoleh jika $\frac{dx}{dt} = 0$, $\frac{dy}{dt} = 0$ dan $\frac{dz}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$, $\frac{dy}{dt} = 0$ dan $\frac{dz}{dt} = 0$ disebut keadaan setimbang, sehingga titik kritis tersebut disebut titik tetap.

2.3.2 Linearisasi

Linearisasi adalah proses pendekatan persamaan diferensial nonlinear dengan persamaan diferensial linear untuk membantu memahami persamaan diferensial nonlinear. Suatu sistem dimana f dan g adalah nonlinear yaitu:

$$\begin{aligned}\frac{dx(t)}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy(t)}{dt} &= g(x, y)\end{aligned}\tag{2.7}$$

selanjutnya akan dicari pendekatan sistem linear di sekitar titik tetap (x^*, y^*) dengan melakukan ekspansi menurut deret Taylor disekitar (x^*, y^*) dan menghilangkan suku nonlinearnya sebagai berikut (Boyce dan DiPrima, 2001).

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)\end{aligned}\tag{2.8}$$

Pada keadaan setimbang $f(x^*, y^*) = 0, g(x^*, y^*) = 0$ sehingga diperoleh persamaan linear sebagai berikut :

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)\end{aligned}\tag{2.9}$$

2.3.3 Persamaan Karakteristik

Sistem (2.9) tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \mathbf{A} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \text{ dimana } \mathbf{A} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix}$$

Dimana \mathbf{A} pada $x = x^*, y = y^*$. Matriks tersebut disebut matriks Jacobian. Setelah didapatkan matriks Jacobian maka langkah selanjutnya akan menganalisis mengenai kesetabilannya (Boyce dan DiPrima, 2001).

Definisi:

Jika A adalah matriks berordo $n \times n$. Vektor $x \in R^n$ dan $x \neq 0$ disebut vektor Eigen jika terdapat λ bilangan real, yang disebut nilai Eigen, sehingga memenuhi persamaan:

$$Ax = \lambda x \quad (2.10)$$

Dari definisi diatas dapat diketahui persyaratan untuk nilai Eigen maupun vektor Eigen. Nilai Eigen merupakan bilangan real, yang berarti dapat bernilai nol, negatif maupun positif, sedangkan vektor Eigen x merupakan bilangan anggota dari R^n untuk matriks A yang berukuran $n \times n$ dan x bukan vektor nol. Maka tulis kembali $Ax = \lambda x$ sebagai $Ax = \lambda Ix$ atau secara ekuivalen $(A - \lambda I)x = 0$.

Dengan mengingat vektor Eigen $x \neq 0$ maka persamaan diatas harus mempunyai penyelesaian tak-trivial, dan didapatkan

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.11)$$

atau dengan kata lain,

$$\begin{bmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{bmatrix} \quad (2.12)$$

Persamaan (2.12) disebut persamaan karakteristik atau biasa disebut persamaan penolong karena persamaan ini menolong menyederhanakan permasalahan pencarian nilai Eigen menjadi lebih sederhana. Matriks skalar-skalar yang memenuhi persamaan ini adalah nilai Eigen dari A . Jika diperluas, maka $\det(A - \lambda I)$ adalah sebuah polinomial p dalam variabel A yang disebut polinomial karakteristik matriks A (Imrona, 2013).

Dapat ditunjukkan bahwa jika \mathbf{A} adalah matriks $n \times n$, maka polinomial karakteristik \mathbf{A} memiliki derajat n dan koefisien variabel λ^n adalah satu. Polinomial karakteristik $p(\lambda)$ dari sebuah matriks $n \times n$ memiliki bentuk :

$$p(\lambda) = \det(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}) = \lambda^n + c_1 \lambda^{n-1} + \dots + c_n \quad (2.13)$$

Berdasarkan teorema dasar aljabar bahwa persamaan karakteristik adalah

$$\lambda^n + c_1 \lambda^{n-1} + \dots + c_n = 0 \quad (2.14)$$

Memiliki sebanyak-banyaknya n solusi yang berbeda, sehingga matriks $n \times n$ memiliki sebanyak-banyaknya n nilai Eigen yang berbeda (Anton dan Rorres, 2004).

Misalkan diberikan sebuah sistem beberbentuk seperti berikut:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= ax + by \\ \dot{y} &= cx + dy \end{aligned} \quad (2.15)$$

Sehingga matriks koefisien dari persamaan tersebut

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix} \quad (2.16)$$

Berdasarkan persamaan (2.15), akan didapatkan persamaan karakteristik:

$$\det \begin{pmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{pmatrix} = 0 \quad (2.17)$$

Akan mendapatkan persamaan karakteristik

$$(a - \lambda)(d - \lambda) - bc = 0 \quad (2.18)$$

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + ad - bc = 0 \quad (2.19)$$

Dapat juga ditulis

$$\lambda^2 - \tau\lambda + \Delta = 0 \quad (2.20)$$

Dengan

$$\tau = \text{trace}(\mathbf{A}) = a + d \text{ dan } \Delta = \det(\mathbf{A}) = ad - bc$$

Diperoleh nilai Eigen dari \mathbf{A} adalah

$$\lambda_{1,2} = \frac{\tau \pm \sqrt{\tau^2 - 4\Delta}}{2a} \quad (2.21)$$

Sedangkan menurut (Strogatz, 1994) titik tetap dengan nilai Eigen kompleks yang dinotasikan sebagai berikut:

$$\lambda_{1,2} = \alpha \pm i\beta \quad (2.22)$$

dengan asumsi $\beta \neq 0$, bersifat spiral stabil jika $\alpha < 0$ dan bersifat spiral tak stabil jika $\alpha > 0$.

Berdasarkan persamaan karakteristik untuk menentukan kestabilan suatu titik tetap dapat menggunakan kriteria *Routh-Hurwitz*. Misalkan a_1, a_2, \dots, a_n adalah bilangan asli dan $a_j = 0$ jika $j > n$ dengan persamaan polinomial karakteristik:

$$f(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-2}\lambda^2 + a_{n-1}\lambda + a_n = 0$$

Nilai Eigen dari persamaan di atas akan mempunyai bagian real negatif jika dan hanya jika determinan matriks $\mathbf{M}_{i \times i}$ untuk $i = 1, 2, 3, \dots, n$ dengan:

$$\mathbf{M}_i = \begin{bmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & a_{2i-1} \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots & a_{2i-2} \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & a_{2i-3} \\ 0 & 1 & a_2 & \dots & a_{2i-4} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_i \end{bmatrix}$$

Adalah positif. Menurut kriteria *Routh-Hurwitz* pada teorema di atas untuk suatu nilai i (untuk $i = 2, 3, 4$), titik tetap x^* akan stabil jika dan hanya jika:

$$i = 2; a_1 > 0, a_2 > 0$$

$$i = 3; a_1 > 0, a_3 > 0, a_1 a_2 > a_3$$

$$i = 4; a_1 > 0, a_3 > 0, a_4 > 0, a_1 a_2 a_3 > a_3^2 + a_1^2 a_4$$

Berdasarkan persamaan karakteristik cara yang digunakan untuk mengetahui kemungkinan adanya akar real positif dari sebuah persamaan polinom berderajat n adalah dengan menggunakan aturan tanda Descartes yang dinyatakan sebagai berikut, misalkan:

$$p(m) = a_0m^{b_0} + a_1m^{b_1} + a_2m^{b_2} + \dots + a_nm^{b_n} \quad (2.23)$$

Merupakan polinomial derajat n dengan koefisien real a_i dan b_i adalah bilangan bulat yang memenuhi $0 \leq b_0 < b_1 < \dots < b_n$. Maka banyaknya akar real positif dari $p(m)$ sama dengan banyaknya variasi tanda koefisien polinomialnya a_0, a_1, \dots, a_n .

2.3.4 Kestabilan Titik Tetap

Suatu kestabilan titik tetap dari sistem persamaan diferensial biasa nonlinear ditentukan dengan terlebih dahulu melakukan linearisasi di sekitar titik tetapnya. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pelinearan adalah dengan deret Taylor. Selanjutnya kestabilan titik tetap dan jenis kestabilan ditentukan berdasarkan nilai Eigen yang dihasilkan dari persamaan (Boyce dan DiPrima, 2001).

Penentuan kestabilan titik kesetimbangan sistem autonomous dapat diperoleh dengan melihat nilai-nilai Eigennya, yaitu $\lambda_i, i = 1, 2, 3, \dots, n$ yang diperoleh dari persamaan karakteristik dari A yaitu $A - \lambda I = 0$. Secara umum kestabilan titik tetap mempunyai tiga perilaku dengan syarat sebagai berikut.

1. Stabil

Suatu titik tetap (x^*, y^*) dari suatu sistem dikatakan stabil jika:

- a. Setiap nilai Eigen real adalah negatif ($\lambda_i < 0, i = 1, 2, \dots, n$)

- b. Setiap komponen nilai Eigen kompleks, bagian realnya lebih kecil atau sama dengan nol, $Re(\lambda_i) \leq 0, i = 1, 2, \dots, n$.

2. Tidak Stabil

Suatu titik tetap (x^*, y^*) dari suatu sistem dikatakan tidak stabil jika:

- Setiap nilai Eigen real adalah positif ($\lambda_i > 0, i = 1, 2, \dots, n$)
- Setiap komponen nilai Eigen kompleks, bagian realnya lebih besar dari nol, $Re(\lambda_i) > 0, i = 1, 2, \dots, n$.

3. Pelana (*Saddle*)

Suatu titik tetap (x^*, y^*) dari suatu sistem adalah pelana jika perkalian dua nilai Eigen *real* adalah negatif ($\lambda_i \cdot \lambda_j < 0$, untuk setiap i dan j sembarang) (Finizio, 1998).

Digunakan beberapa teorema dalam menentukan jenis kestabilan titik kesetimbangan persamaan diferensial dengan waktu tunda sebagai berikut (Kar, 2003):

Teorema 1

Syarat dan kondisi perlu untuk titik kesetimbangan (x^*, y^*) menjadi stabil asimtotik untuk semua $\tau \geq 0$ adalah sebagai berikut:

- Bagian real untuk setiap akar-akar dari $\Delta(\lambda, 0) = 0$ adalah negatif
- Untuk setiap real w dan $\tau \geq 0$, $\Delta(iw, \tau) \neq 0$, dimana $i = \sqrt{-1}$.

Teorema 2

Jika nilai Eigen dari sebuah persamaan karakteristik bernilai positif dan teorema 1 terpenuhi dan persamaan karakteristik dalam polinom berderajat n mempunyai akar real positif, maka titik kesetimbangan (x^*, y^*) adalah stabil asimtotik untuk $\tau \geq 0$. Menurut (Adimy, dkk, 2006) Misalkan $\lambda = \eta \pm iw$ adalah

persamaan karakteristik, titik kesetimbangan (x^*, y^*) akan stabil jika $\eta < 0$. Jika terdapat suatu nilai tundaan kritis $\tau_2 > 0$ yang dapat menyebabkan $\eta(\tau) = 0$ sehingga $\tau = \pm i\omega(\tau)$ merupakan imajiner murni persamaan tersebut, maka titik kesetimbangan (x^*, y^*) mengalami perubahan sifat kestabilan. Pada kasus ini, disubstitusikan $\lambda = i\omega, \omega > 0, \omega \in \mathbf{R}$.

Setelah menemukan nilai waktu tunda kritis τ_k^\pm dan akar karakteristik yang terdapat pada garis imajiner $\lambda = i\omega$, kemudian akan diselidiki kondisi transversalabilitas. Menurut (Kar, 2003), kondisi transversalabilitas adalah kondisi yang dapat menyebabkan perubahan sifat kestabilan dari titik tetap ketika waktu tunda τ berubah. Untuk itu perlu diketahui bahwa akar karakteristik akan bergerak menuju bidang imajiner yang positif ketika waktu tunda τ membesar melebihi waktu tunda kritis τ_k^\pm . Hal ini yang disebut dengan bifurkasi. Bifurkasi adalah perubahan jumlah atau kestabilan titik tetap dalam suatu sistem dinamik. syarat Nilai parameter ketika terjadinya bifurkasi dinamakan titik bifurkasi. Salah satu jenis bifurkasi, yaitu bifurkasi Hopf. Dengan syarat kondisi transversalitas yaitu

$$\frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau} \Big|_{\tau=\tau_k^+} > 0 \text{ dan } \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau} \Big|_{\tau=\tau_k^-} < 0$$

Tabel 2.1 Kestabilan Titik Kesetimbangan Dari Sistem Dinamik

Akar persamaan karakteristik	Mendekati Sistem Linier	
	Tipe titik tetap	Stabilitas
$r_1 > r_2 > 0$	<i>Improper Node</i>	Tidak Stabil
$r_1 < r_2 < 0$	<i>Improper Node</i>	Stabil Asimtotik
$r_2 < 0 < r_1$	<i>Saddle Point</i>	Tidak Stabil
$r_1 = r_2 > 0$	<i>Proper Node, Improper Node, atau spiral Point</i>	Tidak Stabil
$r_1 = r_2 < 0$	<i>Proper Node, Improper Node, atau spiral Point</i>	Stabil Asimtotik
$r_1 = r_2 = \lambda \pm i\mu$		
$\lambda > 0$	<i>Spiral Point</i>	Tidak Stabil
$\lambda < 0$	<i>Spiral Point</i>	Stabil Asimtotik
$r_1 = i\mu, r_2 = -i\mu$	<i>Center atau Spiral Point</i>	Tidak Tetap

2.4 Penelitian Terdahulu

2.4.1 Pendahuluan

Proses yang mengarah pada produksi dan regulasi dari sel darah disebut dengan hematopoiesis. Hematopoiesis mencakup mekanisme pemicu diferensiasi dan pendewasaan dari sel induk hematopoietik. Terletak di dalam sum-sum tulang belakang, sel induk hematopoietik tidak didiferensiasi sel, tidak bisa diamati secara langsung (meski mereka dapat di lacak oleh alat), dengan kapasitas khusus dari diferensiasi (kemampuan untuk memproduksi sel identik dengan sifat yang sama). Di bawah aksi dari faktor pertumbuhan (aksi molekul seperti permainan hormon yang berperan sebagai aktivator atau inhibitor), sel induk hematopoietik memproduksi sel yang didiferensiasi seluruhnya pembelahan sel sampai sel darah (sel putih, sel darah merah, dan platelet) dibentuk dan siap untuk memasuki aliran darah.

Bagian yang menarik disini dalam leukopoiesis, proses dimana sel darah putih (disebut juga leukosit) diproduksi, dimana sub-proses dari hematopoiesis. Seperti sel darah lainnya, sel darah putih berasal dari wadah dari sel induk hematopoiesis. Di bawah pengaruh dari G-CSF (*Granulocyte colony stimulating factor*) sebuah faktor pertumbuhan yang hanya bertindak pada jalur leukosit, sel induk hematopoiesis membedakan pada asal-muasal (jadi disebut CFU, *colony forming units*), yang akan memproduksi sel pelopor sebagai akibat dari pembelahan. Setelah pembelahan selanjutnya, leukosit dibentuk dan meninggalkan sum-sum tulang belakang untuk memasuki aliran darah.

Model mereka terdiri dari sistem persamaan diferensial nonlinear dengan dua perlambatan waktu, yang mendeskripsikan durasi siklus sel dan waktu yang diperlukan oleh sebuah sel induk hematopoietik untuk memproduksi sel darah putih dengan cara diferensiasi. (Bernard, dkk, 2003) menjabarkan model mereka dengan menggunakan asumsi quasi posisi stabil (sehingga tingkat diferensiasi dalam sistem (2.45) diasumsikan menjadi konstan dalam model mereka), menghasilkan sebuah sistem tidak berpasangan yang baru, dimana revolusi adalah ekuivalen pada satu model.

2.4.2 Model

Sel induk hematopoietik dipisahkan dalam dua bagian yang berbeda: sel-sel proliferasi dan nonproliferasi (Gambar 2.1). Sel-sel proliferasi sebenarnya dalam siklus sel di mana mereka mengutamakan melakukan fase pertumbuhan dan fase sintesis DNA yang mengarah pada pembelahan sel, pada akhir fase. Setelah pembelahan, dua sel anak yang baru lahir segera memasuki fase istirahat, juga dikenal sebagai fase G_0 , dimana mereka dapat tinggal seumur hidup mereka. Fase ini adalah tahap diam dalam siklus sel sehubungan dengan pertumbuhan dan pematangan.

Selama fase proliferasi, sel-sel induk hematopoietik dapat dihilangkan dengan apoptosis, suatu proses khusus yang bertujuan untuk membunuh sel-sel yang kekurangan (kematian sel terprogram). γ_1 menunjukkan tingkat apoptosis sel-sel induk hematopoietik. Kami berasumsi bahwa durasi fase proliferasi adalah sama untuk semua sel induk hematopoietik dan dilambangkan dengan τ_1 .

Terdapat loop umpan balik (*feedback loop*) antara fase istirahat dan fase proliferasi, yang mengatur tingkat masuk (*reentrance*) dalam kompartemen

proliferatif dari tahap G_0 . Kami menunjukkan angka ini dengan β . Hal ini seharusnya tergantung pada populasi sel induk diam $Q(t)$. Biasanya atau secara khusus, β adalah fungsi Hill yang diberikan oleh

$$\beta(Q) = \frac{\beta_0 \theta^n}{\theta^n + Q^n} \quad (2.24)$$

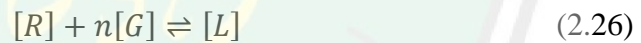
2.4.2.1 Formulasi dari *Feedback Function*

Berdasarkan penjelasan dari (Bernard, dkk 2003). Jika $[G]$ menunjukkan konsentrasi G-CSF. $[R]$ sebagai kepadatan reseptor bebas. $[L]$ kepadatan reseptor yang diaktifkan dan $[Q]$ konsentrasi sel darah hematopoietik dan penhulu mereka.

Jumlah total reseptor adalah

$$[R] + [L] = m[Q] \quad (2.25)$$

Dimana m adalah jumlah rata-rata reseptor G-CSF per sel. R dapat mewakili *dimer* atau reseptor *oligomer*. Jika n molekul G-CSF diperlukan untuk mengaktifkan satu reseptor, maka dari hukum Aksi Massa



Pada ekuilibrium yang dimiliki

$$[R][G]^n = k[L] \quad (2.27)$$

Dimana k adalah koefisien reaksi. Kita anggap bahwa tingkat diferensiasi β sebanding dengan fraksi reseptor terikat pada sel.

$$\beta = \beta_0 \frac{[L]}{mQ} \quad (2.28)$$

Dengan mengkalikan persamaan (2.27) dan (2.29)

$$\frac{\begin{matrix} [R] + [L] = m[Q] \\ k[L]/[R] = [G]^n \end{matrix}}{(k[L]/[R])[R] + (k[L]/[R])[L] = m[Q][G]^n} \times \quad (2.29)$$

Diperoleh

$$\frac{k[L]}{[R]} [R] + \frac{k[L]}{[R]} [L] = m[Q][G]^n \quad (2.30)$$

Berdasarkan persamaan (2.28) $\frac{k[L]}{[R]} = [G]^n$, maka

$$k[L] + [G]^n[L] = m[Q][G]^n \quad (2.31)$$

Dapat juga ditulis

$$(k + [G]^n)[L] = m[Q][G]^n \quad (2.32)$$

Sehingga menjadi

$$[L] = \frac{m[Q][G]^n}{k + [G]^n} \quad (2.33)$$

Gunakan persamaan (2.29), substitusikan persamaan (2.34) dan menghilangkan kurung yang ada. Didapatkan

$$\beta = \beta_0 \frac{[L]}{mQ} \quad (2.34)$$

$$\beta = \beta_0 \frac{\frac{mQ[G]^n}{k+[G]^n}}{mQ}$$

$$\beta = \beta_0 \frac{mQ[G]^n}{k + [G]^n} \frac{1}{mQ}$$

Sehingga

$$\beta = \beta_0 \frac{G^n}{k + G^n} \quad (2.35)$$

G utama diatur oleh jumlah Q sel darah hematopoietik sedemikian sehingga jarak G oleh Q adalah linier dengan konstanta proporsionalitas σ dan produksi P adalah konstan. Dengan demikian konsentrasi G-CSF diwakili oleh persamaan

$$\dot{G} = P - \sigma QG \quad (2.36)$$

Jarak ruangan G-CSF menjadi jenuh ketika tingkat G-CSF meningkat. Tetapi didalam penelitian ini kita anggap bahwa efek ini tidak terlalu berpengaruh. Kita tetap menjaga formulasi itu dengan sesimpel mungkin. Maka titik tetap adalah

$$G^* = \frac{P}{\sigma Q} \quad (2.37)$$

Mengganti G pada persamaan (2.36) dengan nilai titik tetap G^* yang diberikan

$$\beta(G) = \beta(G(Q)) = \beta(Q) \quad (2.38)$$

Dengan mensubstitusikan titik tetap konsentrasi G pada $\beta(Q)$

$$\beta(Q) = \beta_0 \frac{(P/\sigma Q)^n}{k + (P/\sigma Q)^n} \quad (2.39)$$

$$\beta(Q) = \beta_0 \frac{\tilde{k}}{\tilde{k} + Q^n} \quad (2.40)$$

Dimana

$$\tilde{k} = \frac{P^n}{k\sigma^n} \quad (2.41)$$

Dari pertimbangan ini, kita anggap β sebagai bentuk

$$\beta(Q) = \beta_0 \frac{\tilde{k}}{\tilde{k} + Q^n} \quad (2.42)$$

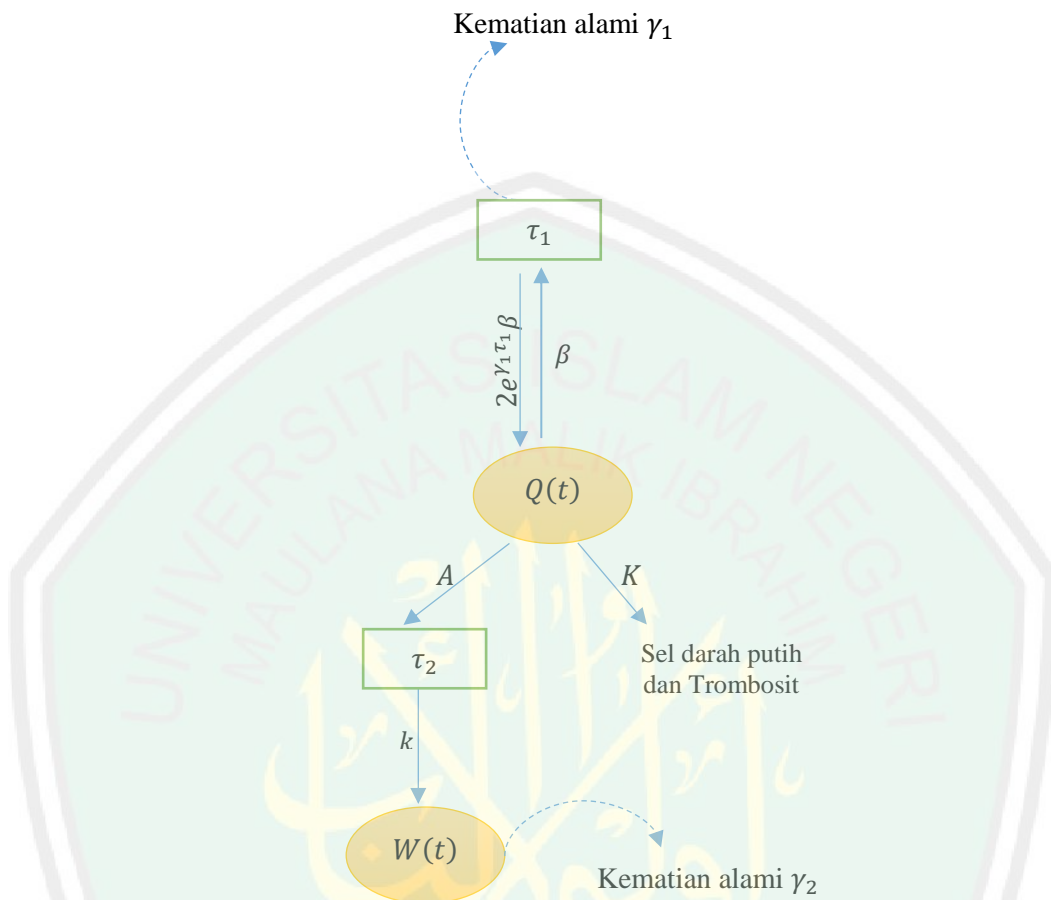
Dengan $\theta_1^n = \tilde{k}$. Perhatikan bahwa θ_1 bergantung pada produksi dari G-CSF. Parameter ini akan dipengaruhi oleh administrasi G-CSF eksogen. Fungsi β adalah Fungsi Hill dan eksponen n sering disebut koefisien bukit atau koefisien kooperatifitas. Dilakukan cara yang sama untuk $k(W)$.

$$\beta(Q) = \frac{\beta_0}{1 + Q^n} \quad (2.43)$$

Dalam produksi sel darah putih parameter β_0 menunjukkan tingkat pengantar yang maksimal dalam fase yang berproliferasi, θ adalah nilai yang β

mencapai setengah dari nilai maksimumnya, dan n adalah sensitivitas tingkat reintroduksi. Koefisien n menggambarkan reaksi β karena rangsangan eksternal, aksi faktor pertumbuhan misalnya (beberapa faktor pertumbuhan diketahui memicu pengenalan sel diam dalam fase berproliferasi).

Diferensiasi sel induk hematopoietik terjadi pada fase G_0 . Mengikuti divisi-divisi, sel-sel induk menjadi sel-sel induk yang berkomitmen, yang diprogram untuk menghasilkan satu dari tiga jenis sel darah. Kami menunjukkan dengan k tingkat diferensiasi sel induk hematopoietik dalam leukosit dan oleh K tingkat diferensiasi dalam sel darah lainnya (sel darah merah dan trombosit). Angka terakhir diasumsikan konstan, karena kita tidak mempertimbangkan populasi lain di sini daripada sel induk hematopoietik dan leukosit. Perhatikan bahwa tingkat K mungkin juga mempertimbangkan beberapa kematian alami. Menurut Bernard, dkk (2003), tingkat k menggambarkan umpan balik negatif (*negative feedback*), mirip dengan tingkat pengenalan β , dan tergantung pada populasi sel darah putih $W(t)$. Oleh sebab itu, kita mengasumsikan bahwa k adalah fungsi penurunan monoton positif dari W , yang cenderung nol sebagai W cenderung tak terhingga. Proses pembentukan sel darah putih digambarkan pada gambar 2.1.



Gambar 2.1 Skema Proses Pembentukan Sel Darah Putih

Ditunjukkan oleh γ_2 tingkat kematian alami sel darah putih, model kami, diusulkan oleh Bernard, dkk (2003, 2004), kemudian adalah sebagai berikut:

$$\frac{dQ}{dt} = -[K + k(W(t)) + \beta(Q(t))]Q(t) + 2e^{\gamma_1 \tau_1} \beta(Q(t - \tau_1))Q(t - \tau_1) \quad (2.44)$$

$$\frac{dW}{dt} = -\gamma_2 W(t) + Ak(W(t - \tau_2))Q(t - \tau_2)$$

Dapat dicatat bahwa istilah kedua di sisi kanan persamaan Q pada persamaan (2.45) menyumbang sel-sel yang dihasilkan oleh divisi pada akhir fase

proliferasi. Sel-sel ini sebenarnya sel diam diperkenalkan satu generasi sebelumnya dalam fase berkembang biak. Faktor 2 menjelaskan pembagian setiap sel menjadi dua sel anak.

2.5 Kestabilan Menurut Al-Qur'an

Analisis kestabilan matematika yang akan dibahas pada penelitian ini, terdapat beberapa sifat yang terdapat dalam persamaan yaitu sistem bersifat stabil asimtotik, sistem bersifat stabil, dan sistem bersifat tidak stabil. Sistem akan bersifat stabil apabila syarat yang telah diberikan telah dipenuhi, jika tidak terpenuhi, maka sistem akan memenuhi persyaratan yang lainnya atau bisa jadi memenuhi persyaratan untuk bersifat tidak stabil.

Sebagaimana dalam Al-Qur'an Surat Al-Anfal ayat 53:

ذَٰلِكَ بِأَنَّ اللَّهَ لَمْ يَكُ مُغَيِّرًا نِّعْمَةً أَنْعَمَهَا عَلَىٰ قَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنفُسِهِمْ وَأَنَّ اللَّهَ سَمِيعٌ عَلِيمٌ

Artinya: “(Siksaan) yang demikian itu adalah karena sesungguhnya Allah sekali-kali tidak akan mengubah sesuatu nikmat yang telah dianugerahkan-Nya kepada suatu kaum, hingga kaum itu mengubah apa-apa yang ada pada diri mereka sendiri, dan sesungguhnya Allah Maha Mendengar lagi Maha Mengetahui”(Q.S. Al-Anfal/8:53).

Dalam ayat ini dijelaskan bahwa Allah tidak akan mengubah suatu kaum apabila ia tidak berusaha untuk mengubah apa yang ada pada diri mereka sendiri. Seperti pada analisis model matematika yaitu apabila sistem bernilai stabil, maka produksi sel darah juga akan bernilai stabil, begitu pula pada produksi sel darah putih, karena sistemproduksi tersebut saling berhubungan. Maka hendaknya kestabilan itu harus dipertahankan, agar tidak mencapai suatu ketidak stabilan dan menyebabkan hal yang tidak diinginkan, seperti munculnya komplikasi dalam sistem tersebut.

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Deskripsi Model Matematika pada Pembentukan Sel Darah Putih dengan Perlambatan

Model matematika yang digunakan untuk memahami proses pembentukan sel darah putih (leukopoiesis) meliputi populasi sel induk diam dan populasi sel darah putih. Berdasarkan jurnal (Adimy, dkk, 2006) yang membahas tentang osilasi periodik pada model sel darah putih dengan dua perlambatan.

Adapun persamaan tersebut adalah sebagai berikut:

$$\frac{dQ(t)}{dt} = -[K + k(W(t)) + \beta(Q(t))]Q(t) + 2e^{\gamma_1\tau_1}\beta(Q(t - \tau_1))Q(t - \tau_1) \quad (3.1)$$

$$\frac{dW(t)}{dt} = -\gamma_2W(t) + Ak(W(t - \tau_2))Q(t - \tau_2) \quad (3.2)$$

Variabel-variabel yang digunakan pada model adalah :

$Q(t)$ = Populasi sel induk diam hematopoietik terhadap waktu (*cell/kg*)

$W(t)$ = Populasi sel darah putih terhadap waktu (*cell/kg*)

τ_1 = Waktu yang dibutuhkan dalam proses fase proliferasi (Per hari)

τ_2 = Waktu yang diperlukan untuk melakukan generasi (Per hari)

Berikut ini merupakan parameter-parameter yang digunakan pada model matematika pembentukan sel darah putih:

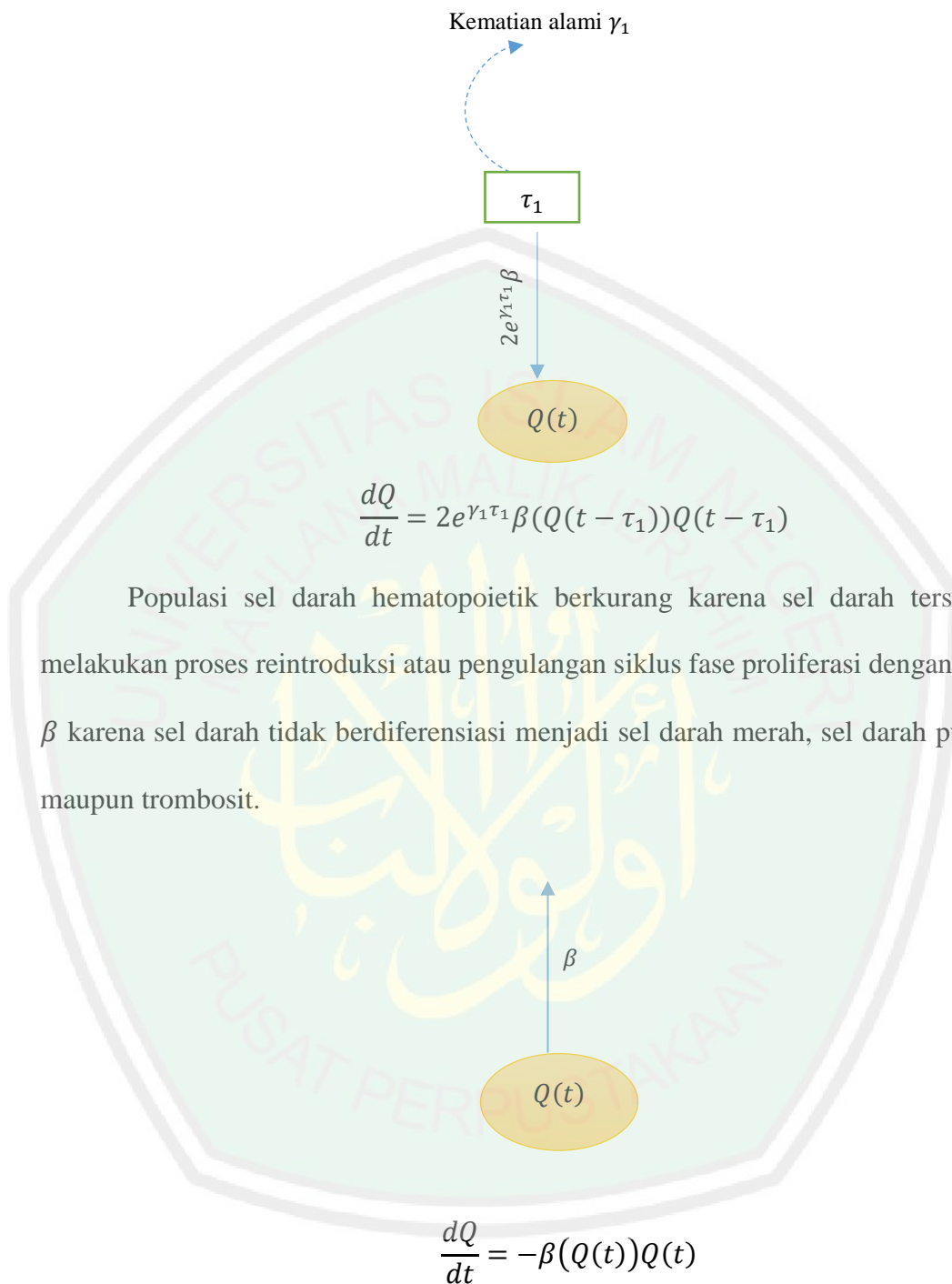
Tabel 3.1 Parameter Model Matematika Pembentukan Sel Darah Putih dengan Perlambatan

No	Parameter	Keterangan	Nilai	Satuan
1.	β_0	Laju introduksi pada fase proliferasi pada saat $Q(t) = 0$	1.77	<i>cell/kg</i>
2.	α_0	Laju perubahan sel darah putih saat $W(t) = 0$	0.1	<i>cell/kg</i>
3.	γ_1	Laju apoptosis dari sel induk hematopoietik	0.1	hari

4.	γ_2	Laju kematian secara alami dari sel darah putih	2.4	hari
5.	K	Laju perubahan pada sel darah menjadi sel darah lain (sel darah merah dan plasma darah)	0.02	cell/kg
6.	A	Parameter amplifikasi	20	
7.	$\beta(Q)$	Tingkat laju introduksi sel induk hematopoietik		Per hari
8.	$k(W)$	Tingkat laju perubahan sel darah putih		Per hari

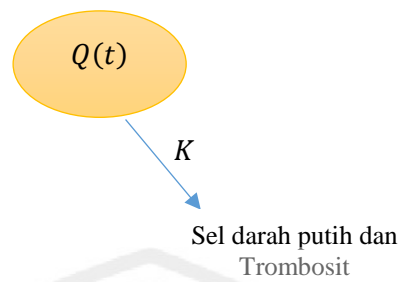
Proses pembentukan sel darah putih sebagai berikut:

Awal mula dari pembentukan sel darah putih yaitu terdapat sel induk diam hematopoietik yang belum berdiferensiasi $Q(t)$. Sebelum sel tersebut menjadi sel darah putih, sel induk diam hematopoietik mengalami siklus atau sebuah fase proliferasi yaitu sel-sel tunas aktif berkembangbiak dan berdiferensiasi menjadi sel matur (dewasa) yang menghabiskan waktu sebesar τ_1 didalam proses tersebut sel yang sudah tidak berkembangbiak akan mengalami kematian sel secara alami sebesar γ_1 . Populasi sel induk hematopoietik nonploriferasi setelah mengalami fase proliferasi adalah populasi sel induk hematopoietik yang mengalami perlambatan pertama $Q(t - \tau_1)$ berinteraksi yang menghasilkan sel hematopoietik sebesar $2e^{\gamma_1\tau_1}$ satuan yang berlangsung secara terus menerus hingga menjadi sel yang tidak berproliferasi lagi.



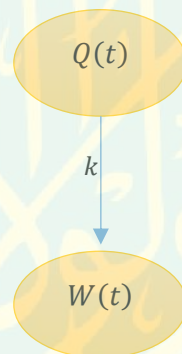
Populasi sel darah hematopoietik berkurang karena sel darah tersebut melakukan proses reintroduksi atau pengulangan siklus fase proliferasi dengan laju β karena sel darah tidak berdiferensiasi menjadi sel darah merah, sel darah putih, maupun trombosit.

Populasi sel darah hematopoietik juga berkurang karena sel yang tidak berintroduksi atau tidak mengalami fase proliferasi akan berdiferensiasi menjadi sel darah merah dan trombosit dengan laju K .



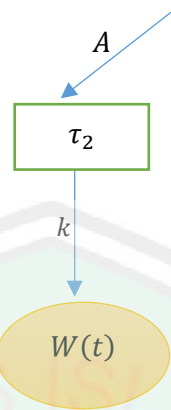
$$\frac{dQ}{dt} = -KQ(t)$$

Populasi sel darah hematopoietik juga berkurang karena, selain berdiferensiasi menjadi sel darah merah dan trombosit, sel darah hematopoietik berdiferensiasi menjadi sel darah putih dengan laju sebesar k .



$$\frac{dQ}{dt} = -k(W(t))Q(t)$$

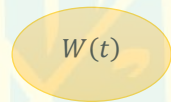
Setelah sel darah hematopoietik mengalami fase proliferasi berkali-kali, kemudian sel darah yang berdiferensiasi menjadi sel darah putih akan melewati proses penambahan sel darah yang matur (dewasa) dengan laju A dan dengan waktu sebesar τ_2 agar menjadi sel darah putih yang sukses dengan laju k .



$$\frac{dW}{dt} = Ak(W(t - \tau_2))Q(t - \tau_2)$$

Sel darah putih adalah sel hasil pendiferensiasian sel induk hematopoietik.

Populasi sel darah putih berkurang akibat apoptosis atau kematian sel secara alami sebesar γ_2 satuan.



Kematian alami γ_2

$$\frac{dW}{dt} = -\gamma_2 W(t)$$

Pada pembentukan sel darah putih terdapat sel induk diam hematopoietik yang belum berdiferensiasi. Untuk meningkatkan jumlah sel diam hematopoietik, sel ini mengalami sebuah proses yang dinamakan fase proliferasi yaitu fase dimana sel mengalami pengulangan siklus yang akan menghasilkan sel hematopoietik atau juga mengalami kematian sel secara terprogram, sel hematopoietik tersebut berdiferensiasi dalam tingkat β yang bergantung pada sel induk diam dalam jangka waktu τ_1 , setelah sel induk hematopoietik berada pada fase proliferasi, sel

hematopietik berada pada fase istirahat yang akan mengalami pembelahan menjadi 2 sel darah yang mempunyai 2 DNA sebelum berdiferensiasi menjadi sel darah merah, sel darah putih atau juga dapat berintroduksi kembali (mengalami fase proliferasi). Setelah pada fase istirahat, sel darah akan berubah menjadi yang lebih spesifik, perubahan tersebut yaitu pembentukan DNA sel darah berdiferensiasi menjadi sel darah putih, juga menjadi sel darah merah dan trombosit, atau berintroduksi kembali untuk menghasilkan sel darah lainnya.

$$\begin{aligned} \frac{dQ(t)}{dt} = & -KQ(t) - k(W(t))Q(t) - \beta(Q(t))Q(t) \\ & + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta(Q(t - \tau_1))Q(t - \tau_1) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Sel yang berdiferensiasi menjadi sel darah putih $k(W)$ akan mengalami proses regenerasi sel darah putih dengan parameter tambahan A dengan jangka waktu τ_2 . Kemudian akan didapatkan persamaan populasi sel darah putih. Dan sel darah putih akan mengalami kematian sel secara alami sebesar γ_2 .

$$\frac{dW}{dt} = AkQ(t - \tau_2) - \gamma_2W(t) \quad (3.4)$$

Maka, didapat sebuah sistem model leukopoiesis yaitu

$$\frac{dQ(t)}{dt} = 2e^{-\gamma_1\tau_1}\beta Q(t - \tau_1) - \beta Q(t) - KQ(t) - \alpha Q(t) \quad (3.5)$$

$$\frac{dW}{dt} = AkQ(t - \tau_2) - \gamma_2W(t) \quad (3.6)$$

Berdasarkan penelitian (Bernard, dkk, 2003) yang telah dijelaskan pada subbab 2.4.2. Terdapat loop umpan balik (*feedback loop*) antara fase istirahat dan fase proliferasi, yang mengatur tingkat masuk (*reentrance*) dalam kompartemen proliferasi dari tahap G_0 . Ditunjukkan dengan simbol β . Hal ini seharusnya

tergantung pada populasi sel induk diam $Q(t)$. Biasanya atau secara khusus, β adalah fungsi Hill yang diberikan

$$\beta(Q) = \frac{\beta_0}{1 + Q(t)^3} \quad (3.7)$$

k tingkat diferensiasi sel induk hematopoietik dalam leukosit, tingkat k menggambarkan umpan balik negative (*negative feedback*), mirip dengan tingkat pengenalan β , dan tergantung pada populasi sel darah putih $W(t)$. Oleh sebab itu, kita mengasumsikan bahwa k adalah fungsi penurunan monoton positif dari W , yang cenderung nol sebagai W cenderung tak terhingga.

$$k(W) = \frac{k_0}{1 + W(t)^2} \quad (3.8)$$

Sehingga tingkat reintroduksi sel darah hematopoietik dan diferensiasian sel hematopoietik dalam leukosit dalam sistem (3.5) dan (3.6) menjadi

$$\begin{aligned} \frac{dQ(t)}{dt} = & - \left[K + \frac{k_0}{1 + W(t)^2} + \frac{\beta_0}{1 + Q(t)^3} \right] Q(t) \\ & + 2e^{-\gamma_1 \tau_1} \frac{\beta_0}{1 + Q(t - \tau_1)^3} Q(t - \tau_1) \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\frac{dW}{dt} = -\gamma_2 W(t) + A \frac{k_0}{1 + W(t)^2} Q(t - \tau_2) \quad (3.10)$$

3.2 Analisis Kestabilan Model Matematika pada Produksi Sel Darah Putih

3.2.1 Fixed Point (Titik Tetap) Model Tanpa Perlambatan

Menurut definisi 2.3 titik kesetimbangan sistem persamaan (3.9) dan (3.10)

didapatkan dengan mendefinisikan $\frac{dQ(t)}{dt} = 0$ dan $\frac{dW(t)}{dt} = 0$, maka diperoleh:

$$-\left[K + \frac{k_0}{1+W(t)^2} + \frac{\beta_0}{1+Q(t)^3}\right]Q(t) + 2e^{-\gamma_1\tau_1} \frac{\beta_0}{1+Q(t-\tau_1)^3}Q(t-\tau_1) = 0 \quad (3.11)$$

dan

$$-\gamma_2 W(t) + A \frac{k_0}{1+W(t-\tau_2)^2}Q(t-\tau_2) = 0 \quad (3.12)$$

Dengan mengasumsikan persamaan (3.11) dan (3.12) yang berbentuk persamaan tanpa perlambatan artinya $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 0$, maka kedua persamaan di atas dapat ditulis sebagai berikut:

$$-\left[K + \frac{k_0}{1+W(t)^2} + \frac{\beta_0}{1+Q(t)^3}\right]Q(t) + \frac{2\beta_0}{1+Q(t)^3}Q(t) = 0 \quad (3.13)$$

$$-\gamma_2 W(t) + A \frac{k_0}{1+W(t)^2}Q(t) = 0 \quad (3.14)$$

Berikut adalah perhitungan untuk mencari $Q(t)$ dan $W(t)$ yang memenuhi persamaan (3.13).

$$-\left[K + \frac{k_0}{1+W(t)^2} + \frac{\beta_0}{1+Q(t)^3}\right]Q(t) + \frac{2\beta_0}{1+Q(t)^3}Q(t) = 0 \quad (3.15)$$

$$\left[-K - \frac{k_0}{1+W(t)^2} - \frac{\beta_0}{1+Q(t)^3} + \frac{2\beta_0}{1+Q(t)^3}\right]Q(t) = 0$$

$$\left[-K - \frac{k_0}{1+W(t)^2} + \frac{\beta_0}{1+Q(t)^3}\right]Q(t) = 0$$

Kemudian, akan diperoleh

$$-K - \frac{k_0}{1+W(t)^2} + \frac{\beta_0}{1+Q(t)^3} = 0 \quad (3.16)$$

Untuk $Q(t) \neq 0$, maka akan dihitung sesuai dengan persamaan (3.16) sehingga didapatkan:

$$-K - \frac{k_0}{1 + W(t)^2} + \frac{\beta_0}{1 + Q(t)^3} = 0 \quad (3.17)$$

$$\frac{-K(1 + Q(t)^3) + \beta_0}{1 + Q(t)^3} - \frac{k_0}{1 + W(t)^2} = 0$$

$$\frac{-K(1 + Q(t)^3) + \beta_0}{1 + Q(t)^3} = \frac{k_0}{1 + W(t)^2}$$

$$1 + W(t)^2 = \frac{k_0(1 + Q(t)^3)}{-K(1 + Q(t)^3) + \beta_0}$$

$$1 + W(t)^2 = \frac{k_0 + k_0Q(t)^3}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}$$

$$W(t)^2 = \frac{k_0 + k_0Q(t)^3}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0} - 1$$

$$W(t)^2 = \frac{k_0 + k_0Q(t)^3 - (-K - KQ(t)^3 + \beta_0)}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}$$

$$W(t) = \sqrt{\frac{k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} \quad (3.18)$$

Substitusikan persamaan (3.18) ke persamaan (3.14)

$$-\gamma_2 \sqrt{\frac{k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} + \frac{Ak_0Q(t)}{1 + \left(\sqrt{\frac{k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}}\right)^2} = 0$$

$$-\gamma_2 \sqrt{\frac{k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} + \frac{Ak_0Q(t)}{1 + \frac{k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} = 0$$

$$-\gamma_2 \sqrt{\frac{k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} + \frac{Ak_0Q(t)}{\frac{-K - KQ(t)^3 + \beta_0 + k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} = 0$$

$$-\gamma_2 \sqrt{\frac{k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} + \frac{Ak_0Q(t)}{\frac{k_0 + k_0Q(t)^3}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} = 0$$

$$-\gamma_2 \sqrt{\frac{k_0 + k_0Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} + \frac{Ak_0Q(t)(-K - KQ(t)^3 + \beta_0)}{k_0 + k_0Q(t)^3} = 0$$

Sehingga akan diperoleh persamaan (3.19)

$$-\gamma_2 \sqrt{\frac{k_0 + k_0 Q(t)^3 + K + KQ(t)^3 - \beta_0}{-K - KQ(t)^3 + \beta_0}} + \frac{Ak_0 Q(t)(-K - KQ(t)^3 + \beta_0)}{k_0 + k_0 Q(t)^3} = 0$$

Dikarenakan untuk melanjutkan perhitungan tanpa parameter sangat tidak memungkinkan oleh karena itu dilanjutkan perhitungan persamaan (3.19) tersebut menggunakan bantuan alat yaitu maple dengan mensubstitusikan parameter pada penelitian (Adimy, dkk, 2006) yang tertera pada Tabel 3.1. Kemudian akan diperoleh nilai sel darah hematopoietik yaitu:

$$Q_1^* = 2,974568550$$

$$Q_2^* = -0,5734981887 + 14,744706871$$

$$Q_3^* = -2,436452478 + 1,8693337231$$

$$Q_4^* = -2,436452478 - 1,8693337231$$

$$Q_5^* = -0,5734981887 - 14,744706871$$

Dari kelima nilai Q^* yang menyatakan banyaknya sel darah hematopoietik, maka dipilih nilai Q^* positif, yakni

$$Q_1^* = 2,974568550 \quad (3.20)$$

Lalu substitusikan nilai $Q_1^* = 2,974568550$ dan parameter yang telah ada pada Tabel 3.1 ke persamaan (3.14), dengan bantuan maple akan didapatkan nilai W^* yaitu

$$W_1^*(t) = 1,11025039$$

$$W_2^*(t) = -0,5551251960 + 1,3872605921$$

$$W_2^*(t) = -0,5551251960 - 1,3872605921$$

Sehingga diperoleh titik tetap nilai W^* yang positif,

$$W_1^* = 1,11025039 \quad (3.21)$$

Berdasarkan perhitungan di atas akan didapatkan titik tetap yang pertama adalah $(Q^*, W^*) = (2.974568550, 1.11025039)$.

3.2.2 Linearisasi Model

Pada pembahasan sebelumnya telah diperoleh titik kesetimbangan dari populasi sel darah hematopoietik dan sel darah putih diperoleh titik kesetimbangan yaitu $(Q^*, W^*) = (2.974568550, 1.11025039)$. Untuk memperoleh analisis kestabilan pada titik-titik kesetimbangan tersebut dilakukan analisis kestabilan melalui linierisasi sistem persamaan (3.9) dan (3.10).

Linierisasi yaitu metode yang digunakan sebagai proses pendekatan persamaan diferensial nonlinear dengan persamaan diferensial linear untuk membantu memahami persamaan diferensial nonlinear dengan mengekspansi deret Taylor dan menghilangkan suku nonlinier di persekitaran titik kesetimbangan.

Berdasarkan definisi (2.3.2) Suatu sistem dimana f dan g adalah nonlinear yaitu:

$$\begin{aligned} \frac{dQ(t)}{dt} &= f(Q, W, Q(t - \tau_1), Q(t - \tau_2), W(t - \tau_2)) \\ &= - \left[K + \frac{k_0}{1 + W^2} + \frac{\beta_0}{1 + Q^3} \right] Q \\ &\quad + 2e^{-\gamma_1 \tau_1} \frac{\beta_0}{1 + Q(t - \tau_1)^3} Q(t - \tau_1) \end{aligned} \quad (3.22)$$

$$\begin{aligned} \frac{dW(t)}{dt} &= g(Q, W, Q(t - \tau_1), Q(t - \tau_2), W(t - \tau_2)) \\ &= -\gamma_2 W + A \frac{k_0}{1 + W(t - \tau_2)^2} Q(t - \tau_2) \end{aligned} \quad (3.23)$$

Selanjutnya, mencari pendekatan sistem linier di sekitar titik kesetimbangan (Q^*, W^*) dengan deret Taylor orde satu dengan $f(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2)) = g(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2)) = 0$, sistem persamaan (3.22) dan (3.23) tersebut menjadi

$$\begin{aligned}
 \frac{dQ(t)}{dt} &= f(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2)) \\
 &+ \frac{\partial f}{\partial Q}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(Q(t) - Q^*) \\
 &+ \frac{\partial f}{\partial W}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(W(t) \\
 &\quad - W^*) \\
 &+ \frac{\partial f}{\partial Q(t - \tau_1)}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(Q(t - \\
 &\quad - \tau_1) - Q^*) \\
 &+ \frac{\partial f}{\partial Q(t - \tau_2)}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(Q(t - \\
 &\quad - \tau_2) - Q^*) \\
 &+ \frac{\partial f}{\partial W(t - \tau_2)}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(W(t - \\
 &\quad - \tau_2) - W^*)
 \end{aligned} \tag{3.24}$$

$$\begin{aligned}
&= 0 \\
&+ \frac{\partial \left(- \left[K + \frac{k_0}{1+(W^*)^2} + \frac{\beta_0}{1+(Q^*)^3} \right] Q^* + 2e^{-\gamma_1 \tau_1} \frac{\beta_0}{1+(Q^*(t-\tau_1))^3} Q^*(t-\tau_1) \right)}{\partial Q} (Q(t) - Q^*) \\
&+ \frac{\partial \left(- \left[K + \frac{k_0}{1+(W^*)^2} + \frac{\beta_0}{1+(Q^*)^3} \right] Q^* + 2e^{-\gamma_1 \tau_1} \frac{\beta_0}{1+(Q^*(t-\tau_1))^3} Q^*(t-\tau_1) \right)}{\partial W} (W(t) - W^*) \\
&+ \frac{\partial \left(- \left[K + \frac{k_0}{1+(W^*)^2} + \frac{\beta_0}{1+(Q^*)^3} \right] Q^* + 2e^{-\gamma_1 \tau_1} \frac{\beta_0}{1+(Q^*(t-\tau_1))^3} Q^*(t-\tau_1) \right)}{\partial Q(t-\tau_1)} (Q(t-\tau_1) \\
&- Q^*) \\
&+ \frac{\partial \left(- \left[K + \frac{k_0}{1+(W^*)^2} + \frac{\beta_0}{1+(Q^*)^3} \right] Q^* + 2e^{-\gamma_1 \tau_1} \frac{\beta_0}{1+(Q^*(t-\tau_1))^3} Q^*(t-\tau_1) \right)}{\partial Q(t-\tau_2)} (Q(t-\tau_2) \\
&- Q^*) \\
&+ \frac{\partial \left(- \left[K + \frac{k_0}{1+(W^*)^2} + \frac{\beta_0}{1+(Q^*)^3} \right] Q^* + 2e^{-\gamma_1 \tau_1} \frac{\beta_0}{1+(Q^*(t-\tau_1))^3} Q^*(t-\tau_1) \right)}{\partial W(t-\tau_2)} (W(t-\tau_2) \\
&- W^*) \\
&= 0 + \left(\frac{3\beta_0(Q^*)^3}{(1+(Q^*)^3)^2} - K - \frac{k_0}{1+(W^*)^2} - \frac{\beta_0}{1+(Q^*)^3} \right) (Q(t) - Q^*) \\
&+ \left(\frac{2k_0 W^* Q^*}{(1+(W^*)^2)^2} \right) (W(t) - W^*) \\
&+ \left(\frac{6e^{-\gamma_1 \tau_1} \beta_0 (Q^*(t-\tau_1))^3}{(1+(Q^*(t-\tau_1))^3)^2} - \frac{2e^{-\gamma_1 \tau_1} \beta_0}{1+(Q^*(t-\tau_1))^3} \right) (Q(t-\tau_1) - Q^*) \\
&+ 0 \cdot (Q(t-\tau_2) - Q^*) + 0 \cdot (W(t-\tau_2) - W^*) \\
&= 0,05767494900(Q(t) - Q^*) + 0,1325047087(W(t) - W^*) \\
&+ 0,2449293075(Q(t-\tau_1) - Q^*) \tag{3.25}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dW(t)}{dt} &= g(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2)) \\
&+ \frac{\partial g}{\partial Q}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(Q(t) - Q^*) \\
&+ \frac{\partial g}{\partial W}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(W(t) \\
&\quad - W^*) \\
&+ \frac{\partial g}{\partial Q(t - \tau_1)}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(Q(t - \\
&\quad - \tau_1) - Q^*) \tag{3.26} \\
&+ \frac{\partial g}{\partial Q(t - \tau_2)}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \tau_2))(Q(t - \\
&\quad - \tau_2) - Q^*) \\
&+ \frac{\partial g}{\partial W(t - \tau_2)}(Q^*, W^*, Q^*(t - \tau_1), Q^*(t - \tau_2), W^*(t - \\
&\quad - \tau_2))(W(t - \tau_2) - W^*) \\
&= 0 + 0 \cdot (Q(t) - Q^*) - \gamma_2(W(t) - W^*) + 0 \cdot (Q(t - \tau_1) - Q^*) \\
&+ \left(\frac{Ak_0}{1 + (W^*(t - \tau_2))^2} \right) (Q(t - \tau_2) - Q^*) \\
&- \left(\frac{2Ak_0Q^*(t - \tau_2)W^*(t - \tau_2)}{(1 + (W^*(t - \tau_2))^2)^2} \right) (W(t - \tau_2) - W^*) \\
&= -2,4(W(t) - W^*) + 0,8957940946(Q(t - \tau_2) - Q^*) \\
&\quad - 2,650094174(W(t - \tau_2) - W^*) \tag{3.27}
\end{aligned}$$

Subtitusikan $q(t) = (Q(t) - Q^*)$, $w(t) = (W(t) - W^*)$, $q(t - \tau_1) = (Q(t - \tau_1) - Q^*)$, $q(t - \tau_2) = (Q(t - \tau_2) - Q^*)$ dan $w(t - \tau_2) = (W(t - \tau_2) - W^*)$ dari persamaan (3.25) dan (3.27), akan diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{dq}{dt} = & 0,05767494900 q(t) + 0,1325047087 w(t) \\ & + 0,2449293075 q(t - \tau_1) \end{aligned} \quad (3.28)$$

$$\begin{aligned} \frac{dw}{dt} = & -2,4 w(t) + 0,8957940946 q(t - \tau_2) \\ & - 2,650094174 w(t - \tau_2) \end{aligned} \quad (3.29)$$

3.2.3 Nilai Eigen dan Sifat Kestabilan Titik Tetap

Titik tetap yang diperoleh pada model Leukopoiesis kemudian dilakukan analisis kestabilannya di sekitar titik tetap dengan prosedur sebagai berikut:

1. Menentukan matriks Jacobian pada titik tetap yang sudah diketahui.
2. Menentukan nilai Eigen (λ), dengan menyelesaikan persamaan karakteristik $\det(J(E^*) - \lambda I) = 0$. Karena persamaan yang digunakan adalah persamaan dengan tundaan maka menurut (Imrona, 2013) persamaan karakteristik menjadi

$$\det(J_1(E^*) - J_2(E^*)e^{-\lambda\tau_1} - J_3(E^*)e^{-\lambda\tau_2} - \lambda I) \quad (3.30)$$

Analisis kestabilan titik tetap dilakukan dengan membuat matriks Jacobian pada proses linierisasi, dengan pemisalan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dQ}{dt} = & f(Q, W, Q(t - \tau_1), Q(t - \tau_2), W(t - \tau_2)) \\ = & - \left[K + \frac{k_0}{1 + W^2} + \frac{\beta_0}{1 + Q^3} \right] Q + 2e^{-\gamma_1\tau_1} \frac{\beta_0}{1 + Q(t - \tau_1)^3} Q(t - \tau_1) \end{aligned} \quad (3.31)$$

$$\begin{aligned} \frac{dW}{dt} = & g(Q, W, Q(t - \tau_1), Q(t - \tau_2), W(t - \tau_2)) \\ = & -\gamma_2 W + A \frac{k_0}{1 + W(t - \tau_2)^2} Q(t - \tau_2) \end{aligned} \quad (3.32)$$

Sehingga diperoleh matriks Jacobian sebagai berikut:

$$J_1 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial Q} & \frac{\partial f}{\partial W} \\ \frac{\partial g}{\partial Q} & \frac{\partial g}{\partial W} \end{bmatrix} \quad (3.33)$$

$$J_2 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial Q(t - \tau_1)} & \frac{\partial f}{\partial W(t - \tau_1)} \\ \frac{\partial g}{\partial Q(t - \tau_1)} & \frac{\partial g}{\partial W(t - \tau_1)} \end{bmatrix} \quad (3.34)$$

$$J_3 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial Q(t - \tau_2)} & \frac{\partial f}{\partial W(t - \tau_2)} \\ \frac{\partial g}{\partial Q(t - \tau_2)} & \frac{\partial g}{\partial W(t - \tau_2)} \end{bmatrix} \quad (3.35)$$

Persamaan (3.33), (3.34), dan (3.35) dapat dihitung menjadi

$$\frac{\partial f}{\partial Q} = \frac{3\beta_0(Q^*)^3}{(1 + (Q^*)^3)^2} - K - \frac{k_0}{1 + (W^*)^2} - \frac{\beta_0}{1 + (Q^*)^3}$$

$$\frac{\partial f}{\partial W} = \frac{2k_0W^*Q^*}{(1 + (W^*)^2)^2}$$

$$\frac{\partial g}{\partial Q} = 0$$

$$\frac{\partial g}{\partial W} = -\gamma_2$$

$$\frac{\partial f}{\partial Q(t - \tau_1)} = 2e^{-\gamma_1\tau_1} \left(\frac{3\beta_0(Q^*(t - \tau_1))^3}{(1 + (Q^*(t - \tau_1))^3)^2} - \frac{\beta_0}{1 + (Q^*(t - \tau_1))^3} \right)$$

$$\frac{\partial f}{\partial W(t - \tau_1)} = 0$$

$$\frac{\partial g}{\partial Q(t - \tau_1)} = 0$$

$$\frac{\partial g}{\partial W(t - \tau_1)} = 0$$

$$\frac{\partial f}{\partial Q(t - \tau_2)} = 0$$

$$\frac{\partial f}{\partial W(t - \tau_2)} = 0$$

$$\frac{\partial g}{\partial Q(t - \tau_2)} = \left(\frac{Ak_0}{1 + (W^*(t - \tau_2))^2} \right)$$

$$\frac{\partial f}{\partial W(t - \tau_2)} = - \left(\frac{2Ak_0Q^*(t - \tau_2)W^*(t - \tau_2)}{(1 + (W^*(t - \tau_2))^2)^2} \right)$$

Kemudian diformulasikan kembali ke dalam matriks Jacobian (3.33), (3.34) dan (3.35) sebagai berikut:

$$J_1(E^*) = \begin{bmatrix} \frac{3\beta_0(Q^*)^3}{(1 + (Q^*)^3)^2} - K - \frac{k_0}{1 + (W^*)^2} - \frac{\beta_0}{1 + (Q^*)^3} & \frac{2k_0W^*Q^*}{(1 + (W^*)^2)^2} \\ 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix} \quad (3.36)$$

$$J_2(E^*) = \begin{bmatrix} 2e^{-\gamma_1\tau_1} \left(\frac{3\beta_0(Q^*(t - \tau_1))^3}{(1 + (Q^*(t - \tau_1))^3)^2} - \frac{\beta_0}{1 + (Q^*(t - \tau_1))^3} \right) & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.37)$$

$$J_3(E^*) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ \left(\frac{Ak_0}{1 + (W^*(t - \tau_2))^2} \right) & - \left(\frac{2Ak_0Q^*(t - \tau_2)W^*(t - \tau_2)}{(1 + (W^*(t - \tau_2))^2)^2} \right) \end{bmatrix} \quad (3.38)$$

Bentuk di atas dapat disederhanakan menjadi:

$$J_1(E^*) = \begin{bmatrix} A & B \\ 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix} \quad (3.39)$$

$$J_2(E^*) = \begin{bmatrix} 2e^{-\gamma_1\tau_1}C & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} \quad (3.40)$$

$$J_3(E^*) = \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ D & -F \end{bmatrix} \quad (3.41)$$

Dengan

$$A = \frac{3\beta_0(Q^*)^3}{(1 + (Q^*)^3)^2} - K - \frac{k_0}{1 + (W^*)^2} - \frac{\beta_0}{1 + (Q^*)^3}$$

$$B = \frac{2k_0 W^* Q^*}{(1 + (W^*)^2)^2}$$

$$C = \frac{3\beta_0 (Q^*(t - \tau_1))^3}{(1 + (Q^*(t - \tau_1))^3)^2} - \frac{\beta_0}{1 + (Q^*(t - \tau_1))^3}$$

$$D = \frac{Ak_0}{1 + (W^*(t - \tau_2))^2}$$

$$F = \frac{2Ak_0 Q^*(t - \tau_2) W^*(t - \tau_2)}{(1 + (W^*(t - \tau_2))^2)^2}$$

Persamaan karakteristik dapat ditentukan dari $|J_1(E^*) - J_2(E^*)e^{-\lambda\tau_1} - J_3(E^*)e^{-\lambda\tau_2} - \lambda I| = 0$, sehingga diperoleh bentuk sebagai berikut.

$$\begin{bmatrix} A & B \\ 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 2e^{-\gamma_1\tau_1}C & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} e^{-\lambda\tau_1} - \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ D & -F \end{bmatrix} e^{-\lambda\tau_2} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} = 0$$

$$\begin{bmatrix} A & B \\ 0 & -\gamma_2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 2e^{-\gamma_1\tau_1}Ce^{-\lambda\tau_1} & 0 \\ 0 & 0 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} 0 & 0 \\ De^{-\lambda\tau_2} & -Fe^{-\lambda\tau_2} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} = 0$$

$$\begin{bmatrix} A - 2e^{-\gamma_1\tau_1}Ce^{-\lambda\tau_1} - \lambda & B \\ -De^{-\lambda\tau_2} & -\gamma_2 + Fe^{-\lambda\tau_2} - \lambda \end{bmatrix} = 0$$

$$(A - 2e^{-\gamma_1\tau_1}Ce^{-\lambda\tau_1} - \lambda)(-\gamma_2 + Fe^{-\lambda\tau_2} - \lambda) + BDe^{-\lambda\tau_2} = 0$$

$$-A\gamma_2 + AFe^{-\lambda\tau_2} - A\lambda + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\gamma_2Ce^{-\lambda\tau_1} - 2e^{-\gamma_1\tau_1}Ce^{-\lambda\tau_1}Fe^{-\lambda\tau_2}$$

$$+ 2e^{-\gamma_1\tau_1}Ce^{-\lambda\tau_1}\lambda + \gamma_2\lambda - Fe^{-\lambda\tau_2}\lambda + \lambda^2 + BDe^{-\lambda\tau_2} = 0$$

$$\lambda^2 - A\lambda + \gamma_2\lambda + 2e^{-\gamma_1\tau_1}Ce^{-\lambda\tau_1}\lambda - Fe^{-\lambda\tau_2}\lambda + AFe^{-\lambda\tau_2} + 2e^{-\gamma_1\tau_1}\gamma_2Ce^{-\lambda\tau_1}$$

$$+ BDe^{-\lambda\tau_2} - 2e^{-\gamma_1\tau_1}Ce^{-\lambda\tau_1}Fe^{-\lambda\tau_2} - A\gamma_2 = 0$$

$$\lambda^2 + (\gamma_2 - A)\lambda + 2e^{-\gamma_1\tau_1}(\lambda + \gamma_2)Ce^{-\lambda\tau_1} + ((A - \lambda)F + BD)e^{-\lambda\tau_2}$$

$$- 2e^{-\gamma_1\tau_1}CFe^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} - A\gamma_2 = 0$$

Sehingga persamaan karakteristik menjadi:

$$\begin{aligned} \lambda^2 + (\gamma_2 - A)\lambda + 2e^{-\gamma_1\tau_1}(\lambda + \gamma_2)Ce^{-\lambda\tau_1} + ((A - \lambda)F + BD)e^{-\lambda\tau_2} \\ - 2e^{-\gamma_1\tau_1}CF e^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} - A\gamma_2 = 0 \end{aligned} \quad (3.42)$$

Selanjutnya untuk menentukan sifat kestabilan terhadap titik tetap yang telah ada. Model akan dianalisis dari masing-masing waktu tunda. Menurut (Adimy, dkk, 2006) Misalkan $\lambda = \eta \pm i\omega$ adalah persamaan karakteristik, titik kesetimbangan (x^*, y^*) akan stabil jika $\eta < 0$. Jika terdapat suatu nilai tundaan kritis $\tau_2 > 0$ yang dapat menyebabkan $\eta(\tau) = 0$ sehingga $\tau = \pm i\omega(\tau)$ merupakan imajiner murni persamaan tersebut, maka titik kesetimbangan (x^*, y^*) mengalami perubahan sifat kestabilan. Pada kasus ini, disubstitusikan $\lambda = i\omega, \omega > 0, \omega \in \mathbf{R}$. Akibatnya akan ada dua kasus yang akan dibahas yaitu ketika $\tau_1 = 0, \tau_2 > 0$ dan saat $\tau_1 > 0$ yang bergantung pada τ_2 saat system bersifat stabil.

Kasus $(\tau_1 = 0, \tau_2 > 0)$

pada kasus ini disubstitusikan nilai $\tau_1 = 0, \tau_2 > 0$ ke persamaan (3.42) sehingga diperoleh persamaan karakteristik sebagai berikut

$$\lambda^2 + (\gamma_2 - A + 2C)\lambda + (C - A)\gamma_2 + (-F\lambda + (A - 2C)F + BD)e^{-\lambda\tau_2} = 0 \quad (3.43)$$

Agar lebih sederhana dalam perhitungan, dapat diasumsikan:

$$b_1 = (\gamma_2 - A + 2C)$$

$$b_2 = (C - A)\gamma_2$$

$$b_3 = -F$$

$$b_4 = (A - 2C)F + BD$$

Kemudian persamaan (3.43), dapat ditulis sebagai

$$\lambda^2 + b_1\lambda + b_2 + [b_3\lambda + b_4]e^{-\lambda\tau_2} = 0 \quad (3.44)$$

substitusikan $\lambda = i\omega, \omega > 0$ ke persamaan (3.43) maka diperoleh

$$(i\omega)^2 + b_1(i\omega) + b_2 + [b_3(i\omega) + b_4]e^{-(i\omega)\tau_2} = 0 \quad (3.45)$$

Karena $e^{-i\omega\tau} = \cos(\omega\tau) - i \sin(\omega\tau)$ dan $i^2 = -1$, maka

$$\begin{aligned} -\omega^2 + b_1 i\omega + b_2 + [b_3 i\omega + b_4](\cos(\omega\tau_2) - i \sin(\omega\tau_2)) &= 0 \\ -\omega^2 + b_1 i\omega + b_2 + b_3 i\omega \cos(\omega\tau_2) + b_3 \omega \sin(\omega\tau_2) + b_4 \cos(\omega\tau_2) & \\ - b_4 i \sin(\omega\tau_2) &= 0 \end{aligned} \quad (3.46)$$

Persamaan tersebut akan berniali nol jika bagian imajiner dan realnya sama dengan nol, sehingga didapatkan

- Bagian real

$$\begin{aligned} -\omega^2 + b_2 + b_3 \omega \sin(\omega\tau_2) + b_4 \cos(\omega\tau_2) &= 0 \\ -\omega^2 + b_2 &= -b_3 \omega \sin(\omega\tau_2) - b_4 \cos(\omega\tau_2) \end{aligned} \quad (3.47)$$

- Bagian Imaginer

$$\begin{aligned} b_1 \omega + b_3 \omega \cos(\omega\tau_2) - b_4 \sin(\omega\tau_2) &= 0 \\ b_1 \omega &= -b_3 \omega \cos(\omega\tau_2) + b_4 \sin(\omega\tau_2) \end{aligned} \quad (3.48)$$

Mengkuadratkan kedua ruas masing-masing

- Bagian real

$$\begin{aligned} (-\omega^2 + b_2)^2 &= (-b_3 \omega \sin(\omega\tau_2) - b_4 \cos(\omega\tau_2))^2 \\ \omega^4 - 2b_2\omega^2 + b_2^2 &= b_3^2 \omega^2 \sin^2(\omega\tau_2) \\ + 2b_3 b_4 \omega \sin(\omega\tau_2) \cos(\omega\tau_2) &+ b_4^2 \cos^2(\omega\tau_2) \end{aligned} \quad (3.49)$$

- Bagian Imaginer

$$\begin{aligned} b_1^2 \omega^2 &= (-b_3 \omega \cos(\omega\tau_2) + b_4 \sin(\omega\tau_2))^2 \\ b_1^2 \omega^2 &= b_3^2 \omega^2 \cos^2(\omega\tau_2) - 2b_3 b_4 \omega \cos(\omega\tau_2) \sin(\omega\tau_2) + b_4^2 \sin^2(\omega\tau_2) \end{aligned} \quad (3.50)$$

Menjumlahkan pada kedua ruas, sehingga diperoleh

$$\omega^4 - 2b_2\omega^2 + b_2^2 + b_1^2\omega^2 \quad (3.51)$$

$$= b_3^2\omega^2 \sin^2(\omega\tau_2) + 2b_3b_4\omega \sin(\omega\tau_2) \cos(\omega\tau_2)$$

$$+ b_4^2 \cos^2(\omega\tau_2) + b_3^2\omega^2 \cos^2(\omega\tau_2)$$

$$- 2b_3b_4\omega \cos(\omega\tau_2) \sin(\omega\tau_2) + b_4^2 \sin^2(\omega\tau_2)$$

$$\omega^4 - 2b_2\omega^2 + b_2^2 + b_1^2\omega^2 \quad (3.52)$$

$$= b_3^2\omega^2(\sin^2(\omega\tau_2) + \cos^2(\omega\tau_2))$$

$$+ b_4^2(\sin^2(\omega\tau_2) + \cos^2(\omega\tau_2))$$

Karena $\sin^2(\omega\tau_1) + \cos^2(\omega\tau_1) = 1$, maka

$$\omega^4 - 2b_2\omega^2 + b_2^2 + b_1^2\omega^2 = b_3^2\omega^2 + b_4^2 \quad (3.53)$$

Kemudian persamaan tersebut dikelompokkan berdasarkan pangkat ω , maka diperoleh polinom berderajat empat.

$$\omega^4 + b_1^2\omega^2 - 2b_2\omega^2 - b_3^2\omega^2 + b_2^2 - b_4^2 = 0$$

$$\omega^4 - (b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)\omega^2 + b_2^2 - b_4^2 = 0 \quad (3.54)$$

Bentuk dari persamaan (3.54) yaitu polinom berderajat genap. Jika didefinisikan ω_{\pm}^2 sebagai akar persamaan akan didapatkan

$$\omega_{\pm}^2 = \frac{1}{2} \left((b_3^2 + 2b_2 - b_1^2) \pm \sqrt{(b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)^2 - 4(b_2^2 - b_4^2)} \right) \quad (3.55)$$

Menurut aturan tanda Descartes, persamaan (3.54) akan memiliki paling tidak satu akar real positif jika variasi perubahan tanda koefisien polinomnya lebih dari satu atau sama dengan satu. Dari persamaan (3.55) dapat diketahui jika

$$(b_1^2 - 2b_2 - b_3^2) > 0 \text{ dan } b_2^2 - b_4^2 > 0, \quad (3.56)$$

Dapat menyebabkan persamaan polinom (3.54) tidak mempunyai variasi perubahan tanda koefisien sehingga persamaan (3.55) tidak mempunyai akar real positif.

Dalam hal ini akan ditinjau jika

$$b_2^2 - b_4^2 > 0, (b_1^2 - 2b_2 - b_3^2) < 0, \text{ dan } (b_1^2 - 2b_2 - b_3^2)^2 > 4(b_2^2 - b_4^2) \quad (3.57)$$

Akan ada dua solusi positif dari persamaan (3.54). Maka persamaan (3.54) memiliki akar imajiner murni $i\omega$. Sehingga dengan mensubstitusikan ω_{\pm}^2 ke persamaan (3.47) dan (3.48) akan diperoleh nilai tunda kritis.

$$-\omega_{\pm}^2 + b_2 = -b_3\omega_{\pm} \sin(\omega_{\pm}\tau_2) - b_4 \cos(\omega_{\pm}\tau_2)$$

$$b_1\omega_{\pm} = -b_3\omega_{\pm} \cos(\omega_{\pm}\tau_2) + b_4 \sin(\omega_{\pm}\tau_2)$$

Dengan menggunakan kaidah sistem persamaan linear, maka untuk mendapatkan x dan y adalah dengan cara berikut

Misalkan

$$a = -b_3\omega_{\pm}$$

$$b = -b_4$$

$$c = b_4$$

$$d = -b_3\omega_{\pm}$$

$$f = -\omega_{\pm}^2 + b_2$$

$$g = b_1\omega_{\pm}$$

$$x = \sin(\omega_{\pm}\tau_2)$$

$$y = \cos(\omega_{\pm}\tau_2)$$

Dengan menggunakan kaidah sistem persamaan linear, maka untuk mendapatkan x dan y adalah dengan cara berikut

$$x = \frac{\begin{vmatrix} f & b \\ g & d \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}}$$

Maka

$$\begin{aligned}
 \sin(\omega_{\pm}\tau_2) &= \frac{\begin{vmatrix} -\omega_{\pm}^2 + b_2 & -b_4 \\ b_1\omega_{\pm} & -b_3\omega_{\pm} \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} -b_3\omega_{\pm} & -b_4 \\ b_4 & -b_3\omega_{\pm} \end{vmatrix}} \\
 &= \frac{-b_3\omega_{\pm}(-\omega_{\pm}^2 + b_2) + b_4b_1\omega_{\pm}}{-b_3\omega_{\pm}(-b_3\omega_{\pm}) + b_4^2} \\
 &= \frac{b_3\omega_{\pm}^3 - b_2b_3\omega_{\pm} + b_4b_1\omega_{\pm}}{b_3^2\omega_{\pm} + b_4^2}
 \end{aligned} \tag{3.58}$$

Serta

$$y = \frac{\begin{vmatrix} a & f \\ c & g \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix}}$$

Maka

$$\begin{aligned}
 \cos(\omega_{\pm}\tau_2) &= \frac{\begin{vmatrix} -b_3\omega_{\pm} & -\omega_{\pm}^2 + b_2 \\ b_4 & b_1\omega_{\pm} \end{vmatrix}}{\begin{vmatrix} -b_3\omega_{\pm} & -b_4 \\ b_4 & -b_3\omega_{\pm} \end{vmatrix}} \\
 &= \frac{-b_3\omega_{\pm}b_1\omega_{\pm} - (-\omega_{\pm}^2 + b_2)b_4}{-b_3\omega_{\pm}(-b_3\omega_{\pm}) + b_4^2} \\
 &= \frac{-b_3b_1\omega_{\pm}^2 + \omega_{\pm}^2b_4 - b_2b_4}{b_3^2\omega_{\pm} + b_4^2}
 \end{aligned} \tag{3.59}$$

Untuk mendapatkan nilai τ , maka dilakukan cara manipulasi aljabar seperti berikut

$$\begin{aligned}
 \frac{\sin(\omega_{\pm}\tau_2)}{\cos(\omega_{\pm}\tau_2)} &= \frac{b_3\omega_{\pm}^3 - b_2b_3\omega_{\pm} + b_4b_1\omega_{\pm}}{-b_3b_1\omega_{\pm}^2 + \omega_{\pm}^2b_4 - b_2b_4} \\
 \tan(\omega_{\pm}\tau_2) &= \frac{b_3\omega_{\pm}^3 - b_2b_3\omega_{\pm} + b_4b_1\omega_{\pm}}{-b_3b_1\omega_{\pm}^2 + \omega_{\pm}^2b_4 - b_2b_4}
 \end{aligned}$$

$$(\omega_{\pm}\tau_2) = \text{arc. tan} \left\{ \frac{b_3\omega_{\pm}^3 - b_2b_3\omega_{\pm} + b_4b_1\omega_{\pm}}{-b_3b_1\omega_{\pm}^2 + \omega_{\pm}^2b_4 - b_2b_4} \right\}$$

$$\tau_2^{\pm} = \frac{1}{\omega_{\pm}} \text{arc. tan} \left\{ \frac{b_3\omega_{\pm}^3 - b_2b_3\omega_{\pm} + b_4b_1\omega_{\pm}}{-b_3b_1\omega_{\pm}^2 + \omega_{\pm}^2b_4 - b_2b_4} \right\} \quad (3.60)$$

Setelah menemukan titik kritis tundaan τ_2^{\pm} yang memuat akar karakteristik yang terdapat pada garis imajiner maka dimungkinkan terjadi bifurkasi pada titik tersebut. Kemudian dipilih τ_2^* yang merupakan suatu nilai dari tak terhingga τ_k^j menurut (Adimy, dkk, 2006) sebagai nilai kritis tundaan yang dinyatakan dalam bentuk

$$\tau_2^* = \tau_{2,l_0}^{i_0,j_0} \min_{l=1,2;j=1,2,\dots} \{ \tau_{2,l}^{1,j}; \tau_{2,l}^{2,j} \} \quad (3.61)$$

Nilai kritis tundaan τ_2^* yang diperoleh dari persamaan (3.47) dan (3.48) akan mengakibatkan nilai Eigen dari persamaan (3.55) mengalami perubahan yang mempengaruhi kestabilan. Jika hal ini terjadi akar-akar karakteristik akan bernilai imajiner murni saat titik kritis tundaan τ_2^* . Kasus ini disebut dengan kasus bifurkasi. Syarat terjadinya bifurkasi yaitu akar-akar persamaan (3.44) memenuhi kondisi transversalitas.

$$\text{sign} \frac{d(\text{Re } \lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\lambda=i\omega} \quad (3.62)$$

Jika λ merupakan fungsi dalam τ , $\lambda = \lambda(\tau)$, $\frac{d\lambda}{d\tau}$ dapat dicari dengan menggunakan turunan dari persamaan karakteristik (3.44).

$$\lambda^2 + b_1\lambda + b_2 + [b_3\lambda + b_4]e^{-\lambda\tau_2} = 0 \quad (3.63)$$

Kemudian diturunkan terhadap τ_2 , akan menjadi

$$2\lambda \frac{d\lambda}{d\tau_2} + b_1 \frac{d\lambda}{d\tau_2} + b_3 e^{-\lambda\tau_2} \frac{d\lambda}{d\tau_2} + b_3 \lambda (-\lambda) e^{-\lambda\tau_2} + b_3 \lambda (-\tau_2) e^{-\lambda\tau_2} \frac{d\lambda}{d\tau_2} \\ + b_4 (-\lambda) e^{-\lambda\tau_2} + b_4 (-\tau_2) e^{-\lambda\tau_2} \frac{d\lambda}{d\tau_2} = 0$$

$$(2\lambda + b_1 + b_3 e^{-\lambda\tau_2} + b_3 \lambda (-\tau_2) e^{-\lambda\tau_2} + b_4 (-\tau_2) e^{-\lambda\tau_2}) \frac{d\lambda}{d\tau_2} - \lambda (b_3 \lambda + b_4) e^{-\lambda\tau_2} = 0$$

$$(2\lambda + b_1 + b_3 e^{-\lambda\tau_2} + b_3 \lambda (-\tau_2) e^{-\lambda\tau_2} + b_4 (-\tau_2) e^{-\lambda\tau_2}) \frac{d\lambda}{d\tau_2}$$

$$= \lambda (b_3 \lambda + b_4) e^{-\lambda\tau_2}$$

$$\frac{d\lambda}{d\tau_2} = \frac{\lambda (b_3 \lambda + b_4) e^{-\lambda\tau_2}}{2\lambda + b_1 + b_3 e^{-\lambda\tau_2} + b_3 \lambda (-\tau_2) e^{-\lambda\tau_2} + b_4 (-\tau_2) e^{-\lambda\tau_2}}$$

$$\frac{d\lambda}{d\tau_2} = \frac{\lambda (b_3 \lambda + b_4) e^{-\lambda\tau_2}}{2\lambda + b_1 + b_3 e^{-\lambda\tau_2} - \tau_2 (b_3 \lambda + b_4) e^{-\lambda\tau_2}} \quad (3.64)$$

Lalu menggunakan turunan fungsi invers

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

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

Didapatkan

$$\left(\frac{d\lambda}{d\tau_2}\right)^{-1} = \frac{2\lambda + b_1}{\lambda (b_3 \lambda + b_4) e^{-\lambda\tau_2}} + \frac{b_3}{\lambda (b_3 \lambda + b_4)} - \frac{\tau_2}{\lambda} \quad (3.65)$$

Dari persamaan (3.63) dapat diperoleh $e^{-\lambda\tau_2}$

$$\lambda^2 + b_1 \lambda + b_2 + [b_3 \lambda + b_4] e^{-\lambda\tau_2} = 0$$

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

Kemudian akan diperoleh $e^{-\lambda\tau_2}$

$$e^{-\lambda\tau_2} = \frac{-\lambda^2 - b_1 \lambda - b_2}{b_3 \lambda + b_4} \quad (3.66)$$

Substitusikan persamaan (3.66) ke persamaan (3.65)

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

$$\left(\frac{d\lambda}{d\tau_2}\right)^{-1} = \frac{2\lambda + b_1}{-\lambda(\lambda^2 + b_1\lambda + b_2)} + \frac{b_3}{\lambda(b_3\lambda + b_4)} - \frac{\tau_2}{\lambda} \quad (3.67)$$

Dengan demikian, untuk penjabaran fungsi sign persamaan (3.62)

$$\text{sign} \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\lambda=i\omega} = \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\tau_2} \right)^{-1} \right\} \Big|_{\lambda=i\omega} \quad (3.68)$$

$$= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(\frac{2\lambda + b_1}{-\lambda(\lambda^2 + b_1\lambda + b_2)} \right) \Big|_{\lambda=i\omega} + \text{Re} \left(\frac{b_3}{\lambda(b_3\lambda + b_4)} \right) \Big|_{\lambda=i\omega} + \text{Re} \left(\frac{-\tau_2}{\lambda} \right) \Big|_{\lambda=i\omega} \right\}$$

$$= \text{sign} \left\{ \text{Re} \left(\frac{2i\omega + b_1}{-i\omega(-\omega^2 + b_1i\omega + b_2)} \right) + \text{Re} \left(\frac{b_3}{i\omega(b_3i\omega + b_4)} \right) + \text{Re} \left(\frac{-\tau_2}{i\omega} \right) \right\} \quad (3.69)$$

pada masing-masing suku akan dilakukan manipulasi aljabar agar hanya mendapatkan bagian real untuk digunakan pada fungsi sign

- Bagian $\text{Re} \left(\frac{2i\omega + b_1}{-i\omega(-\omega^2 + b_1i\omega + b_2)} \right)$

$$\left(\frac{2i\omega + b_1}{-i\omega(-\omega^2 + b_1i\omega + b_2)} \right) \times \frac{-i}{-i}$$

$$\frac{2\omega - b_1i}{-\omega(-\omega^2 + b_1i\omega + b_2)}$$

$$\frac{2\omega - b_1i}{(\omega^3 - b_2\omega) - b_1i\omega^2}$$

$$\frac{2\omega - b_1i}{(\omega^3 - b_2\omega) - b_1i\omega^2} \cdot \frac{(\omega^3 - b_2\omega) + b_1i\omega^2}{(\omega^3 - b_2\omega) + b_1i\omega^2}$$

$$\frac{2\omega - b_1i \left((\omega^3 - b_2\omega) + b_1i\omega^2 \right)}{\omega^6 - b_2\omega^4 + b_1i\omega^5 - b_2\omega^4 + b_2^2\omega^2 - b_1b_2i\omega^3 - b_1i\omega^5 + b_1b_2i\omega^3 + b_1^2\omega^4}$$

$$\frac{2\omega^4 - 2b_2\omega^2 + 2b_1i\omega^3 - b_1i\omega^3 + b_1b_2i\omega + b_1^2\omega^2}{\omega^6 - 2b_2\omega^4 + b_2^2\omega^2 + b_1^2\omega^4}$$

$$\frac{2\omega^4 - 2b_2\omega^2 + b_1^2\omega^2 + (2b_1\omega^3 - b_1\omega^3 + b_1b_2\omega)i}{\omega^2(\omega^4 - 2b_2\omega^2 + b_2^2 + b_1^2\omega^2)} \quad (3.70)$$

Pada persamaan (3.70) karena yang di butuhkan hanya bagian yang real, maka ditulis untuk bagian real

$$\frac{2\omega^4 - 2b_2\omega^2 + b_1^2\omega^2}{\omega^2(\omega^4 - 2b_2\omega^2 + b_2^2 + b_1^2\omega^2)}$$

$$\frac{\omega^2(2\omega^2 - 2b_2 + b_1^2)}{\omega^2((\omega^2 - b_2)^2 + b_1^2\omega^2)}$$

$$\frac{2\omega^2 - 2b_2 + b_1^2}{(\omega^2 - b_2)^2 + b_1^2\omega^2} \quad (3.71)$$

- Bagian Re $\left(\frac{b_3}{i\omega(b_3i\omega + b_4)}\right)$

$$\left(\frac{b_3}{i\omega(b_3i\omega + b_4)}\right) \times \frac{i}{i}$$

$$\frac{b_3i}{-\omega(b_3i\omega + b_4)}$$

$$\frac{b_3i}{-b_3i\omega^2 - b_4\omega}$$

$$\frac{b_3i}{-b_3i\omega^2 - b_4\omega} \cdot \frac{-b_3i\omega^2 + b_4\omega}{-b_3i\omega^2 + b_4\omega}$$

$$\frac{b_3^2\omega^2 + b_3b_4i\omega}{-b_3^2\omega^4 - b_3b_4i\omega^3 + b_3b_4i\omega^3 - b_4^2\omega^2}$$

$$\frac{b_3^2\omega^2 + b_3b_4i\omega}{-b_3^2\omega^4 - b_4^2\omega^2}$$

$$\frac{b_3^2\omega^2 + b_3b_4i\omega}{\omega^2(-b_3^2\omega^2 - b_4^2)} \quad (3.72)$$

Pada persamaan (3.72) karena yang di butuhkan hanya bagian yang real, maka ditulis untuk bagian real

$$\frac{b_3^2 \omega^2}{\omega^2(-b_3^2 \omega^2 - b_4^2)}$$

$$\frac{b_3^2}{-b_3^2 \omega^2 - b_4^2} \quad (3.73)$$

Sehingga, setelah dihitung untuk mencari bagian real dari persamaan (3.69) terdapat bagian real yaitu persamaan (3.72) dan (3.73)

$$= \text{sign} \left\{ \frac{2\omega^2 - 2b_2 + b_1^2}{(\omega^2 - b_2)^2 + b_1^2 \omega^2} - \frac{b_3^2}{b_3^2 \omega^2 + b_4^2} \right\} \quad (3.74)$$

Dari persamaan (3.54), telah diketahui

$$\omega^4 + b_1^2 \omega^2 - 2b_2 \omega^2 - b_3^2 \omega^2 + b_2^2 - b_4^2 = 0$$

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

$$b_3^2 \omega^2 + b_4^2 = (\omega^2 - b_2)^2 + b_1^2 \omega^2 \quad (3.75)$$

Subtitusikan persamaan (3.75) pada persamaan (3.74), maka akan diperoleh

$$\text{sign} \left\{ \frac{2\omega^2 - 2b_2 + b_1^2}{(\omega^2 - b_2)^2 + b_1^2 \omega^2} - \frac{b_3^2}{(\omega^2 - b_2)^2 + b_1^2 \omega^2} \right\}$$

$$\text{sign} \left\{ \frac{2\omega^2 - 2b_2 + b_1^2 - b_3^2}{(\omega^2 - b_2)^2 + b_1^2 \omega^2} \right\}$$

$$\text{sign} \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\lambda=i\omega} = \text{sign} \left\{ \frac{2\omega^2 - 2b_2 + b_1^2 - b_3^2}{(\omega^2 - b_2)^2 + b_1^2 \omega^2} \right\} \quad (3.76)$$

Selanjutnya pada pecahan tersebut hanya akan dikaji pembilangnya saja karena penyebutnya dalam bentuk kuadratik berderajat genap yang akan selalu bernilai positif

$$\text{sign}\{2\omega^2 - 2b_2 + b_1^2 - b_3^2\}$$

$$\text{sign}\{2\omega^2 - (b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)\}$$

kondisi transversalitas positif persamaan (3.76)

$$\text{sign} \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\lambda=i\omega_+} = \text{sign} \{2\omega_+^2 - (b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)\} \quad (3.77)$$

Kondisi ini terletak pada persamaan (3.55) dan (3.77), dihitung dengan mensubstitusikan persamaan (3.55) ke persamaan (3.77)

$$\begin{aligned} &= \text{sign} \left\{ 2 \left(\frac{1}{2} \left((b_3^2 + 2b_2 - b_1^2) + \sqrt{(b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)^2 - 4(b_2^2 - b_4^2)} \right) \right) \right. \\ &\quad \left. - (b_3^2 + 2b_2 - b_1^2) \right\} \\ &= \text{sign} \left\{ \sqrt{(b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)^2 - 4(b_2^2 - b_4^2)} \right\} \end{aligned} \quad (3.78)$$

Sehingga dari persamaan (3.78), dapat disimpulkan bahwa

$$\frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\omega=\omega_+, \tau_2^+} > 0 \quad (3.79)$$

Lalu untuk kondisi transversalitas negatif, yaitu

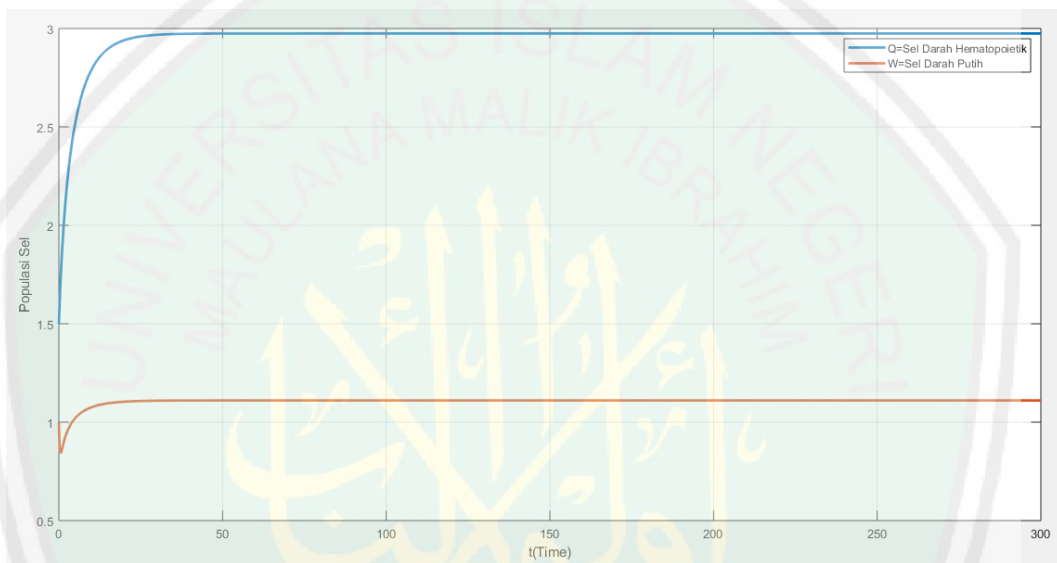
$$\begin{aligned} &\text{sign} \frac{d(\text{Re}\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\lambda=i\omega_-} = \text{sign} \{2\omega_-^2 - (b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)\} \\ &= \text{sign} \left\{ 2 \left(\frac{1}{2} \left((b_3^2 + 2b_2 - b_1^2) - \sqrt{(b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)^2 - 4(b_2^2 - b_4^2)} \right) \right) \right. \\ &\quad \left. - (b_3^2 + 2b_2 - b_1^2) \right\} \\ &= \text{sign} \left\{ -\sqrt{(b_3^2 + 2b_2 - b_1^2)^2 - 4(b_2^2 - b_4^2)} \right\} \end{aligned} \quad (3.80)$$

Sehingga, dapat disimpulkan dari persamaan (3.80)

$$\frac{d(Re\lambda)}{d\tau_2} \Big|_{\omega=\omega_-, \tau_2^-} < 0 \quad (3.81)$$

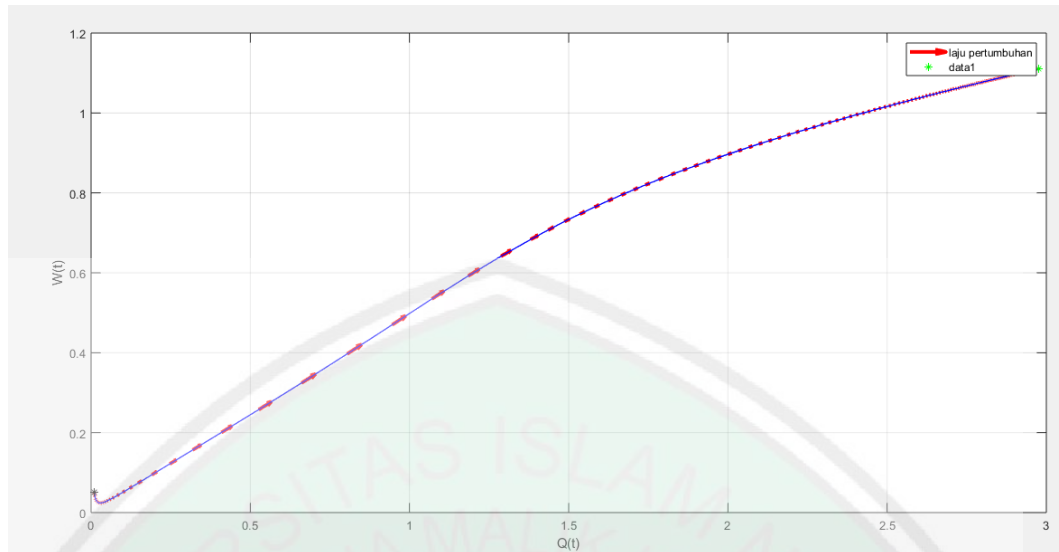
Maka dari persamaan (3.79) dan (3.81) kondisi transversalitas terpenuhi, sehingga terjadi perubahan nilai real akar persamaan karakteristik dari negatif ke positif yang menyebabkan berubahnya kestabilan sistem.

3.2.4 Simulasi Model Matematika *Leukopoiesis*



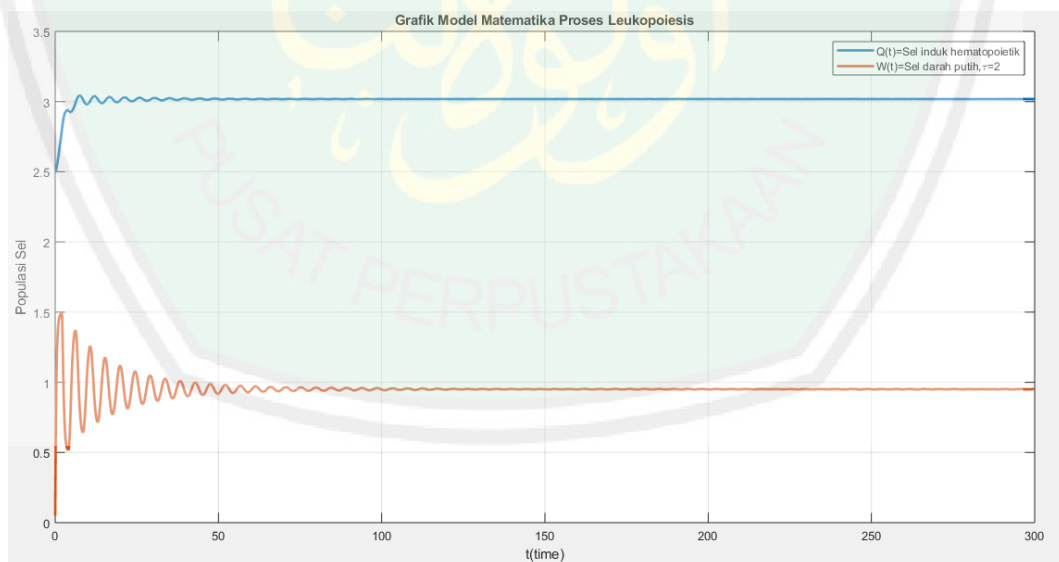
Gambar 3. 1 Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih Tanpa Perlambatan

Berdasarkan gambar (3.1) populasi sel induk diam dan populasi sel darah putih dengan perlambatan τ_1 dan τ_2 bernilai nol, akan terdapat kenaikan populasi sel induk hematopoietik dan penurunan produksi sel darah putih yang kemudian konstan. Garis merah menunjukkan laju sel induk diam hematopoietik, dan garis biru menunjukkan laju sel darah putih.



Gambar 3.2 Trayektori Model Pembentukan Sel Darah Putih

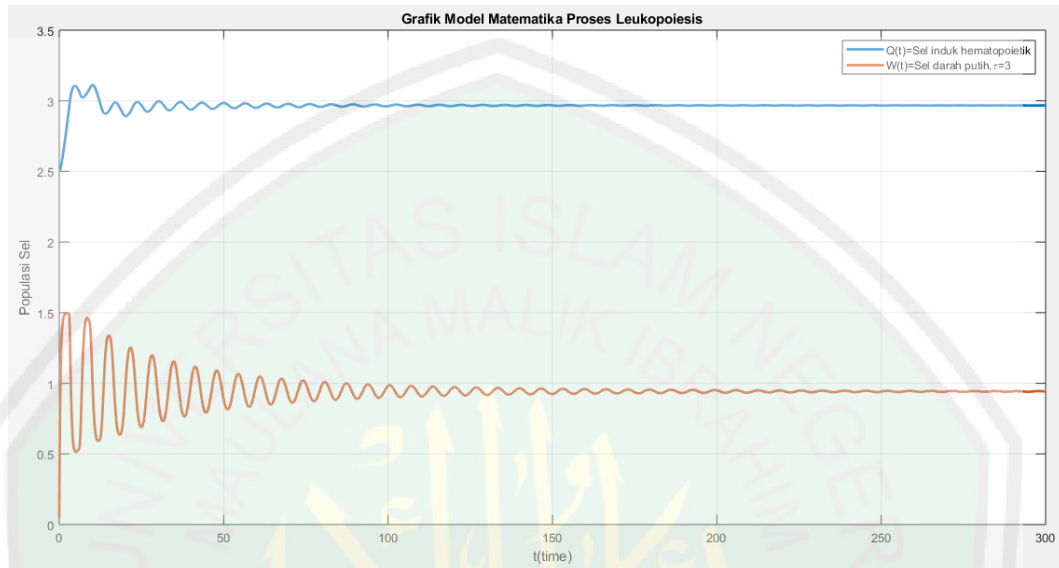
Gambar (3.2) menunjukkan sebuah trayektori atau laju pertumbuhan saat pembentukan sel darah putih yaitu dari angka yang terkecil menuju angka yang terbesar yang artinya pertumbuhan tersebut bernilai positif.



Gambar 3.3 Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih dengan $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 2$

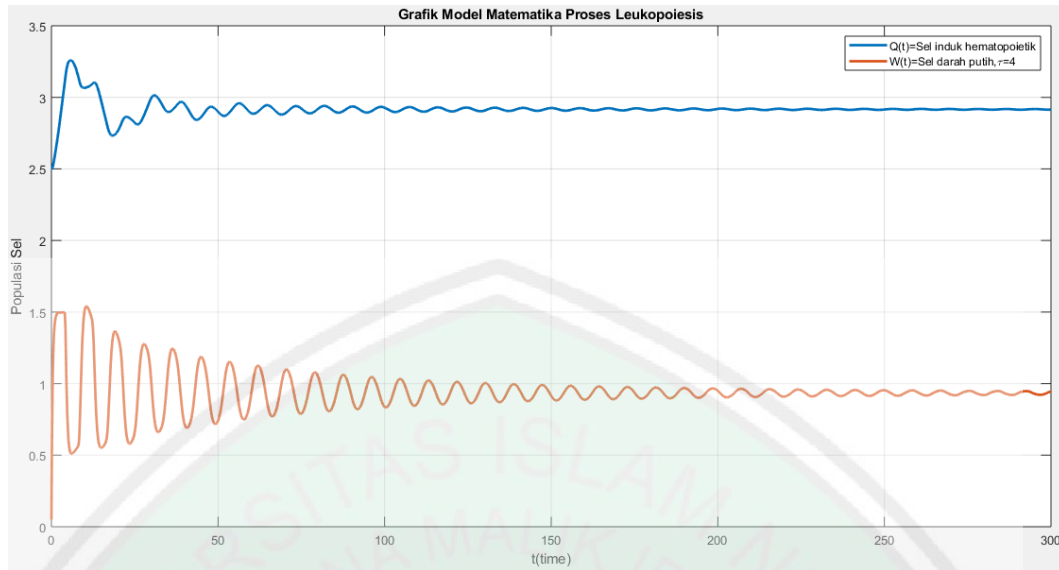
Berdasarkan gambar (3.3) merupakan hasil perhitungan populasi sel induk diam dan populasi sel darah putih, dengan parameter yang diberikan yaitu $A = 20$,

perlambatan sebesar $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 2$ hari, osilasi tersebut bersifat stabil asimtotik.



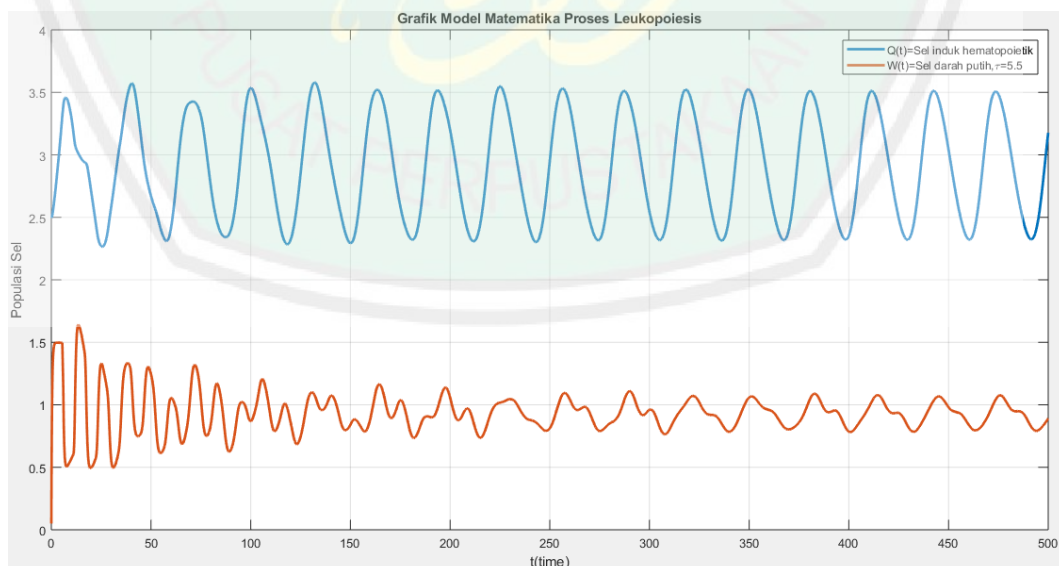
Gambar 3.4 Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih dengan $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 3$

Berdasarkan gambar (3.4) merupakan hasil perhitungan populasi sel induk diam dan populasi sel darah putih, dengan parameter yang diberikan yaitu $A = 20$, perlambatan sebesar $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 3$ hari, osilasi tersebut bersifat stabil asimtotik.



Gambar 3. 5 Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih dengan $\tau_1 = 0$
Dan $\tau_2 = 4$

Berdasarkan gambar (3.5) merupakan hasil perhitungan populasi sel induk diam dan populasi sel darah putih, dengan parameter yang diberikan yaitu $A = 20$, perlambatan sebesar $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 4$ hari, osilasi tersebut bersifat stabil asimtotik.



Gambar 3. 6 Model Populasi Sel Induk Diam Hematopoietik dan Sel Darah Putih dengan $\tau_1 = 0$
Dan $\tau_2 = 5.5$

Berdasarkan gambar (3.6) merupakan hasil perhitungan populasi sel induk diam dan populasi sel darah putih, dengan parameter yang diberikan yaitu $A = 20$, perlambatan sebesar $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 = 5.5$ hari, osilasi tersebut bersifat tidak stabil.



BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan pada bab sebelumnya, maka diperoleh beberapa kesimpulan model pembentukan sel darah putih dengan perlambatan sebagai berikut:

1. Model yang dibahas yaitu proses pembentukan sel darah putih dengan adanya perlambatan yang tidak terlalu lama, maka sistem pembentukan sel darah putih tidak akan mengalami gangguan, tetapi jika terjadi perlambatan dalam jangka waktu yang lama, maka dapat menyebabkan gangguan pembentukan sel darah putih yang mengakibatkan menurunnya produksi sel darah putih yang dapat juga disebut penyakit neutropenia siklis.
2. Titik kesetimbangan pada sistem diperoleh $Q^* = 2.974568550$; $W^* = 1.11025039$. Didapatkan akar-akar karakteristik dengan perlambatan kasus $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 > 0$. Sistem pada model pembentukan sel darah putih kasus $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 > 0$ bersifat stabil asimtotik pada perlambatan tertentu. Pada nilai $\tau_1 = 0$ dan $\tau_2 > 0$ yang berbeda, menunjukkan perbedaan pada hasil grafik dari $Q(t), W(t)$, dengan laju pertumbuhan yang positif. Pada saat $\tau_2 = [0,2,3,4]$ hari, grafik pembentukan leukosit masih bersifat stabil, tetapi pada saat $\tau_2 = 5.5$ hari, grafik pembentukan leukosit bersifat tidak stabil.

4.2 Saran

Berdasarkan hasil analisa dan pembahasan pada bab sebelumnya, maka diperoleh beberapa saran kepada pembaca, yaitu:

1. Untuk dapat menjabarkan model sel darah putih dengan sel darah merah.
2. Untuk meneliti analisis kestabilan kasus $\tau_1 > 0$ dan $\tau_2 = 0$ dengan bifurkasi dan mencari daerah bifurkasi.



DAFTAR PUSTAKA

- Adimy, Mostafa, Crauste Fabien and Ruan Shigui. *Periodic Oscillations in Leukopoiesis Models with Two Delays*. Journal of Theoretical Biology 242. - 2006. - pp. 288-299.
- Ambarsari, Anita. *Model Matematika pada Proses Hematopoiesis dengan Perlambatan Proses Proliferasi*. Jurnal Kedokteran Brawijaya. - 2014. - pp. Vol. 28, No. 2.
- Anton, H and Rorres C. *Aljabar Linear Elementer* [Book]. - Jakarta : Erlangga, 2004.
- Arizona, Pungky Zanuvar and Fuad Yusuf Analisis Stabilitas Model Sel Imun-Tumor dengan Tundaan Waktu [Journal] // MATHunesa. - 2014. - p. Volume 3: No 2.
- Ayres, D.C. *Dictionary of Natural Products* [Book]. - [s.l.] : Chapman & Hall, 1992.
- Bernard, Samuel, Belair Jacques and Mackey Michael C *Oscillations in Cyclical Neutropenia: New Evidence based on Mathematical Modeling* [Journal]. - Canada : Science Direct, 2003. - 283-298 : Vol. 223.
- Boyce, W. E. and DiPrima R.C. *Elementary Differential Equation and Boundary Value Problem* [Book]. - New York : John Wiley & Sons, Inc, 2001.
- Bronson, Richard dan Costa Gabriel B. *Persamaan Diferensial* [Buku]. - Jakarta : Erlangga, 2006.
- Cain, John W and Angela M Reynolds *Ordinary and Partial Differential Equation: An Introduction to Dynamical System* [Book]. - Virginia : Center for Teaching Excellence, 2010.
- Hal, Smith *An Introduction to Delay Differential Equation with Application to The Life Sciences* [Book]. - USA : Springer, 2010.
- Imrona, Mahmud *Aljabar Linear Dasar* [Book]. - Jakarta : Erlangga, 2013.
- J. Chen, G. Gu and C.N. Nett *A New Method for Computing Delay Margins for Stability of Linaer Delay Systems* [Journal] // Systems & Control Letters. - 1995. - pp. 26:107-117.
- Kar TK *Selective Harvesting in a Prey-Predator Fishery with Time Delay* [Journal]. - Boston : Elsevier, 2003. - 3-4 : Vols. 449-458.
- Lynch, Stephen *Dynamical Systems with Applications Using MATLAB* [Book]. - Manchester : Springer Science, 2004.
- Nugroho. *Persamaan Diferensial Biasa dan Aplikasinya* [Book]. - Yogyakarta : Graha Ilmu, 2011.

- Sherwood, Lauralee Fisiologi Manusia: dari Sel ke Sistem, Edisi ke delapan [Book]. - Jakarta : EGC, 2014.
- Strogatz, Steven H. Nonlinear Dynamics and Chaos [Book]. - USA : Perseus Books, 1994.
- Suryani, Ni Nyoman Skripsi Bifurkasi Hopf Model Ma.3.ngsa-Pemangsa dengan Waktu tunda. Skripsi tidak diterbitkan [Book]. - Bogor : IPB, 2014.
- Toaha, Syamsuddin Model dengan Tundaan Waktu [Journal] // Jurnal Matematika, Statistika & Komputasi. - 2008. - pp. Vol. 4, No.2, 66-75.
- Waluya, S.B Persamaan Diferensial [Book]. - Yogyakarta : Graha Ilmu, 2006. - Vol. I.



LAMPIRAN

Lampiran 1

Titik Tetap dengan Parameter

```
restart;
lambda1 := 0.1
lambda2 := 2.4
K := 0.02
beta[0] := 1.77
k[0] := 0.1
n := 3
m := 2
A := 20
tau[1] := 0;
tau[2] := 0;
dQ := -\left(K + \frac{k[0]}{1 + W^m} + \frac{\text{beta}[0]}{1 + Q^n}\right) \cdot Q + 2 \cdot \exp(-\text{lambda}1 \cdot \text{tau}[1]) \cdot \frac{\text{beta}[0]}{1 + Q^n} \cdot Q; dW :=
-lambda2 \cdot W + \frac{A \cdot k[0]}{1 + W^m} \cdot Q;
fixpoint := solve(\{dQ, dW\}, \{Q, W\});
\{Q = 0., W = 0.\}, \{Q = 2.974568550, W = 1.110250392\}, \{Q = -2.436452478
+ 1.869333723 I, W = 0.7584759396 + 1.190546465 I\}, \{Q = -0.5734981887
- 14.74470687 I, W = 0.02804895718 + 2.452168681 I\}, \{Q = 0.00001927682065
+ 0.06658341051 I, W = -0.000008785009196 + 0.9710083202 I\}, \{Q = 2.574092959
- 2.404255466 I, W = -0.3251617693 + 1.602361267 I\}, \{Q = -1.051445844
+ 2.781196832 I, W = -1.016479538 + 0.6248282795 I\}, \{Q = -1.051445844
- 2.781196832 I, W = -1.016479538 - 0.6248282795 I\}, \{Q = 2.574092959
+ 2.404255466 I, W = -0.3251617693 - 1.602361267 I\}, \{Q = 0.00001927682065
- 0.06658341051 I, W = -0.000008785009196 - 0.9710083202 I\}, \{Q = -0.5734981887
+ 14.74470687 I, W = 0.02804895718 - 2.452168681 I\}, \{Q = -2.436452478
- 1.869333723 I, W = 0.7584759396 - 1.190546465 I\}
```

titik1 := (Q=0, W=0) :
titik2 := (Q=2.974568550, W=1.110250392) :

with(plots) :
with(linalg) :

jac := jacobian([dQ, dW], [Q, W]);

$$\begin{bmatrix} -\frac{5.31 Q^3}{(Q^3 + 1)^2} - 0.02 - \frac{0.1}{W^2 + 1} + \frac{1.77}{Q^3 + 1} & \frac{0.2 W Q}{(W^2 + 1)^2} \\ \frac{2.0}{W^2 + 1} & -2.4 - \frac{4.0 W Q}{(W^2 + 1)^2} \end{bmatrix}$$

u_titiktetap1 := subs(titik1, evalm(jac));

$$\begin{bmatrix} 1.65 & 0. \\ 2.0 & -2.4 \end{bmatrix}$$

nilai_eigen1 := eigenvals(u_titiktetap1);
-2.400000000000000, 1.650000000000000

u_titiktetap2 := subs(titik2, evalm(jac));

$$\begin{bmatrix} -0.1872543584 & 0.1325047087 \\ 0.8957940946 & -5.050094173 \end{bmatrix}$$

nilai_eigen2 := eigenvals(u_titiktetap2);
-0.162966689221300, -5.07438184217870

Lampiran 2

Script MATLAB model matematika Sel darah hematopoietik dan sel darah putih dengan waktu tunda

```
function sol=leukositcoba
global tau
tau=2;
sol=dde23(@ddes1,tau,[2.5;0.2],[0,300]);
figure(1)
plot(sol.x,sol.y,'LineWidth',2)
legend('Q(t)=Sel induk hematopoietik','W(t)=Sel darah
putih,\tau=2')
xlabel('t(time)')
ylabel('Populasi Sel')
title('Grafik Model Matematika Proses Leukopoiesis')
grid on

function dydt=ddes1(t,y,Z)
Q=y(1);
W=y(2);
Qtau=Z(1,1);
Wtau=Z(2,1);
%parameter-parameter yang diberikan
gamma1=0.02;
gamma2=3;
K=0.01;
A=20;
betanol=1.77;
knol=0.09;
n=3;
m=2;
=====
beta=betanol/(1+Q^n);
btau=betanol/(1+Qtau^n);
k=knol/(1+W^m);
ktau=knol/(1+Wtau^m);
dQdt=-[K+k+beta]*Q+2*beta*Qtau;
dWdt=-gamma2*W+A*ktau*Qtau;
dydt=[dQdt;dWdt];
```

Script MATLAB model matematika Sel darah hematopoietik dan sel darah putih tanpa waktu tunda

nodelay.m

```
function d=nodelay(T,Y)
d=zeros(2,1);
gamma1=0.1;gamma2=2.4;K=0.02;A=20;betanol=1.77;knol=0.1;n=3;m=2;
tau1=0;
d(1)=-[K+(knol/(1+Y(2)^m))+(betanol/(1+Y(1)^n))]*Y(1)
+2*exp(gamma1*tau1)*(betanol/(1+Y(1)^n))*Y(1);
d(2)=-gamma2*Y(2)+A*(knol/(1+Y(2)^m))*Y(1)
end
```

nodelayplot.m

```
options=odeset('RelTol',1e-4,'AbsTol',[1e-4 1e-5]);
[T,Y]=ode45(@nodelay,[0 300],[1.5 1],options);
plot(T,Y(:,1),T,Y(:,2),'LineWidth',2),legend('Q=Sel Darah Hematopoietik',
'W=Sel Darah Putih')
grid on;
xlabel('t(Time)');
ylabel('Populasi Sel');
```

Script gambar trayektori model matematika sel darah putih dengan perlambatan

```
function dx=faseleuko(y,x)
gamma1=0.1;gamma2=2.4;K=0.02;A=20;betanol=1.77;knol=0.1;n=3;m=2;ta
u1=0;
dx=zeros(2,1);

%dQ
dx(1)=-[K+(knol/(1+x(2)^m))+(betanol/(1+x(1)^n))]*x(1)+2
*exp(gamma1*tau1)*(betanol/(1+x(1)^n))*x(1);
%dW
dx(2)=-gamma2*x(2)+A*(knol/(1+x(2)^m))*x(1);

plot

%diletakkan di command window
%karena punya leukosit hanya 2 persamaan
%clc,clear allm clf; close all; format long;
clc,clear all; close all;
X1=0.01*ones(2,1);
X2=0.05*ones(2,1);

for i=1:length(X1)
[y,x]=ode45('faseleuko',100*5,[X1(i) X2(i)]);
U=gradient(x(:,1));
V=gradient(x(:,2));
figure(1)
quiver(x(:,1),x(:,2),U,V,'r','LineWidth',3); hold on; grid on;
plot(x(:,1),x(:,2),'b-','LineWidth',1),legend('Model')
plot(X1(i),X2(i),'k*'); %titik awal
xlabel('Q(t)');
legend('laju pertumbuhan')
ylabel('W(t)');
plot(2.974568559,1.11025039,'g*'); %titiktetap satu
end
```



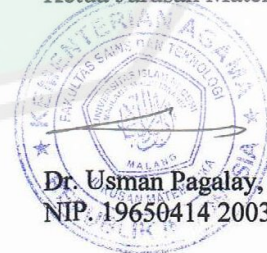
KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang Telp./Fax.(0341)558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Siti Halimah
NIM : 14610046
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika
Judul Skripsi : Analisis Kestabilan Model Matematika pada Pembentukan Sel Darah Putih dengan Perlambatan
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Mohammad Jamhuri, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	30 Juli 2018	Konsultasi BAB I dan II	1.
2.	8 Agustus 2018	Konsultasi BAB I dan II	2.
3.	10 Agustus 2018	Konsultasi BAB I dan II	3.
4.	28 Agustus 2018	Konsultasi Kajian Keagamaan	4.
5.	29 Agustus 2018	Konsultasi Kajian Keagamaan	5.
6.	11 September 2018	ACC Kajian keagamaan	6.
7.	10 September 2018	ACC Seminar Proposal	7.
8.	5 September 2018	Konsultasi BAB III	8.
9.	6 September 2018	Konsultasi BAB III	9.
10.	15 Oktober 2018	Konsultasi BAB III	10.
11.	27 September 2018	Konsultasi BAB III	11.
12.	27 September 2018	Konsultasi kajian keagamaan	12.
13.	12 November 2018	ACC Keseluruhan	13.
14.	12 November 2018	ACC Kajian Keagamaan	14.

Malang, 12 November 2018
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



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