

**ANALISIS SISTEM DINAMIK UNTUK MODEL INTERAKSI
ANTARA AUTOFAGI DAN APOPTOSIS DI SEL MAMALIA**

SKRIPSI

**OLEH:
WAHYU NURLAILI
NIM. 17610079**



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

**ANALISIS SISTEM DINAMIK UNTUK MODEL INTERAKSI
ANTARA AUTOFAGI DAN APOPTOSIS DI SEL MAMALIA**

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 :
WAHYU NURLAILI
NIM. 17610079**

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

ANALISIS SISTEM DINAMIK UNTUK MODEL INTERAKSI ANTARA AUTOFAGI DAN APOPTOSIS DI SEL MAMALIA

SKRIPSI


Oleh :
Wahyu Nurlaili
NIM. 17610079


Telah Disetujui Untuk Diuji

Malang, 23 Juni 2023

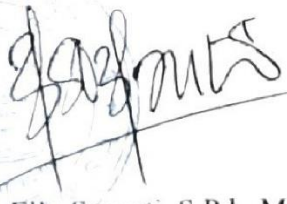
Dosen Pembimbing I


Dosen Pembimbing II


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


Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.
NIP. 19770521 200501 2 004

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika


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



ANALISIS SISTEM DINAMIK UNTUK MODEL INTERAKSI ANTARA AUTOFAGI DAN APOPTOSIS DI SEL MAMALIA

SKRIPSI

Oleh :
Wahyu Nurlaili
NIM. 17610079

Telah Dipertahankan di Depan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Tanggal 23 Juni 2023

Ketua Penguji : Juhari, M.Si

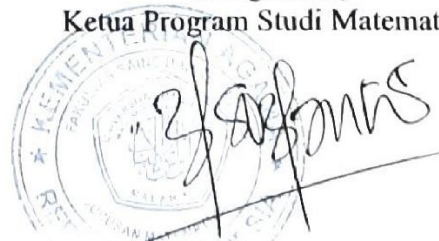
Anggota Penguji 1 : Dr. Heni Widayani, M.Si

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

Anggota Penguji 3 : Ari Kusumastuti, M.Pd.,



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Wahyu Nurlaili

NIM : 17610079

Judul Skripsi : Analisis Sistem Dinamik Untuk Model Interaksi Antara
Autofagi Dan Apoptosis Di Sel Mamalia.

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 data pada daftar rujukan. Apabila dikemudian hari terbukti dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 01 Juni 2023

Yang membuat pernyataan,



Wahyu Nurlaili

NIM. 17610079

MOTO

Everyone has a different clock, wait for your time

PERSEMBAHAN

Bismillahirrohmanirrohim

Alhamdulillah Robbil'alamin, dengan mengucapkan syukur kepada Allah SWT, penulis mempersembahkan skripsi ini untuk Ibu Umi Choirum dan Bapak Wardi yang senantiasa mendo'akan penulis pada setiap doanya, mendukung baik moril dan materil, memberikan kasih sayang, semangat, dan nasihat, serta memberikan arti kesabaran dan rasa syukur dalam kehidupan.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT yang telah memberikan rahmat, hidayah serta karunia-Nya, sehingga penulis dapat 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.

Sepanjang proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapatkan bimbingan, arahan, dukungan, dan semangat dari beberapa pihak. Oleh karena itu, penulis sampaikan ucapan terimakasih sebesar-besarnya kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
2. Ibu Dr. Sri Harini, M.Si., selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
3. Ibu Dr. Elly Susanti, S.Pd., M.Sc., selaku ketua Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
4. Bapak Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan arahan, dorongan dan pengalaman yang berharga kepada penulis.
5. Ibu Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan motivasi, dan saran sehingga penyusunan skripsi ini berjalan dengan baik.
6. Bapak Juhari, M.Si., selaku ketua penguji dalam Ujian Skripsi yang telah memberikan bimbingan, arahan, dan ilmu yang sangat bermanfaat kepada penulis
7. Ibu Heni Widayani, M.Si., selaku anggota penguji I dalam Ujian Skripsi yang telah memberikan bimbingan, arahan dan ilmu yang sangat bermanfaat kepada penulis.
8. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim terutama seluruh dosen

pengampu mata kuliah yang telah memberi ilmu dan berbagi pengalaman kepada penulis.

9. Ibu Umi Choirum dan Bapak Wardi yang telah memberikan doa restu, nasihat, semangat dan motivasi kepada penulis.
10. Seluruh teman-teman mahasiswa angkatan 2017, terutama Fika Wahyuni, Triana Wulandari, Alfihusnia, Annisa Rahma Fadhila yang telah berjuang bersama-sama dan berbagi kenangan dalam menjalani masa perkuliahan.
11. Seluruh teman-teman KSR-PMI Unit UIN Malang, terutama angkatan 26 yang saling memberi semangat, motivasi, hiburan, dan pengalaman yang berharga kepada penulis, terutama oleh Kasut, Alang, Litar, Jupat, Tupos, Pepes, Bonut, Dolah, Gumat dan lainnya.
12. Serta semua pihak yang tidak bisa disebutkan satu-persatu, yang telah banyak membantu secara langsung maupun tidak langsung dalam penyelesaian penelitian ini.
13. Tentu saja untuk Wahyu Nurlaili, terimakasih sudah bertahan dan berjuang.

Semoga Allah SWT memberikan berkah atas segala hal baik yang telah diberikan pada penulis. Akhirnya penulis berharap agar penelitian ini dapat bermanfaat bukan hanya bagi penulis, namun juga untuk berbagai pihak untuk menambah wawasan keilmuan. *Amiin.*

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 11 Mei 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN	
TULISAN.....	Error
! Bookmark not defined.	
MOTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR SIMBOL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
ملخص	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Manfaat Penelitian.....	3
1.5 Batasan Masalah.....	4
1.6 Definisi Istilah	5
BAB II KAJIAN TEORI	7
2.1 Teori Pendukung	7
2.1.1 Persamaan Diferensial	7
2.1.2 Sistem Persamaan Diferensial	8
2.1.3 Titik Tetap Atau <i>Fixed Point</i>	15
2.1.4 Nilai Eigen	16
2.1.5 Linierisasi	18
2.1.6 Kestabilan	19
2.1.7 Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis	20
2.1.8 Autofagi	21
2.1.9 Apoptosis	22
2.1.10 Persamaan Pada Model Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis Di Sel Mamalia.....	22
2.2 Kajian Integrasi Topik Dengan Al-Quran/Hadits.....	27
2.3 Kajian Topik Dengan Teori Pendukung.....	28
BAB III METODE PENELITIAN	30
3.1 Jenis Penelitian	30
3.2 Pra Penelitian.....	30
3.3 Tahapan Penelitian	31

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	32
4.1 Kontruksi Diagram Model Alur	32
4.1.1 Interpretasi Model Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis Di Sel Mamalia.....	32
4.2 Analisis Dinamik Model Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis Di Sel Mamalia.....	38
4.2.1 Menentukan Titik Tetap Model Matematika.....	38
4.2.2 Simulasi Numerik Menggunakan Metode Euler Untuk Melihat Tren Grafik Setiap Variabel	71
4.3 Kajian Al-Quran Mengenai Analisis Dinamik Pada Autofagi Dan Apoptosis	75
BAB V Kesimpulan.....	76
5.1 Kesimpulan.....	76
5.2 Saran	76
DAFTAR PUSTAKA	77
LAMPIRAN.....	79
RIWAYAT HIDUP	84

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Cara Menentukan Titik Tetap.....	16
Tabel 2.2	Jenis-Jenis Kestabilan.....	20
Tabel 2.3	Nilai Awal Variabel.....	24
Tabel 2.4	Nilai Parameter	25
Tabel 4.1	Nilai Titik Tetap	71

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Grafik Patway Interaksi Antara Autophagy Dan Apoptosis	21
Gambar 4.1	Diagram Alur Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis.....	32
Gambar 4.2	Gambar Dengan $\rho = 0$ Dan $x_{18} = 0$	72
Gambar 4.3	Gambar Dengan $\rho = 0$ Dan $x_{18} = 1$	73
Gambar 4.4	Gambar Yang Mengalami Kenaikan	74
Gambar 4.5	Gambar Yang Mengalami Penurunan	74

DAFTAR SIMBOL

$x_1(t)$: Konsentrasi ATG5
$x_2(t)$: Konsentrasi ATG13
$x_3(t)$: Konsentrasi ATPHG
$x_4(t)$: Konsentrasi BCL2_P
$x_5(t)$: Konsentrasi BECN1T
$x_6(t)$: Konsentrasi BECN1P
$x_7(t)$: Konsentrasi BH3
$x_8(t)$: Konsentrasi Ca^{2+}
$x_9(t)$: Konsentrasi CALPAIN
$x_{10}(t)$: Konsentrasi DAPK
$x_{11}(t)$: Konsentrasi JNK
$x_{12}(t)$: Konsentrasi MTOR
$x_{13}(t)$: Konsentrasi S
$x_{14}(t)$: Konsentrasi tATG5
$x_{15}(t)$: Konsentrasi BCL2_U
$x_{16}(t)$: Konsentrasi BECN1F
$x_{17}(t)$: Konsentrasi BECN1U
$x_{18}(t)$: Konsentrasi CASPASE
$x_{19}(t)$: Konsentrasi LIG_T
$x_{20}(t)$: Konsentrasi LIG_F
$x_{21}(t)$: Konsentrasi $IP3R_F$
ρ	: Dosis cisplatin
α	: Fungsi sigmodial
β	: Konstanta laju transport
γ	: Konstanta laju perubahan konsentrasi
σ	: Kecuraman kurva sigmodial
μ	: Jumlah protein diluar lisosom
λ	: Nilai eigen

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Skript Maple Menentukan Titik Tetap	79
Lampiran 2	Skript Matlab Menentukan Grafik Simulasi Numerik	80
Lampiran 3	Skript Matlab Menentukan Nilai Eigen	82

ABSTRAK

Nurlaili, Wahyu, 2023. **Analisis Sistem Dinamik Untuk Model Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis Di Sel Mamalia**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay M.Si, (2) Ari Kusumastuti M.Pd, M.Si.

Kata Kunci : Apoptosis, Autofagi, Model Matematika

Penelitian ini membahas analisis sistem dinamik untuk model interaksi antara autofagi dan apoptosis yang melibatkan beberapa protein di sel mamalia. Model interaksi pada penelitian terbagi menjadi dua yaitu: persamaan diferensial dan persamaan aljabar. Protein-protein yang terlibat menjadi variabel tergantung dan variabel bebas adalah ATG5, ATG13, ATPHG, BCL2_P, BECN1T, BECN1P, BH3, Ca^{2+} , CALPAIN, DAPK, JNK, MTOR, S, tATG5, BCL2_U, BECN1F, BECN1U, CASP, LIG_T, LIG_F, dan IP3R_F. Penelitian ini akan membahas konstruksi diagram alur dan analisis dinamik untuk model interaksi antara autofagi dan apoptosis. Kontruksi diagram alur menjelaskan hubungan protein yang terhubung oleh autofagi dan apoptosis. Hubungan tersebut akan berpengaruh dalam persamaan model matematika. Penentuan titik tetap, nilai eigen dan simulasi numerik pada persamaan model matematika akan membantu menganalisis persamaan tersebut. Terdapat satu pasang titik tetap yaitu (0,74; 0,000018; 0; 1,62; 0; 0; 0,07; 0; 6,16.10⁻⁸; 0,18; 0,65; 0,67; 1,47). Titik tetap tersebut tidak stabil asimtotik dikarenakan nilai eigen bernilai positif. Pada simulasi numerik ditentukan bahwa dengan dengan caspase bernilai satu dan dosis cisplatin bernilai 0 maka beberapa protein seperti ATG5, BCL2_P, BH3, DAPK, JNK, MTOR, S merupakan protein mendukung apoptosis. Sedangkan ATG13, ATPHG, BECNT, BECNP, Ca^{2+} , dan CALPAIN merupakan protein yang mendukung autofagi.

ABSTRACT

Nurlaili, Wahyu, 2023. **Dynamic System Analysis to Model the Interaction Between Autophagy and Apoptosis in Mamalia Cells**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (1) Dr. Usman Pagalay M.Si, (2) Ari Kusumastuti M.Pd, M.Sc.

Keywords: Apoptosis, Autophagy, Mathematical Models

This research discusses system dynamic analysis to model the interaction between autophagy and apoptosis involving several proteins in mammalian cells. The interaction model in this study is divided by: differential equations and algebraic equations. The proteins involved in the dependent and independent variables are ATG5, ATG13, ATPHG, BCL2_P, BECN1T, BECN1P, BH3, Ca^{2+} , CALPAIN, DAPK, JNK, MTOR, S, tATG5, BCL2_U, BECN1F, BECN1U, CASP, LIG_T , LIG_F , and $IP3R_F$. This research discussed the construction of diagram and dynamic analysis to model the interaction between autophagy and apoptosis. Construction diagram explaining the linkages of proteins connected by autophagy and apoptosis. This relationship will affect the equation of the mathematical model. Determination of fixed points, eigenvalues and numerical simulations on mathematical model equations will help analyze these equations. There is one pair of fixed points, namely (0.74; 0.000018; 0; 1.62; 0; 0; 0.07; 0; $6,16 \cdot 10^{-8}$; 0.18; 0.65; 0.67; 1,47). The fixed point is asymptotically unstable because the eigenvalues are positive. The numerical simulation determined that with a caspase value of one and a dose of cisplatin of 0, several proteins such as ATG5, BCL2_P, BH3, DAPK, JNK, MTOR, S are proteins that support apoptosis. Whereas ATG13, ATPHG, BECNT, BECNP, Ca^{2+} , and CALPAIN are proteins that support autophagy.

ملخص

نورليلي، وحيو، ٢٠٢٣. تحليل النظام الديناميكي لنمذجة التفاعل بين الالتهام الذاتي وموت الخلايا المبرمج ي خلايا الثدييات. البحث العلمي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفون: (١) الدكتور، عثمان باجالاي، الماجستير (٢) آري كوسوماستوتي، الماجستير

كلمات مفتاحية: الاستماتة، الالتهام الذاتي، النماذج الرياضية

يناقش هذا البحث التحليل الديناميكي للنظام لنمذجة التفاعل بين الالتهام الذاتي وموت الخلايا المبرمج الذي يتضمن عدة بروتينات في خلايا الثدييات. ينقسم نموذج التفاعل في هذه الدراسة إلى قسمين هما: المعادلات التفاضلية والمعادلات الجبرية. البروتينات المشاركة في المتغيرات التابعة والمستقلة هي $ATG5$ و $ATG13$ و $ATPHG$ و $BCL2_P$ و $BECN1T$ و $BECN1P$ و $BH3$ و Ca^{2+} و $CALPAIN$ و $DAPK$ و JNK و $MTOR$ و S و $tATG5$ و $BCL2_U$ و $BECN1F$ و $BECN1U$ و $CASP$ و $LIGF$ و $IP3RF$. سيناقش هذا البحث بناء المخططات الانسيابية والتحليل الديناميكي لنمذجة التفاعل بين الالتهام الذاتي والاستماتة. مخطط انسيابي للبناء يشرح روابط البروتينات المرتبطة بالبلعمة الذاتية والاستماتة. ستؤثر هذه العلاقة على معادلة النموذج الرياضي. سيساعد تحديد النقاط الثابتة والقيم الذاتية والمحاكاة العددية على معادلات النموذج الرياضي في تحليل هذه المعادلات. يوجد زوج واحد من النقاط الثابتة وهي (0.74، 0.000018، 0، 1.62، 0، 0، 0.07، 0، 616.10-8، 0.18، 0.65، 0.67)؛ (1، 47). النقطة الثابتة غير مستقرة بشكل مقارب لأن القيم الذاتية موجبة. حددت المحاكاة العددية أنه مع قيمة كاسباس واحد وجرعة سيسبلاتين 0، فإن العديد من البروتينات مثل $ATG5$ و $BCL2_P$ و $BH3$ و $DAPK$ و JNK و $MTOR$ و S هي بروتينات تدعم موت الخلايا المبرمج. بينما $ATG13$ و $ATPHG$ و $BECN1T$ و $BECNP$ و Ca^{2+} و $CALPAIN$ هي بروتينات تدعم الالتهام الذاتي.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Apoptosis dan autofagi merupakan salah satu proses yang terjadi di sel mamalia. Apoptosis merupakan penggambaran spesifikasi morfologi kematian sel disebut *Programmed Cell Death* (PCD) atau kematian sel terprogram. Selama 10 tahun terakhir, penelitian apoptosis meningkat lebih dari 2% dari jurnal ilmu kehidupan. Penelitian apoptosis meningkat karena banyak penyakit yang melibatkan proses apoptosis, seperti apabila terlalu banyak apoptosis akan mengalami penyakit degeneratif, parkinson, alzheimer, atrofi otot tulang belakang, dan apabila terlalu sedikit apoptosis akan menyebabkan kanker, diabetes tipe I, ensefalitis liter (Lawen 2003). Seperti apoptosis yang merupakan kematian sel terprogram, autofagi juga bagian penting dari regulasi pertumbuhan dan pemeliharaan homeostatis pada organisme multiseluler seperti sel mamalia. Sehingga autofagi yang tidak bekerja menyebabkan kondisi patologis, termasuk vacuolar miopati, penyakit neurodegeneratif, penyakit hati dan beberapa bentuk kanker (Kelekar 2006).

Hubungan antara apoptosis dan autofagi sangat kompleks. Penelitian menghasilkan hasil yang bertentangan. Pada kondisi tertentu, autofagi memproses sel dan mencegah apoptosis. Pada kondisi lain, autofagi menyebabkan kematian sel bersamaan dengan apoptosis (Kelekar 2006). I Tavassoly, dkk (2015) menghubungkan antara apoptosis dan autofagi dalam bentuk diagram. Diagram tersebut mengandung beberapa protein yang berhubungan dengan apoptosis dan

autofagi, seperti *autophagy related gen* (ATG), calpain, *mammalian target of rapamycin* (mTOR) caspase, *autophagosome* (ATPHG), beclin-1, BCL2, IP3R, sitoplasmik Ca^{2+} , BH3, *death associated protein kinase* (DAPK), *c-Jun N-terminal of rapamycin* (JNK), serta stres yang juga memicu apoptosis dan autofagi.

Banyak hal dalam islam yang secara tidak sadar bermanfaat pada tubuh kita, seperti berpuasa. Kavith Ganesan (2018) berpendapat berpuasa dalam agama islam merupakan bagian dari pola hidup sehat. Pembersihan dalam tubuh akan dilakukan secara alami oleh tubuh yang secara rutin menjalani puasa. Proses-proses tersebut membuat tubuh kita seimbang dan sempurna. Sebagaimana disebutkan dalam Al-Qur'an surat At-Tiin, (RI 2008)

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَن تَقْوِيمٍ

“*Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya*”

Tavassoly (2015) mengusulkan model matematika yang berhubungan dengan apoptosis dan autofagi. Penelitian ini membahas model dinamik yang konsisten menggunakan pengukuran kuantitatif pada apoptosis dan autofagi. Model matematika yang terdiri dari persamaan diferensial dan aljabar diselesaikan secara numerik menggunakan matlab. Penelitian ini juga menggunakan sel tubulus proksimal pada ginjal tikus yang mana merespon stres yang diinduksi oleh cisplatin. Kondisi awal pada penelitian ini menggunakan kondisi tanpa stres (cisplatin = 0). Kondisi awal digunakan untuk mensimulasi bagaimana sel merespon stres (cisplatin > 0). Skripsi ini akan menjelaskan tentang bagaimana perilaku dinamik setiap variabel terhadap interaksi antara apoptosis dan autofagi.

Berdasarkan uraian yang telah disebutkan, skripsi ini mengambil judul “Analisis Sistem Dinamik Untuk Model Interaksi Antara Dan Autofagi Di Sel Mamalia”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana konstruksi diagram alur model interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia?
2. Bagaimana analisis dinamik model matematika dari model interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan yang ingin dicapai adalah:

1. Mengkonstruksi diagram alur model interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia.
2. Menganalisis dinamis model interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dalam penelitian sebagai berikut :

1. Manfaat secara teoritis

Penelitian ini diharapkan dapat memberi tambahan informasi dan pengetahuan baru bagi pembacanya. Juga diharapkan dapat menjadi bahan referensi khususnya tentang analisis sistem dinamik untuk model interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia.

2. Manfaat secara praktis

a. Bagi Peneliti

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberi tambahan wawasan dan pengetahuan baru bagi peneliti tentang analisis sistem dinamik untuk model interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia.

b. Bagi Pembaca

Hasil penelitian ini diharapkan dapat menjadi bahan pertimbangan pembaca dalam menentukan topik penelitian yang sesuai.

1.5 Batasan Masalah

Untuk mendekati tujuan yang diharapkan, maka diperlukan pembatasan masalah, antara lain:

1. Mekanisme interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia pada *pathway* artikel *Dinamic Modeling of the Interaction Between Autophagy and Apoptosis in Mammalian Cells* tahun 2015.
2. Variabel yang akan diteliti berdasarkan *pathway* artikel *Dinamic Modeling of the Interaction Between Autophagy and Apoptosis in Mammalian Cells* tahun 2015 meliputi protein ATG5, ATG13, ATRHG, BCL2_P, BECN1, BECN1_P, BH3, Ca^{2+} , CALPAIN, DAPK, JNK, MTOR, dan S.
3. Variabel bebas pada penelitian ini adalah waktu (t).

4. Variabel CASP atau x_{18} akan bernilai satu.

1.6 Definisi Istilah

Berdasarkan fokus dan rumusan masalah penelitian, maka uraian definisi istilah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

Penyakit degenerasi sel	: Kondisi kesehatan dimana organ atau jaringan yang terkait keadaannya menurun dari waktu ke waktu.
<i>Cell death</i>	: Kematian sel
Degradasi	: Pengurangan
Model matematika	: Formulasi persamaan matematika dalam bentuk persamaan diferensial untuk menerjemahkan suatu masalah / fenomena yang dihadapi.
ATG	: <i>Autophagy-related protein</i>
DAPK	: <i>Death-associated protein kinase</i>
JNK	: <i>C-Jun N-terminal kinase</i>
mTOR	: <i>Mammalian target of rapamycin</i>
BECN	: <i>Beclin</i>
ER	: <i>Retikulum Endoplasma</i>
CALPAIN	: Protein yang melibatkan kalsium
BCL-2	: Kode gen atau protein dalam proses apoptosis dan autofagi

- LIG : Protein yang melepaskan sinyal
- IP3R : [IP3 (inositol 1,4,5-trisphosphate) receptor] dan bertanggung jawab atas pelepasan Ca^{2+} di ER
- Cisplatin : Obat kemoterapi untuk menangani jenis kanker

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial atau *aequatio differentialis* diperkenalkan oleh Leibniz pada tahun 1676. Persamaan diferensial merupakan beberapa persamaan dari turunan satu atau lebih fungsi yang tak diketahui (Widiarti Santoso 1988). Persamaan diferensial terdiri dari variabel terikat dan variabel bebas. Apabila hanya terdapat satu variabel bebas disebut Persamaan Diferensial Biasa (PDB) atau *ordinary differential equation* (ODE). Apabila terdapat lebih dari satu variabel bebas disebut Persamaan Diferensial Parsial (PDP) atau *partial differential equation* (PDE) (Subandi 2019). Berikut contoh persamaan diferensial,

$$\frac{dx}{dy} = x^3 - y^2 \quad (2.1)$$

$$\left(\frac{d^2F}{dx^2}\right)^3 + F^2 = 4 \quad (2.2)$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - 2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = 3 \quad (2.3)$$

$$\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = 0 \quad (2.4)$$

1. Persamaan Diferensial Biasa

Persamaan (2.1) dan persamaan (2.2) merupakan persamaan diferensial biasa dikarenakan hanya memiliki satu variabel bebas. Persamaan (2.1) diturunkan satu kali oleh variabel y sehingga disebut orde satu dan variabel y merupakan variabel bebas. Persamaan (2.2) diturunkan dua kali oleh variabel x sehingga disebut orde dua dan variabel x merupakan variabel bebas.

2. Persamaan Diferensial Parsial

Persamaan (2.3) dan persamaan (2.4) merupakan persamaan diferensial parsial dikarenakan memiliki lebih dari satu variabel bebas. Persamaan (2.3) dan persamaan (2.4) diturunkan dua kali oleh dua variabel yaitu t dan x sehingga disebut orde 2 dan dua variabel t dan x merupakan variabel bebas.

2.1.2 Sistem Persamaan Diferensial

1. Sistem Persamaan Diferensial Linier

Sistem persamaan yang setiap anggotanya berorde satu disebut sistem berorde satu dan memiliki bentuk umum. Sebagai berikut bentuk umum, (Lomen and Mark 1988)

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \cdots + a_{1n}x_n + b_1, \\ \dot{x}_2 &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \cdots + a_{2n}x_n + b_2, \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \cdots + a_{nn}x_n + b_n, \end{aligned} \quad (2.5)$$

atau,

$$\dot{\mathbf{x}} = \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \vdots \\ \dot{x}_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} b_1(t) \\ b_2(t) \\ \vdots \\ b_n(t) \end{bmatrix} \quad (2.6)$$

atau,

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \cdots + a_{1n}x_n + b_1(t), \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \cdots + a_{2n}x_n + b_2(t), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \cdots + a_{nn}x_n + b_n(t), \end{aligned} \quad (2.7)$$

dimana persamaan di atas memiliki variabel tak bebas x_1, x_2, \dots, x_n dan variabel bebas t . Persamaan (2.5) dan persamaan (2.6) merupakan bentuk matriks dari persamaan (2.7). Apabila ditulis dalam persamaan sebagai berikut,

$$\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{A}\mathbf{x} + \mathbf{B}(t) \quad (2.8)$$

Dimana \mathbf{A} adalah matriks $n \times n$ dengan koefisien variabel tak bebas $x \in \mathbb{R}^n$, dengan $a_{ij} \in \mathbb{R}, i = 1, 2, \dots, n$, $\mathbf{B}(t) = [b_1, b_2, \dots, b_n]$. Sedangkan persamaan (2.7) disebut persamaan linier homogen jika $b_i = 1, 2, \dots, n$ bernilai nol, sedangkan jika b_i, i tak bernilai nol maka persamaan (2.7) disebut sistem persamaan diferensial linier tak homogen.

2. Sistem Persamaan Diferensial Non-Linier

Sistem persamaan diferensial biasa nonlinier merupakan persamaan diferensial biasa yang tak linier. Bentuk dari persamaan tersebut adalah (Braun 2000)

$$\dot{\mathbf{x}} = \frac{d\mathbf{x}}{dt} = \mathbf{f}(t, \mathbf{x})$$

$$\text{Dengan } \mathbf{x} = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}$$

$$\text{Dan } \mathbf{f}(\mathbf{x}, t) = \begin{bmatrix} f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{bmatrix}$$

Kumpulan-kumpulan persamaan tersebut disebut sistem persamaan diferensial biasa non linier.

Berikut contohnya,

$$\frac{du}{dt} = u(v - 1), \quad (2.9)$$

$$\frac{dv}{dt} = 4 - u^2 - v^2 \quad (2.10)$$

Sistem persamaan diatas merupakan sistem persamaan diferensial non linier. Penyelesaian sistem tersebut dengan menentukan titik tetap,

$$\frac{du}{dt} = 0$$

$$\frac{dv}{dt} = 0$$

sehingga,

$$0 = u(v - 1)$$

$$0 = 4 - u^2 - v^2$$

Pada penyelesaian diatas akan diperoleh titik tetap yaitu $\{(0,2); (0,-2); (\sqrt{3},1); (-\sqrt{3},1)\}$. Kemudian untuk menentukan nilai eigen pada persamaan tersebut akan digunakan deret Taylor dengan memisalkan f_1 dan f_2 , sebagai berikut

$$f_1 = \frac{du}{dt} = u(v - 1), \quad (2.11)$$

$$f_2 = \frac{dv}{dt} = 4 - u^2 - v^2 \quad (2.12)$$

sehingga pada persamaan (2.11) menghasilkan,

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= \frac{\partial f_1}{\partial u}(u', v')(u - u') + \frac{\partial f_1}{\partial v}(u', v')(v - v') \\ \frac{du}{dt} &= (v - 1)(u - u') + u(v - v') \end{aligned} \quad (2.13)$$

dan persamaan (2.12) menghasilkan,

$$\begin{aligned} \frac{dv}{dt} &= \frac{\partial f_2}{\partial u}(u', v')(u - u') + \frac{\partial f_2}{\partial v}(u', v')(v - v') \\ \frac{dv}{dt} &= (-2u)(u - u') + (-2v)(v - v') \end{aligned} \quad (2.14)$$

Kedua persamaan $\frac{du}{dt}$ dan $\frac{dv}{dt}$ akan disubstitusi dengan titik tetap $\{(0,2); (0,-2); (\sqrt{3},1); (-\sqrt{3},1)\}$ dan akan ditemukan nilai eigen.

- Nilai eigen pada titik tetap (0,2)

Mensubstitusi persamaan (2.13) dengan titik tetap (0,2)

$$\frac{du}{dt} = (v - 1)(u - u') + u(v - v')$$

$$\frac{du}{dt} = (2 - 1)(u - 0) + 0(v - 2)$$

$$\frac{du}{dt} = u$$

Mensubstitusi persamaan (2.14) dengan titik tetap (0,2)

$$\frac{dv}{dt} = (-2u)(u - u') + (-2v)(v - v')$$

$$\frac{dv}{dt} = (-2 \cdot 0)(u - 0) + (-2 \cdot 2)(v - 2)$$

$$\frac{dv}{dt} = -4v + 8$$

sehingga hasil substitusi persamaan tersebut ditulis dengan,

$$A = \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -4 \end{bmatrix}$$

untuk mencari nilai eigen menggunakan,

$$|A - I\lambda| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & -4 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} 1 - \lambda & 0 \\ 0 & -4 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(1 - \lambda)(-4 - \lambda) = 0$$

$$\lambda_1 = 1 \text{ dan } \lambda_2 = -4$$

Dengan nilai eigen 1 dan -4 maka pada persamaan $\frac{du}{dt}$ dan

$\frac{dv}{dt}$ didapatkan titik tetap yang tidak stabil.

- Nilai eigen pada titik tetap $(0, -2)$

Menentukan persamaan (2.13) dengan titik tetap $(0, -2)$

$$\frac{du}{dt} = (v - 1)(u - u') + u(v - v')$$

$$\frac{du}{dt} = (-2 - 1)(u - 0) + 0(v - (-2))$$

$$\frac{du}{dt} = -3u$$

Menentukan persamaan (2.14) dengan titik tetap $(0, -2)$

$$\frac{dv}{dt} = (-2u)(u - u') + (-2v)(v - v')$$

$$\frac{dv}{dt} = (-2 \cdot 0)(u - 0) + (-2 \cdot (-2))(v - (-2))$$

$$\frac{dv}{dt} = 4v + 8$$

sehingga hasil substitusi persamaan tersebut ditulis dengan,

$$A = \begin{bmatrix} -3 & 0 \\ 0 & 4 \end{bmatrix}$$

untuk mencari nilai eigen menggunakan,

$$|A - I\lambda| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} -3 & 0 \\ 0 & 4 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} -3 - \lambda & 0 \\ 0 & 4 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(-3 - \lambda)(4 - \lambda) = 0$$

$$\lambda_1 = -3 \text{ dan } \lambda_2 = 4$$

Dengan nilai eigen -3 dan 4 maka pada persamaan $\frac{du}{dt}$ dan

$\frac{dv}{dt}$ didapatkan titik tetap yang tidak stabil.

- Nilai eigen pada titik tetap $(\sqrt{3}, 1)$

Menentukan persamaan (2.13) dengan titik tetap $(\sqrt{3}, 1)$

$$\frac{du}{dt} = (v - 1)(u - u') + u(v - v')$$

$$\frac{du}{dt} = (1 - 1)(u - \sqrt{3}) + \sqrt{3}(v - 1)$$

$$\frac{du}{dt} = \sqrt{3}v - \sqrt{3}$$

Menentukan persamaan (2.14) dengan titik tetap $(\sqrt{3}, 1)$

$$\frac{dv}{dt} = (-2u)(u - u') + (-2v)(v - v')$$

$$\frac{dv}{dt} = (-2 \cdot \sqrt{3})(u - \sqrt{3}) + (-2 \cdot 1)(v - 1)$$

$$\frac{dv}{dt} = -2\sqrt{3}u - 2v + 8$$

sehingga hasil substitusi persamaan tersebut ditulis dengan,

$$A = \begin{bmatrix} 0 & \sqrt{3} \\ -2\sqrt{3} & -2 \end{bmatrix}$$

untuk mencari nilai eigen menggunakan,

$$|A - I\lambda| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} 0 & \sqrt{3} \\ -2\sqrt{3} & -2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} 0 - \lambda & \sqrt{3} \\ -2\sqrt{3} & -2 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$-\lambda(-2 - \lambda) - \sqrt{3}(-2\sqrt{3}) = 0$$

$$\lambda^2 + 2\lambda + 6 = 0$$

$$\lambda_1 = \frac{-2+i}{2} \text{ dan } \lambda_2 = \frac{-2-i}{2}$$

Dengan nilai eigen $\frac{-2+i}{2}$ dan $\frac{-2-i}{2}$ maka pada persamaan $\frac{du}{dt}$ dan $\frac{dv}{dt}$

didapatkan titik tetap yang stabil.

- Nilai eigen pada titik tetap $(-\sqrt{3}, 1)$

Menentukan persamaan (2.13) dengan titik tetap $(-\sqrt{3}, 1)$

$$\frac{du}{dt} = (v - 1)(u - u') + u(v - v')$$

$$\frac{du}{dt} = (1 - 1)(u - (-\sqrt{3})) + (-\sqrt{3})(v - 1)$$

$$\frac{du}{dt} = -\sqrt{3}v + \sqrt{3}$$

Menentukan persamaan (2.14) dengan titik tetap $(-\sqrt{3}, 1)$

$$\frac{dv}{dt} = (-2u)(u - u') + (-2v)(v - v')$$

$$\frac{dv}{dt} = (-2 \cdot (-\sqrt{3}))(u - (-\sqrt{3})) + (-2 \cdot 1)(v - 1)$$

$$\frac{dv}{dt} = 2\sqrt{3}u - 2v + 8$$

sehingga hasil substitusi persamaan tersebut ditulis dengan,

$$A = \begin{bmatrix} 0 & -\sqrt{3} \\ 2\sqrt{3} & -2 \end{bmatrix}$$

untuk mencari nilai eigen menggunakan,

$$|A - I\lambda| = 0$$

$$\left| \begin{bmatrix} 0 & -\sqrt{3} \\ 2\sqrt{3} & -2 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} \right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} 0 - \lambda & -\sqrt{3} \\ 2\sqrt{3} & -2 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$-\lambda(-2 - \lambda) - 2\sqrt{3}(-\sqrt{3}) = 0$$

$$\lambda^2 + 2\lambda + 6 = 0$$

$$\lambda_1 = \frac{-2+i}{2} \text{ dan } \lambda_2 = \frac{-2-i}{2}$$

Dengan nilai eigen $\frac{-2+i}{2}$ dan $\frac{-2-i}{2}$ maka pada persamaan $\frac{du}{dt}$ dan $\frac{dv}{dt}$

didapatkan titik tetap yang stabil.

Sehingga akan didapatkan bahwa apabila menggunakan titik tetap $(0, \pm 2)$ akan mengalami ketidak stabilan. Tetapi apabila menggunakan titik tetap $(\pm \sqrt{3}, 1)$ akan mengalami stabil asimtotik.

2.1.3 Titik Tetap Atau *Fixed Point*

Satu sifat dari sistem linier yaitu banyak solusi kearah asal. Asumsikan bahwa sistem persamaan diferensial

$$\dot{x} = F(x) \tag{2.15}$$

memiliki turunan parsial komponen dari F . Apabila diberikan $\phi(t; x_0) = x_0$ maka:

$$\frac{d(\phi(t; x_0))}{dt} = F(\phi(t; x_0)) \text{ dan } \phi(t; x_0) = x_0 \tag{2.16}$$

Solusi tersebut memiliki solusi yang unik.

Jika $F(x^*) = 0$, maka satu titik x^* disebut satu titik tetap. Solusi mulai pada satu titik tetap mempunyai percepatan nol dari $\phi(t; x^*) = x^*$ bagi seluruh t , ini merupakan titik tetap. Kekuatan didalam keseimbangan dan berkumpul pada titik

disebut titik keseimbangan. Titik tetap untuk sistem linier $e^{At}0 = 0$ ini satu-satunya titik tetap dari satu sistem linier kecuali memasuki nilai eigen (Robinson 2011).

Berikut adalah tabel solusi dalam menentukan titik tetap pada kondisi kontinu dan diskrit.

Tabel 2.1 Cara Menentukan Titik Tetap

Titik tetap		
Waktu	Titik tetap	Solusi
Kontinu	$x' = f(x)$	$f(x) = 0$
Diskrit	$x(k + 1) = f(x(k))$	$f(x) = x$

Titik tetap ditentukan dari sistem dinamis tidak diharuskan untuk menemukan formula yang tepat untuk $x(k)$ atau $x(t)$. Hal yang harus dilakukan adalah menyelesaikan beberapa persamaan. Persamaan yang dipecahkan bergantung pada f dan apakah sistem dalam waktu diskrit atau kontinu sesuai pada tabel 2.1 .

2.1.4 Nilai Eigen

Misal A adalah matrik persegi dan X adalah kolom vektor sehingga AX dapat didefinisikan. Maka AX adalah kolom vektor dan kita dapat mengajukan pertanyaan berikut, berapakah vektor bukan nol X dengan sifat bahwa AX adalah kelipatan dari X ? Dalam notasi matematis pertanyaan ini menjadi, temukan semua vektor tak nol X dan skalar λ sehingga, (David Lomen, 1988)

$$AX = \lambda X \quad (2.17)$$

Sebuah vektor bukan nol X yang memenuhi (2.17) untuk beberapa λ dikatakan sebagai vektor eigen dari A yang memiliki nilai eigen λ , λ dapat berupa bilangan real atau bilangan kompleks.

Menggunakan I untuk menyatakan matriks identifikasi $n \times n$, kita dapat menulis (2.17) sebagai

$$AX = \lambda IX \quad (2.18)$$

Yang mana sama dengan,

$$(A - \lambda I)X = 0 \quad (2.19)$$

Sekarang (2.19) hanyalah sistem persamaan $n \times n$ homogen dan dengan demikian kita tahu bahwa jika matriks koefisiennya, $A - \lambda I$, adalah nonsingular, vektor nol akan menjadi solusi unik. Kami tertarik, kemudian, dalam kasus di mana (2.19) memiliki solusi nontrivial, dan dengan demikian kami akan membutuhkannya

$$|A - \lambda I| = 0 \quad (2.20)$$

Nilai eigen λ akan menjadi solusi dari (2.19).

Contoh :

$$A = \begin{bmatrix} -1 & 1 \\ 4 & 2 \end{bmatrix}$$

Kemudian menjadi,

$$\begin{bmatrix} -1 & 1 \\ 4 & 2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda x_1 \\ \lambda x_2 \end{bmatrix}$$

Menjadi,

$$\begin{bmatrix} -1 & 1 \\ 4 & 2 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \end{bmatrix} \quad (2.21)$$

Dan,

$$\begin{vmatrix} -1 - \lambda & 1 \\ 4 & 2 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\begin{aligned}
(-1 - \lambda)(2 - \lambda) - 4 &= 0 \\
-2 - \lambda + \lambda^2 - 4 &= 0 \\
\lambda^2 - \lambda - 6 &= 0
\end{aligned} \tag{2.22}$$

Nilai eigen $\lambda_1 = 3$ dan $\lambda_2 = -2$ merupakan solusi akar kuadrat persamaan diatas.

2.1.5 Linierisasi

Linierisasi adalah proses pendekatan persamaan diferensial nonlinier dengan persamaan diferensial linier untuk membantu memahami persamaan diferensial nonlinier. Suatu sistem dimana f dan g adalah nonlinier, selanjutnya akan dicari pendekatan sistem linier disekitar titik tetap (x^*, y^*) dengan melakukan ekspansi menurut deret Taylor disekitar (x^*, y^*) dan menghilangkan suku nonliniernya sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \\
\frac{dy}{dt} &= g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)
\end{aligned} \tag{2.23}$$

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

$$\begin{aligned}
\frac{dx}{dt} &= \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \\
\frac{dy}{dt} &= \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)
\end{aligned} \tag{2.24}$$

Sistem (2.24) tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = A_0 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \text{ dimana } A_0 = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix} \quad (2.25)$$

Dimana A_0 pada $x = x^*, y = y^*$. Matriks tersebut disebut matriks *Jacobian* (Boyce and DiPrima 2009).

2.1.6 Kestabilan

Berdasarkan nilai Eigen, jenis kestabilan dari titik kesetimbangan pada suatu sistem persamaan diferensial linier dapat terbagi menjadi, (Iswanto 2012)

1. Suatu sistem stabil jika dan hanya jika kedua akar dari persamaan merupakan riil negatif atau memiliki bagian riil tak positif maka titik kritis (0,0).
2. Suatu sistem stabil asimtotik jika dan hanya jika kedua akar dari persamaan merupakan riil dan negatif atau memiliki bagian riil negatif maka titik kritis (0,0).
3. Suatu sistem tidak stabil jika dan hanya jika kedua akar dari persamaan adalah riil dan positif atau mempunyai riil positif maka titik kritis (0,0).

Jika sistem persamaan diferensial nonlinier maka berlaku, (Widiarti Santoso 1988)

1. Suatu sistem nonlinier akan stabil asimtotik jika titik kritis (0,0) dari sistem yang “diliniarkan” juga stabil asimtotik yang mana memiliki titik kritis (0,0)
2. Suatu sistem tak linier akan tidak stabil jika titik kritis (0,0) dari sistem yang “diliniarkan” juga tidak stabil yang mana memiliki titik kritis (0,0).

Apabila λ_1 dan λ_2 yang merupakan dua buah nilai eigen dengan $\lambda_1 \neq \lambda_2$, maka arah trayektori pada bidang fase dibedakan menjadi dua yaitu menjauhi dan mendekati. Arah trayektori yang mendekati maka stabil dan begitu pula sebaliknya.

Jika nilai eigen merupakan bilangan kompleks dan lawannya, seperti $\lambda_1 = \lambda + i\omega$, $\lambda_2 = \lambda - i\omega$ yang penyelesaiannya dapat ditulis dalam bentuk kombinasi fungsi sinus dan kosinus maka arah trayektori untuk melihat jenis kestabilannya.

Sederhananya, mengenai jenis-jenis kestabilan dapat dilihat pada tabel dibawah ini (Iswanto 2012).

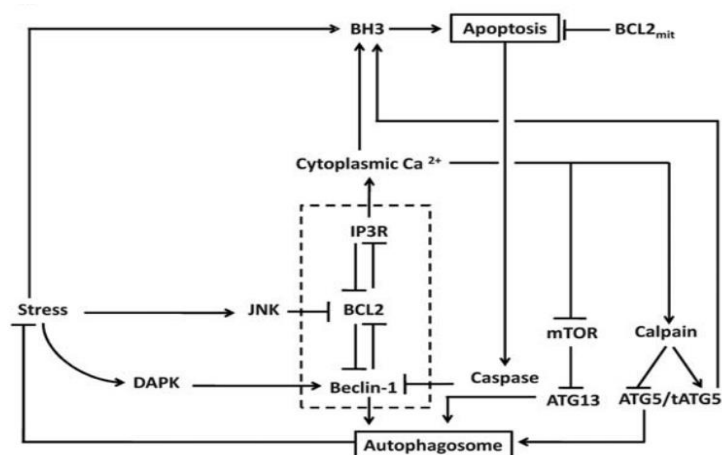
Tabel 2.2 Jenis-Jenis Kestabilan

Nilai eigen	Tipe	Kestabilan
$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Node	Tak stabil
$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Node	Stabil asimtotik
$\lambda_1 < 0 < \lambda_2$	Tidak sadel	Tak stabil
$\lambda_2 < 0 < \lambda_1$	Tidak sadel	Tak stabil
λ_1, λ_2 kompleks, $Re(\lambda_1) < 0$	Spiral	Stabil asimtotik
λ_1, λ_2 kompleks, $Re(\lambda_1) > 0$	Spiral	Tak stabil
λ_1, λ_2 kompleks, $Re(\lambda_1) = 0$	Titik pusat	Stabil

2.1.7 Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis

Pada gambar 2.1 dijelaskan bahwa yang mengawali terjadinya apoptosis adalah stres. Ketika stres terjadi protein JNK, DAPK dan BH3 mengalami aktivasi. JNK akan menghambat BCL2 didalam sel dan BCL2 yang terhambat juga menghambat IP3R sehingga Ca^{2+} dalam sel meningkat dan mengaktifasi BH3 sehingga terjadilah apoptosis. DAPK yang aktif juga mengaktifkan Beclin-1 tetapi caspase yang diperoleh dari apoptosis menghambat beclin-1. Ca^{2+} yang diaktifkan akan menghambat mTOR dan menghambat ATG13 dan mengaktifkan calpain yang

menghambat ATG5 dan mengaktifkan Tatg5. Sehingga beclin-1, ATG13, dan ATG5 dapat melakukan autofagi.



Gambar 2. 1 Grafik Patway Interaksi Antara Autophagy Dan Apoptosis

2.1.8 Autofagi

Autofagi berasal dari bahasa Yunani dengan *auto* memiliki arti sendiri dan *fagi* memiliki arti makan. Sehingga autofagi diartikan sebagai proses memakan diri sendiri atau suatu mekanisme penguraian semua organel sel dan juga protein (Jufri et al. 2021). Autofagi ditemukan saat Yoshinori Ohsumi meneliti ragi pada tahun 2012. Ragi pada penelitian tersebut juga mengalami kelaparan sehingga terjadinya proses autofagi (Ohsumi 2016). Pada masa stres sel, autofagi berperan penting sebagai pertahanan untuk mengurangi kematian sel. Autofagi juga berperan dalam pembersihan organel yang rusak dan mengatur homeostatis sel. Sehingga apabila proses autofagi tidak berjalan akan menyebabkan kerugian pada tubuh. Ketidakfungsian autofagi disebabkan oleh kegagalan fungsi lisosom dan penuaan. Proses autofagi dibagi menjadi 3 proses, yaitu makroautofagi, mikroautofagi, dan *Chaperone-mediated autophagy* (CMA) (Jufri et al. 2021).

2.1.9 Apoptosis

Apoptosis berasal dari bahasa Yunani yang artinya gugurnya kelopak bunga atau daun dari pohon. Kematian sel yang terprogram merupakan julukan apoptosis dan pertama kali dijelaskan pada tahun 1972 (Meutia Sari 2018). Selama apoptosis, DNA kromosom biasanya terfragmentasi akibat pembelahan antara nukleosom. kromatin mengembun dan inti kemudian menjadi potongan-potongan kecil. akhirnya, sel itu sendiri menyusut dan pecah menjadi fragmen yang tertutup membran yang disebut badan apoptosis. Apoptosis terbagi menjadi dua jalur , yaitu jalu bergantung dengan caspase dan tidak bergantung dengan caspase.(Hongmei 2012).

2.1.10 Persamaan Pada Model Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis Di Sel Mamalia

Berikut merupakan persamaan pada model interaksi antara autofagi dan apoptosis pada Artikel *Dinamic Modeling Of The Interaction Between Autophagy And Apoptosis In Mammalian Cells* Tahun 2015.

Persamaan diferensial,

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \gamma_1(F(\sigma_1 \cdot W_1) - x_1(t)) \quad (2.26)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \gamma_2(F(\sigma_2 \cdot W_2) - x_2(t)) \quad (2.27)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \beta_1(x_{16}(t) + x_6(t))x_1(t) \cdot x_2(t) - \beta_2 \cdot x_3(t) \quad (2.28)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \gamma_3(\mu_1 \cdot F(\sigma_3 \cdot W_3) - x_4(t)) \quad (2.29)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = -\beta_3 \cdot x_{18}(t) \cdot x_5(t) \quad (2.30)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \gamma_4(x_5(t) \cdot F(\sigma_4 \cdot W_4) - x_6(t)) \quad (2.31)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \gamma_5(F(\sigma_5 \cdot W_5) - x_7(t)) \quad (2.32)$$

$$\frac{dx_8(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_{21}(t) \cdot (\mu_3 - x_8(t)) - \beta_5 x_8(t) \quad (2.33)$$

$$\frac{dx_9(t)}{dt} = \gamma_6(F(\sigma_6 \cdot W_6) - x_9(t)) \quad (2.34)$$

$$\frac{dx_{10}(t)}{dt} = \gamma_7(F(\sigma_7 \cdot W_7) - x_{10}(t)) \quad (2.35)$$

$$\frac{dx_{11}(t)}{dt} = \gamma_8(F(\sigma_8 \cdot W_8) - x_{11}(t)) \quad (2.36)$$

$$\frac{dx_{12}(t)}{dt} = \gamma_9(F(\sigma_9 \cdot W_9) - x_{12}(t)) \quad (2.37)$$

$$\frac{dx_{13}(t)}{dt} = \beta_6 \cdot \rho + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3(t))x_{13}(t) \quad (2.38)$$

Persamaan Aljabar,

$$x_{14}(t) = 1 - x_1(t) \quad (2.39)$$

$$x_{15}(t) = \mu_1 - x_4(t) \quad (2.40)$$

$$x_{17}(t) = x_5(t) - x_6(t) \quad (2.41)$$

$$x_{19}(t) = \mu_4 + x_{15}(t) \quad (2.42)$$

$$x_{20}(t) = \max(0, x_{19}(t) - x_{15}(t)) \quad (2.43)$$

$$x_{21}(t) = \mu_4 \cdot \frac{x_{20}(t)}{x_{19}(t)} \quad (2.44)$$

$$x_{16}(t) = x_{17}(t) \cdot \frac{x_{20}(t)}{x_{19}(t)} \quad (2.45)$$

$$x_{18}(0) = 0 ; x_{18}(t) = 1 \text{ when } x_7(t) = \mu_2 \quad (2.46)$$

Definisi,

$$F(x) = \frac{1}{1+e^{-x}} \quad (2.47)$$

$$W_1 = \alpha_1 - x_9(t) \quad (2.48)$$

$$W_2 = \alpha_2 - x_{12}(t) \quad (2.49)$$

$$W_3 = -\alpha_3 + x_{11}(t) \quad (2.50)$$

$$W_4 = -\alpha_4 + x_{10}(t) \quad (2.51)$$

$$W_5 = -\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}(t) + \alpha_7 \cdot x_8(t) + x_{14}(t) \quad (2.52)$$

$$W_6 = -\alpha_8 + x_8(t) \quad (2.53)$$

$$W_7 = -\alpha_9 + x_{13}(t) \quad (2.54)$$

$$W_8 = -\alpha_{10} + x_{13}(t) \quad (2.55)$$

$$W_9 = \alpha_{11} - x_8(t) \quad (2.56)$$

Tabel 2.3 Nilai Awal Variabel

Variabel	Definisi	Nilai Awal
$x_1(t)$	Konsentrasi aktif dari ATG5	$0.717 \mu M$
$x_2(t)$	Konsentrasi aktif dari Protein ATG13	$0.0184 \mu M$
$x_3(t)$	Konsentrasi autofagosom di sitoplasma	$0.285 \mu M$
$x_4(t)$	Konsentrasi protein keluarga BCL-2 terfosforilasi di ER	$0.537 \mu M$
$x_5(t)$	Konsentrasi protein Beclin-1 total	$3 \mu M$
$x_6(t)$	Konsentrasi protein Beclin-1 terfosforilasi	$0.0382 \mu M$
$x_7(t)$	Konsentrasi protein BH3 aktif	$0.0690 \mu M$
$x_8(t)$	Konsentrasi Ca sitoplasma 21	$0.397 \mu M$
$x_9(t)$	Konsentrasi CALPAIN aktif	$0.0221 \mu M$
$x_{10}(t)$	Konsentrasi protein kinase terkait kematian aktif	$0.103 \mu M$
$x_{11}(t)$	Konsentrasi aktif c-Jun N-terminal kinase	$0.281 \mu M$
$x_{12}(t)$	Konsentrasi target mamalia aktif rapamycin (mTOR) Tingkat stres yang diinduksi dalam sel oleh terapi obat atau pemicu stres lainnya	$0.335 \mu M$
$x_{13}(t)$	Tingkat stres yang diinduksi dalam sel oleh terapi obat atau pemicu stres lainnya	$0.831 \mu M$
$x_{14}(t)$	Konsentrasi ATG5 yang cacat (tATG5)	$0.283 \mu M$

$x_{15}(t)$	Konsentrasi BCL-2 yang yang tidak terfosforilasi di retikulum endoplasma (BCL2 _U)	2.463 μM
$x_{16}(t)$	Konsentrasi protein Beclin-1 bebas dari penekanan oleh BCL-2 (BECN1 _F)	1.121 μM
$x_{17}(t)$	Konsentrasi protein Beclin-1 yang tidak terfosforilasi. (BECN1 _U)	2.962 μM
$x_{18}(t)$	Konsentrasi caspase aktif (CASP)	0 μM
$x_{19}(t)$	Konsentrasi ligan total tersedia untuk mengikat BCL-2 di ER (LIG _T)	3.962 μM
$x_{20}(t)$	Konsentrasi ligan yang bebas dari penekanan oleh BCL-2 (LIG _F)	1.499 μM
$x_{21}(t)$	Konsentrasi reseptor IP3 bebas dari penekanan oleh BCL-2 (IP3R _F)	0.378 μM

Tabel 2.4 Nilai Parameter

Parameter	Deskripsi	Nilai
ρ	Dosis cisplatin	0 μM
β_1, β_2	konstanta laju untuk pembentukan dan degradasi autophagosome	1.77 h^{-1} , 0.0948 h^{-1}
β_3	Konstanta laju untuk pembelahan Beclin-1 oleh caspase	2.01 h^{-1}
β_4, β_5	Konstanta laju transpot Ca^{2+} dari retikulum endoplasma ke sitoplasma dan sebaliknya	6.31 h^{-1} , 9.64 h^{-1}
β_6	Stress akibat obat	0.51 h^{-1}
β_7	Tingkat stress basal	2.08 h^{-1}
β_8	Konstanta laju untuk dasar menghilangkan stress	1.41 h^{-1}
β_9	Kontanta laju untuk autofagi menghiangkan stress	3.83 h^{-1}

α_1, α_2	Mengimbangi fungsi sigmoidal jika tidak ada sinyal	0.215 $h^{-1}, 0.144 h^{-1}$
α_3, α_4	Mengimbangi fungsi sigmoidal jika tidak ada sinyal	0.614 $h^{-1}, 0.647 h^{-1}$
α_5, α_8	Mengimbangi fungsi sigmoidal jika tidak ada sinyal	$1.26 h^{-1}, 0.514 h^{-1}$
α_9, α_{10}	Mengimbangi fungsi sigmoidal jika tidak ada sinyal	$2.98 h^{-1}, 1.22 h^{-1}$
α_{11}	Mengimbangi fungsi sigmoidal jika tidak ada sinyal	$0.202 h^{-1}$
α_6, α_7	Koefisien interaksi	0.08 $h^{-1}, 0.0003 h^{-1}$
γ_1, γ_3	Konstanta laju untuk perubahan konsentrasi protein	$0.524 h^{-1}, 5.21 h^{-1}$
γ_6, γ_7	Konstanta laju untuk perubahan konsentrasi protein	$1.95 h^{-1}, 4.05 h^{-1}$
γ_2, γ_5	Konstanta laju untuk perubahan konsentrasi protein	$1.04 h^{-1}, 0.01 h^{-1}$
γ_8, γ_4	Konstanta laju untuk perubahan konsentrasi protein	$1.73 h^{-1}, 3.43 h^{-1}$
γ_9	Konstanta laju untuk perubahan konsentrasi protein	$1.61 h^{-1}$
σ_1, σ_3	Kecuraman kurva respons sigmoidal	4.83, 4.57
σ_6, σ_7	Kecuraman kurva respons sigmoidal	32.3, 1.01
σ_2, σ_5	Kecuraman kurva respons sigmoidal	20.8, 2.89
σ_8, σ_4	Kecuraman kurva respons sigmoidal	2.42, 7.99
σ_9	Kecuraman kurva respons sigmoidal	3.51
μ_1	Jumlah protein BCL-2 di retikulum endoplasma	$3 \mu M$
μ_2	Jumlah protein antiapoptosis BCL-2 di mitokondria	Rata-rata = 0.120

		SD = 0.0292
μ_3	Maximum sitoplasmik Ca^{2+} yang dilepaskan oleh kalsium di retikulum endoplasma	$2 \mu M$
μ_4	Jumlah protein IP3R di Retikulum endoplasma	$1 \mu M$

2.2 Kajian Integrasi Topik Dengan Al-Quran/Hadits

Manusia merupakan mamalia yang memiliki akal. Dalam Al-Quran, manusia adalah makhluk yang sempurna yang terdiri dari rohani dan jasmani. Terdapat 3 hakekat dalam Al-Quran yang menjelaskan tentang manusia, seperti, *Basyar*, *Al-Insan*, *Al-Nas*. *Basyar* dalam Al-Quran dihubungkan dengan sifat-sifat biologis seperti, makan, minum, dsb. *Al-Insan* digambarkan dengan hal-hal yang berhubungan dengan manusia, seperti berilmu, berpuasa, emosi, dsb. *Al-Nas* digambarkan sebagai makhluk sosial.

Demi menjaga apa yang dititipkan oleh Allah SWT, kita sebagai manusia bersyukur. Bentuk syukur bisa bermacam-macam seperti kita menjaga tubuh kita, mendapatkan pendidikan yang layak, dan beribadah. Olahraga, berpuasa, mendengarkan rohani, dan mengikuti pelajaran merupakan contoh bentuk syukur tersebut. Dalam islam, manusia diwajibkan berpuasa saat bulan ramadhan. Menurut Ganesan, Habboush, dan Sultan tahun 2018, berpuasa merupakan bagian dari pola hidup sehat karena tubuh mengalami pembersihan. Ohsumi 2016 mengatakan bahwa tubuh manusia dapat meregenerasi sel yang rusak dengan tidak makan dalam jangka waktu tidak kurang dari 8 jam dan tidak lebih dari 16 jam. Dalam Al-Quran QS. Al Baqarah ayat 183 dijelaskan bahwa orang yang bertakwa diwajibkan berpuasa, berikut

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا كُتِبَ عَلَيْكُمُ الصِّيَامُ كَمَا كُتِبَ عَلَى الَّذِينَ مِن قَبْلِكُمْ لَعَلَّكُمْ تَتَّقُونَ

“Wahai orang-orang yang beriman, diwajibkan atas kamu berpuasa sebagaimana diwajibkan atas orang-orang sebelum kamu agar kamu bertakwa.”

2.3 Kajian Topik Dengan Teori Pendukung

Topik yang diangkat pada penelitian ini adalah analisis dinamik model matematika untuk interaksi antara autofagi dan apoptosis pada sel mamalia berdasarkan *pathway* interaksi autofagi dan apoptosis. Model matematika dirumuskan pada artikel *Dynamic Modeling of the Interaction Between Autophagy and Apoptosis in Mammalian Cells* tahun 2015 oleh Tavassoly dan rekanya. Parameter yang akan digunakan adalah dosis cisplatin, rata-rata konstanta format dan degradasi autofagosom, rata-rata stres akibat obat, rata-rata konstanta perpecahan Beclin-1 oleh caspase, rata-rata konstanta untuk transport Ca^{2+} dari ER ke sitoplasma dan sebaliknya, rata-rata konstanta untuk menghilangkan stres secara autofagi, rata-rata menghilangkan stres berdasarkan lingkungan, tingkat stres basal, mengimbangi fungsi sigmoidal ketika tidak ada sinyal, interaksi koefisien, rata-rata konstanta untuk perubahan konsentrasi protein, kecuraman kurva respon sigmoidal, total protein *famili BCL-2* di ER, total protein *famili BCL-2* antiapoptotic di mitokondria, maksimum sitoplasma yang beberapa di kalsium ER, dan total protein IP3R di ER. Variabel-variabel pada penelitian tersebut meliputi protein-protein yaitu Autofagosom, Beclin famili, *autophagy-related gen* (ATG), BH3, Ca^{2+} , Calpain, Caspase, *Death-associated protein kinase* (DAPK), IP3-receptor, *c-Jun N-terminal kinase* (JNK), Ligan, *mammalian target of rapamycin* (mTOR) dan stres yang penyebab terjadinya proses autofagi dan apoptosis. Jurnal ini menggunakan metode analisis numerik sehingga menghasilkan simulasi grafik. Simulasi grafik tersebut akan membahas kinerja autofagi dan

apoptosis pada kurun waktu tertentu. Berdasarkan uraian yang telah disebutkan, penelitian ini difokuskan dengan simulasi grafik pada model matematika dengan menggunakan metode numerik.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Jenis penelitian yang akan digunakan dalam penelitian ini adalah kualitatif-kuantitatif yang terdiri dari penelitian kualitatif dan penelitian kuantitatif. Penelitian kualitatif dengan menghasilkan data deskriptif dari objek yang akan diamati. Metode kualitatif juga akan menggunakan pola pikir induksi dan dipakai untuk menghasilkan teori dari data yang tersedia. Penelitian kualitatif memiliki tujuan untuk memahami, mencari makna dan menemukan kebenaran dari objek yang diteliti. Sedangkan untuk penelitian kuantitatif merupakan penelitian yang dilakukan dengan menggunakan pengukuran sehingga menemukan objek yang akan diteliti. Metode ini menggunakan pola pikir deduktif dan digunakan untuk memahami suatu kejadian dimana kejadian tersebut memiliki konsep sehingga objek penelitian dapat diukur, diuji, atau diverifikasi. (Tersiana 2018)

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian merupakan tindakan penulis untuk mengumpulkan informasi pokok terkait dengan referensi sebelum melakukan penelitian. Para proses ini penulis melakukan persiapan meliputi : (1) menentukan topik penelitian, (2) mengunduh *pathway* artikel *Dinamic Modeling of the Interaction Between Autophagy and Apoptosis in Mammalian Cells* tahun 2015, (3) mempelajari jurnal dan penelitian yang terkait.

3.3 Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian yang digunakan penulis untuk membentuk model matematika dalam penelitian ini menggunakan langkah-langkah metode sebagai berikut:

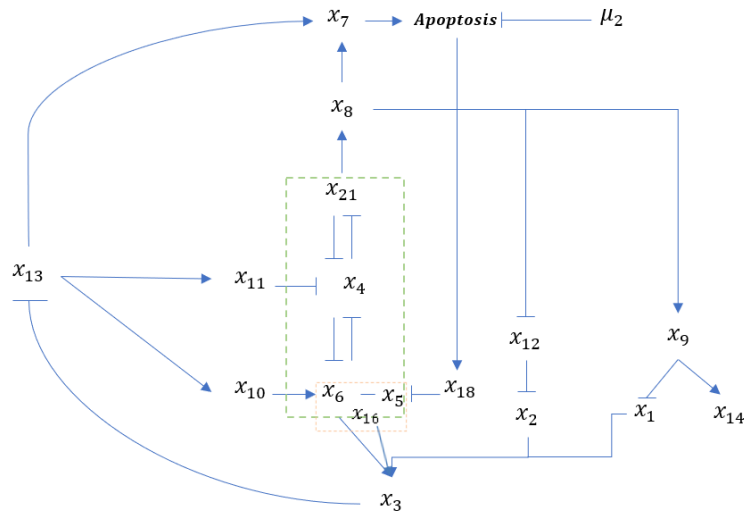
1. Mengkontruksi diagram alur pada artikel *Dinamic Modeling of the Interaction Between Autophagy and Apoptosis in Mammalian Cells* tahun 2015.
 - a. Identifikasi jenis interaksi pada gen
 - b. Persamaan pada model interaksi autofagi dan apoptosis di sel mamalia
2. Menganalisis dinamik model interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia.
 - a. Menentukan titik-titik tetap model matematika
 - b. Melakukan linierisasi disekitar titik-titik tetap
 - c. Menghitung nilai eigen dan kestabilan titik-titik tetap
 - d. Simulasi numerik menggunakan metode Euler untuk melihat tren grafik setiap variabel

BAB IV
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Kontruksi Diagram Model Alur

4.1.1 Interpretasi Model Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis Di Sel Mamalia

Berikut merupakan mekanisme pembentukan model Interaksi antara Autofagi dan Apoptosis di Sel Mamalia.



Gambar 4.1 Diagram Alur Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis

Pada gambar 4.1 semua aktifitas bergantung dengan x_{13} . Variabel x_{13} akan mengaktifasi x_{10} , x_{11} , dan x_7 . Variabel tersebut akan mengaktifasi variabel lain yang membuat terjadinya proses apoptosis atau autofagi. Seperti pada x_{11} yang menghambat aktivasi x_4 dan x_{21} untuk mengaktifkan x_8 . Aktivasi x_8 juga mengaktifasi x_9 dan menghambat x_1 . Sehingga pada persamaan 2.36 bisa disubtitusi dengan persamaan 2.48,

$$W_1 = \alpha_1 - x_9(t) \tag{2.48}$$

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \gamma_1 (F(\sigma_1 \cdot W_1) - x_1(t)) \quad (2.26)$$

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \gamma_1 (F(\sigma_1 \cdot (\alpha_1 - x_9(t))) - x_1(t))$$

Berdasarkan persamaan 2.47 maka didapat persamaan baru,

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \gamma_1 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_1 \cdot (\alpha_1 - x_9(t)))}} - x_1(t) \right) \quad (4.1)$$

Variabel x_8 dalam sel juga menghambat x_{12} . Terhambatnya x_{12} menyebabkan x_2 tidak terkativasi. Berikut dijelaskan pada persamaan 2.27, dimana perubahan x_2 juga disebabkan oleh variabel x_{12} . Sehingga apabila persamaan 2.27 disubstitusi kedalam persamaan 2.49 menjadi,

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \gamma_2 (F(\sigma_2 \cdot W_2) - x_2(t)) \quad (2.27)$$

$$W_2 = \alpha_2 - x_{12}(t) \quad (2.49)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \gamma_2 (F(\sigma_2 \cdot (\alpha_2 - x_{12}(t))) - x_2(t))$$

Sehingga persamaan yang baru akan didapat dengan mensubstitusi persamaan 2.47,

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \gamma_2 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_2 \cdot (\alpha_2 - x_{12}(t)))}} - x_2(t) \right) \quad (4.2)$$

Pada gambar 4.1, variabel x_3 bergantung pada x_1, x_2, x_6 dan x_{16} . Sehingga didapat persamaan,

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \beta_1 (x_{16}(t) + x_6(t)) x_1(t) \cdot x_2(t) - \beta_2 \cdot x_3(t) \quad (2.28)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \beta_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) \cdot (x_{16}(t) + x_6(t)) - \beta_2 \cdot x_3(t) \quad (4.3)$$

Variabel x_4 yang akan terhambat apabila diaktivasi x_{11} memiliki hubungan untuk perubahan x_4 . Berdasarkan persamaan 2.29 bisa disubstitusi dengan persamaan 2.50,

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \gamma_3 (\mu_1 \cdot F(\sigma_3 \cdot W_3) - x_4(t)) \quad (2.29)$$

$$W_3 = -\alpha_3 + x_{11}(t) \quad (2.50)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \gamma_3 (\mu_1 \cdot F(\sigma_3 \cdot (-\alpha_3 + x_{11}(t))) - x_4(t))$$

Sehingga persamaan yang baru akan didapat dengan mensubstitusi persamaan 2.47,

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \gamma_3 \left(\mu_1 \cdot \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_3 \cdot (-\alpha_3 + x_{11}(t)))}} - x_4(t) \right) \quad (4.4)$$

Terjadinya apoptosis mengaktifkan x_{18} dalam sel. Variabel x_{18} akan menghambat perubahan x_5 . Sehingga dengan terjadilah persamaan 4.5,

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = -\beta_3 \cdot x_{18}(t) \cdot x_5(t) \quad (2.30)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = -\beta_3 \cdot x_{18}(t) \cdot x_5(t) \quad (4.5)$$

Jumlah x_5 juga dipengaruhi oleh variabel x_6 dan x_{17} berdasarkan pada persamaan 2.41.

Pada gambar 4.1, perubahan x_6 bergantung oleh aktivasi x_{10} dan x_5 . Sehingga pada persamaan 2.31 dapat disubstitusi dengan persamaan 2.51 sehingga,

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \gamma_4 (x_5(t) \cdot F(\sigma_4 \cdot W_4) - x_6(t)) \quad (2.31)$$

$$W_4 = -\alpha_4 + x_{10}(t) \quad (2.51)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \gamma_4 (x_5(t) \cdot F(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}(t))) - x_6(t))$$

Sehingga persamaan yang baru akan didapat dengan mensubstitusi persamaan 4.22,

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \gamma_4 \left(x_5(t) \cdot \frac{1}{1+e^{-(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}(t)))}} - x_6(t) \right) \quad (4.6)$$

Perubahan variabel x_7 pada gambar 4.1 dipengaruhi oleh x_{13} , x_8 dan x_{14} . Pada persamaan 2.32 yang dijelaskan hanya memiliki variabel x_7 dapat disubstitusi dengan persamaan 2.52, sehingga

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \gamma_5 (F(\sigma_5 \cdot W_5 - x_7(t))) \quad (2.32)$$

$$W_5 = -\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}(t) + \alpha_7 \cdot x_8(t) + x_{14}(t) \quad (2.52)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \gamma_5 (F(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}(t) + \alpha_7 \cdot x_8(t) + x_{14}(t)))) - x_7(t))$$

Sehingga persamaan yang baru akan didapat dengan mensubstitusi persamaan 4.22,

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \gamma_5 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}(t) + \alpha_7 \cdot x_8(t) + x_{14}(t)))}} - x_7(t) \right) \quad (4.7)$$

Perubahan variabel x_8 dipengaruhi oleh x_{21} . Persamaan 2.33 menunjukkan hubungan antara x_8 dan x_{21} .

$$\frac{dx_8(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_{21}(t) \cdot (\mu_3 - x_8(t)) - \beta_5 x_8(t) \quad (2.33)$$

$$\frac{dx_8(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_{21}(t) \cdot (\mu_3 - x_8(t)) - \beta_5 x_8(t) \quad (4.8)$$

Perubahan variabel x_9 dipengaruhi oleh x_8 . Dimana persamaan 2.34 akan disubstitusi dengan persamaan 2.52,

$$\frac{dx_9(t)}{dt} = \gamma_6 (F(\sigma_6 \cdot W_6) - x_9(t)) \quad (2.34)$$

$$W_6 = -\alpha_8 + x_8(t) \quad (2.52)$$

$$\frac{dx_9(t)}{dt} = \gamma_6 (F(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8(t))) - x_9(t))$$

Sehingga persamaan yang baru akan didapat dengan mensubstitusi persamaan 2.47,

$$\frac{dx_9(t)}{dt} = \gamma_6 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8(t))}} - x_9(t) \right) \quad (4.9)$$

Pada variabel x_{10} dipengaruhi oleh x_{13} . Dimana persamaan 2.35 akan disubstitusi dengan persamaan 2.53,

$$\frac{dx_{10}(t)}{dt} = \gamma_7 (F(\sigma_7 \cdot W_7) - x_{10}(t)) \quad (2.35)$$

$$W_7 = -\alpha_9 + x_{13}(t) \quad (2.53)$$

$$\frac{dx_{10}(t)}{dt} = \gamma_7 (F(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}(t))) - x_{10}(t))$$

Sehingga persamaan yang baru akan didapat dengan mensubstitusi persamaan 2.47,

$$\frac{dx_{10}(t)}{dt} = \gamma_7 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}(t))}} - x_{10}(t) \right) \quad (4.10)$$

Pada gambar 4.1, variabel x_{11} diaktivasi oleh x_{13} . Sehingga persamaan 2.36 dapat disubstitusi dengan persamaan 2.54,

$$\frac{dx_{11}(t)}{dt} = \gamma_8 (F(\sigma_8 \cdot W_8) - x_{11}(t)) \quad (2.36)$$

$$W_8 = -\alpha_{10} + x_{13}(t) \quad (2.54)$$

$$\frac{dx_{11}(t)}{dt} = \gamma_8 (F(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}(t))) - x_{11}(t))$$

Sehingga persamaan yang baru akan didapat dengan mensubstitusi persamaan 2.47,

$$\frac{dx_{11}(t)}{dt} = \gamma_8 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}(t)))}} - x_{11}(t) \right) \quad (4.11)$$

Variabel x_{12} dipengaruhi oleh aktivasi x_8 . Sehingga persamaan 2.37 dapat disubstitusi dengan persamaan 2.55,

$$\frac{dx_{12}(t)}{dt} = \gamma_9 (F(\sigma_9, W_9) - x_{12}(t)) \quad (2.37)$$

$$W_9 = \alpha_{11} - x_8(t) \quad (3.55)$$

$$\frac{dx_{12}(t)}{dt} = \gamma_9 (F(\sigma_9, (\alpha_{11} - x_8(t))) - x_{12}(t))$$

Sehingga persamaan yang baru akan didapat dengan mensubstitusi persamaan 2.27,

$$\frac{dx_{12}(t)}{dt} = \gamma_9 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_9 \cdot (\alpha_{11} - x_8(t)))}} - x_{12}(t) \right) \quad (4.12)$$

Variabel x_{13} tergantung dengan x_3 . Apabila x_3 memiliki nilai yang tinggi maka x_{13} akan terhambat sehingga nilainya turun. Berikut persamaan perubahan x_{13} terhadap waktu,

$$\frac{dx_{13}(t)}{dt} = \beta_6 \cdot \alpha + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3(t))x_{13}(t) \quad (2.38)$$

$$\frac{dx_{13}(t)}{dt} = \beta_6 \cdot \alpha + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3(t))x_{13}(t) \quad (4.13)$$

Berikut persamaan baru yang terbentuk,

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = \gamma_1 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_1 \cdot (\alpha_1 - x_9(t)))}} - x_1(t) \right) \quad (4.1)$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = \gamma_2 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_2 \cdot (\alpha_2 - x_{12}(t)))}} - x_2(t) \right) \quad (4.2)$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = \beta_1 \cdot x_1(t) \cdot x_2(t) \cdot (x_{16}(t) + x_6(t)) - \beta_2 \cdot x_3(t) \quad (4.3)$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = \gamma_3 \left(\mu_1 \cdot \frac{1}{1+e^{-(\sigma_3 \cdot (-\alpha_3 + x_{11}(t)))}} - x_4(t) \right) \quad (4.4)$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = -\beta_3 \cdot x_{18}(t) \cdot x_5(t) \quad (4.5)$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = \gamma_4 \left(x_5(t) \cdot \frac{1}{1+e^{-(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}(t)))}} - x_6(t) \right) \quad (4.6)$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = \gamma_5 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}(t) + \alpha_7 \cdot x_8(t) + x_{14}(t)))}} - x_7(t) \right) \quad (4.7)$$

$$\frac{dx_8(t)}{dt} = \beta_4 \cdot x_{21}(t) \cdot (\mu_3 - x_8(t)) - \beta_5 x_8(t) \quad (4.8)$$

$$\frac{dx_9(t)}{dt} = \gamma_6 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8(t)))}} - x_9(t) \right) \quad (4.9)$$

$$\frac{dx_{10}(t)}{dt} = \gamma_7 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}(t)))}} - x_{10}(t) \right) \quad (4.10)$$

$$\frac{dx_{11}(t)}{dt} = \gamma_8 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}(t)))}} - x_{11}(t) \right) \quad (4.11)$$

$$\frac{dx_{12}(t)}{dt} = \gamma_9 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_9 \cdot (\alpha_{11} - x_8(t)))}} - x_{12}(t) \right) \quad (4.12)$$

$$\frac{dx_{13}(t)}{dt} = \beta_6 \cdot \alpha + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3(t)) x_{13}(t) \quad (4.13)$$

4.2 Analisis Dinamik Model Interaksi Antara Autofagi Dan Apoptosis Di Sel Mamalia

4.2.1 Menentukan Titik Tetap Model Matematika

Titik tetap sistem persamaan pada (4.32) sampai persamaan (4.43) dapat dikatakan setimbang jika memenuhi $\frac{dx_1'(t)}{t} = 0, \frac{dx_2'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_3'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_4'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_5'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_6'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_7'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_8'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_9'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_{10}'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_{11}'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_{12}'(t)}{dt} = 0, \frac{dx_{13}'(t)}{dt} = 0$. Sehingga persamaan menjadi,

$$0 = \gamma_1 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_1 \cdot (\alpha_1 - x_9'(t))}} - x_1'(t) \right) \quad (4.14)$$

$$0 = \gamma_2 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_2 \cdot (\alpha_2 - x_{12}'(t))}} - x_2'(t) \right) \quad (4.15)$$

$$0 = \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot (x_{16}'(t) + x_6'(t)) - \beta_2 \cdot x_3'(t) \quad (4.16)$$

$$0 = \gamma_3 \left(\mu_1 \cdot \frac{1}{1+e^{-(\sigma_3 \cdot (-\alpha_3 + x_{11}'(t))}} - x_4'(t) \right) \quad (4.17)$$

$$0 = -\beta_3 \cdot x_{18}'(t) \cdot x_5'(t) \quad (4.18)$$

$$0 = \gamma_4 \left(x_5'(t) \cdot \frac{1}{1+e^{-(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}'(t))}} - x_6'(t) \right) \quad (4.19)$$

$$0 = \gamma_5 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + x_{14}'(t))}} - x_7'(t) \right) \quad (4.20)$$

$$0 = \beta_4 \cdot x_{21}'(t) \cdot (\mu_3 - x_8'(t)) - \beta_5 x_8'(t) \quad (4.21)$$

$$0 = \gamma_6 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8'(t))}} - x_9'(t) \right) \quad (4.22)$$

$$0 = \gamma_7 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}'(t))}} - x_{10}'(t) \right) \quad (4.23)$$

$$0 = \gamma_8 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}'(t))}} - x_{11}'(t) \right) \quad (4.24)$$

$$0 = \gamma_9 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_9 \cdot (\alpha_{11} - x_8'(t))}} - x_{12}'(t) \right) \quad (4.25)$$

$$0 = \beta_6 \cdot \alpha + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3'(t)) x_{13}'(t) \quad (4.26)$$

Persamaan tersebut kemudian dicari dengan diberikan nilai parameter.

Berikut titik tetap tersebut:

Persamaan 4.18 memiliki satu solusi berikut,

$$0 = -\beta_3 \cdot x_{18}'(t) \cdot x_5'(t) \quad (4.18)$$

$$x_5'(t) = 0$$

Dengan diketahuinya $x_5'(t)$ dapat di substitusi ke dalam persamaan 4.19,

$$0 = \gamma_4 \left(x_5'(t) \cdot \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}'(t))})} - x_6'(t) \right) \quad (4.19)$$

$$0 = \gamma_4 \left(0 \cdot \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}'(t))})} - x_6'(t) \right)$$

$$x_6'(t) = 0$$

Dengan diketahuinya $x_5'(t)$ dan $x_6'(t)$ dapat disubstitusi ke dalam persamaan 4.16,

$$x_{17}'(t) = x_5'(t) - x_6'(t) \quad (4.16)$$

$$x_{17}'(t) = 0$$

Sehingga nilai dari $x_{16}'(t)$ pada persamaan 2.45,

$$x_{16}'(t) = x_{17}'(t) \cdot \frac{x_{20}'(t)}{x_{19}'(t)} \quad (2.45)$$

$$x_{16}'(t) = 0$$

Dengan diketahuinya $x_{16}'(t)$ dan $x_6'(t)$ menjawab persamaan 4.16,

$$0 = \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot (x_{16}'(t) + x_6'(t)) - \beta_2 \cdot x_3'(t) \quad (4.16)$$

$$0 = \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot (0 + 0) - \beta_2 \cdot x_3'(t)$$

$$0 = 0 - \beta_2 \cdot x_3'(t)$$

$$x_3'(t) = 0$$

Dengan terjawabnya persamaan 4.16, sehingga menjawab pula persamaan 4.26,

$$0 = \beta_6 \cdot \alpha + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3'(t)) x_{13}'(t) \quad (4.26)$$

$$0 = 0,51 \cdot 0 + 2,08 - (1,41 + 3,83 \cdot 0) x_{13}'(t)$$

$$1,41 x_{13}'(t) = 2,08$$

$$x_{13}'(t) = 1,47517730496$$

$$x_{13}'(t) = 1,47$$

Dengan diketahuinya nilai dari $x_{13}(t)$ sehingga dapat menjawab persamaan 4.23 dan persamaan 4.24,

$$0 = \gamma_7 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}'(t)))}} - x_{10}'(t) \right) \quad (4.23)$$

$$0 = \frac{1}{1+e^{-(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}'(t)))}} - x_{10}'(t)$$

$$0 = \frac{1}{1+e^{-(1,01 \cdot (-2,98 + 1,47))}} - x_{10}'(t)$$

$$x_{10}'(t) = 0,1787117$$

$$x_{10}'(t) = 0,18$$

Berikut persamaan 4.24,

$$0 = \gamma_8 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}'(t)))}} - x_{11}'(t) \right) \quad (4.24)$$

$$0 = \frac{1}{1+e^{-(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}'(t)))}} - x_{11}'(t)$$

$$0 = \frac{1}{1+e^{-(2,42 \cdot (-1,22 + 1,47))}} - x_{11}'(t)$$

$$x_{11}'(t) = 0,646799$$

$$x_{11}'(t) = 0,65$$

Diketahuinya $x_{11}(t)$ pada persamaan 4.24 menjawab persamaan 4.17 berikut,

$$0 = \gamma_3 \left(\mu_1 \cdot \frac{1}{1+e^{-(\sigma_3 \cdot (-\alpha_3 + x_{11}'(t)))}} - x_4'(t) \right) \quad (4.17)$$

$$0 = \mu_1 \cdot \frac{1}{1+e^{-(\sigma_3 \cdot (-\alpha_3 + x_{11}'(t)))}} - x_4'(t)$$

$$0 = 3 \cdot \frac{1}{1+e^{-(4,57 \cdot (-0,614 + 0,65))}} - x_4'(t)$$

$$x_4'(t) = 1,6231124$$

$$x_4'(t) = 1,62$$

Untuk mencari hasil dari persamaan 4.21 menggunakan persamaan 2.40 - 2.43.

Berikut ini mencari hasil persamaan 2.40,

$$x_{15}'(t) = \mu_1 - x_4'(t) \quad (2.40)$$

$$x_{15}'(t) = 3 - 0,28$$

$$x_{15}'(t) = 2,72$$

Berikut ini mencari hasil persamaan 2.41,

$$x_{17}'(t) = x_5'(t) - x_6'(t) \quad (2.41)$$

$$x_{17}'(t) = 0 + 0$$

$$x_{17}'(t) = 0$$

Berikut ini mencari hasil persamaan 2.42,

$$x_{19}'(t) = \mu_4 + x_{17}'(t) \quad (2.42)$$

$$x_{19}'(t) = 1 + 0$$

$$x_{19}'(t) = 1$$

Sehingga persamaan 2.43 akan disubstitusi menjadi,

$$x_{20}'(t) = \max(0, x_{19}'(t) - x_{15}'(t)) \quad (2.43)$$

$$x_{20}'(t) = \max(0, (1 - 2,72))$$

$$x_{20}'(t) = 0$$

Sehingga persamaan 2.44 akan disubstitusi menjadi,

$$x_{21}'(t) = \mu_4 \cdot \frac{x_{20}'(t)}{x_{19}'(t)} \quad (2.44)$$

$$x_{21}'(t) = 1 \cdot \frac{0}{1}$$

$$x_{21}'(t) = 0$$

Kalau disubstitusi pada persamaan 4.21 menjadi,

$$0 = \beta_4 \cdot x_{21}'(t) \cdot (\mu_3 - x_8'(t)) - \beta_5 x_8'(t) \quad (4.21)$$

$$\beta_5 x_8'(t) = \beta_4 \cdot x_{21}'(t) \cdot (\mu_3 - x_8'(t))$$

$$9,64 x_8'(t) = 6,31 \cdot 0 \cdot (2 - x_8'(t))$$

$$x_8'(t) = 0$$

Dengan diketahuinya $x_8'(t)$, menjawab persamaan 4.22 dan persamaan 4.25, berikut

$$0 = \gamma_6 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8'(t)))}} - x_9'(t) \right) \quad (4.22)$$

$$0 = \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8'(t)))}} - x_9'(t)$$

$$x_9'(t) = \frac{1}{1 + e^{-(32,3 \cdot (-0,514 + 0))}}$$

$$x_9'(t) = 0,00000006162$$

$$x_9'(t) = 6,16 \cdot 10^{-8}$$

Berikut persamaan 4.25,

$$0 = \gamma_9 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_9 \cdot (\alpha_{11} - x_8'(t)))}} - x_{12}'(t) \right) \quad (4.25)$$

$$0 = \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_9 \cdot (\alpha_{11} - x_8'(t)))}} - x_{12}'(t)$$

$$x_{12}'(t) = \frac{1}{1 + e^{-(3,51 \cdot (0,202 - 0))}}$$

$$x_{12}'(t) = 0,6701845$$

$$x_{12}'(t) = 0,67$$

Dengan diketahuinya $x_9'(t)$ dapat disubstitusi ke dalam persamaan 4.14,

$$0 = \gamma_1 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_1 \cdot (\alpha_1 - x_9'(t)))}} - x_1'(t) \right) \quad (4.14)$$

$$0 = \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_1 \cdot (\alpha_1 - x_9'(t)))}} - x_1'(t)$$

$$x_1'(t) = \frac{1}{1 + e^{-(4,83 \cdot (0,215 - 6,16 \cdot 10^{-8}))}}$$

$$x_1'(t) = 0,7385507$$

$$x_1'(t) = 0,74$$

Dengan diketahuinya $x_2'(t)$ dapat disubstitusi ke dalam persamaan 4.15,

$$0 = \gamma_2 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_2 \cdot (\alpha_2 - x_{12}'(t)))}} - x_2'(t) \right) \quad (4.15)$$

$$0 = \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_2 \cdot (\alpha_2 - x_{12}'(t)))}} - x_2'(t)$$

$$x_2'(t) = \frac{1}{1 + e^{-(20,8 \cdot (0,144 - 0,67))}}$$

$$x_2'(t) = 0,00001771998$$

$$x_2'(t) = 0.000018$$

Dengan ditemukannya $x_1(t)$, kita dapat menyelesaikan persamaan (2.39),

$$x_{14}'(t) = 1 - x_1'(t) \quad (2.39)$$

$$x_{14}'(t) = 1 - 0,74$$

$$x_{14}'(t) = 0,26$$

Dengan ini persamaan 4.20 dapat diselesaikan sebagai berikut,

$$0 = \gamma_5 \left(\frac{1}{1+e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + x_{14}'(t)))}} - x_7'(t) \right) \quad (4.20)$$

$$0 = \gamma_5 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + x_{14}'(t)))}} - x_7'(t) \right)$$

$$0 = \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + x_{14}'(t)))}} - x_7'(t)$$

$$0 = \frac{1}{1 + e^{-(2,89 \cdot (-1,26 + 0,08 \cdot 1,47 + 0,0003 \cdot 0 + 0,26))}} - x_7'(t)$$

$$x_7'(t) = 0,07241434$$

$$x_7'(t) = 0,07$$

Maka nilai tetap dari persamaan diferensial tersebut adalah,

$$(x_1'(t); x_2'(t); x_3'(t); x_4'(t); x_5'(t); x_6'(t); x_7'(t); x_9'(t); x_{10}'(t); x_{11}'(t); x_{12}'(t); x_{13}'(t) = 0,74; 0,000018; 0; 1,62; 0; 0; 0,07; 0; 6,16 \cdot 10^{-8}; 0,18; 0,65; 0,67; 1,47)$$

4.2.2 Menghitung Nilai Eigen Dan Kestabilan Titik Tetap

Menstabilkan titik tetap menggunakan Deret Taylor untuk melinierisasi sistem dengan pendekatan di sekitar titik tetapnya, sehingga titik tetap untuk sistem liniernya sama. Pada buku Boyce dan DiPrima, persamaan-persamaan dalam sistem dimisalkan sebagai berikut:

$$\frac{dx_1(t)}{dt} = f_1(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_2(t)}{dt} = f_2(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_3(t)}{dt} = f_3(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_4(t)}{dt} = f_4(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_5(t)}{dt} = f_5(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_6(t)}{dt} = f_6(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_7(t)}{dt} = f_7(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_8(t)}{dt} = f_8(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_9(t)}{dt} = f_9(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_{10}(t)}{dt} = f_{10}(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_{11}(t)}{dt} = f_{11}(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_{12}(t)}{dt} = f_{12}(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

$$\frac{dx_{13}(t)}{dt} = f_{13}(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5, x_6, x_7, x_8, x_9, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13})$$

Kemudian dicari pendekatan sistem linier di sekitar titik tetap dengan menggunakanderet Taylor, berikut substitusi nilai parameter beserta titik tetapnya sebagai berikut:

1. Linierisasi pada persamaan pertama

$$f_1(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')$$

$$= \gamma_1 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_1 \cdot (a_1 - x_9'(t)))}} - x_1'(t) \right)$$

$$= 0,524 \left(\frac{1}{1 + e^{-(4,83)(0,215 - 6,16 \cdot 10^{-8})}} - 0,74 \right)$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1')$$

$$= -\gamma_1(x_1 - x_1')$$

$$= -0,524(x_1 - 0,74)$$

$$= -0,524x_1 + 0,38776$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9')$$

$$= \frac{\partial f_9}{\partial x_9} \gamma_1 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_1 \cdot (\alpha_1 - x_9'(t)))}} - x_1'(t) \right) (x_9 - 6,16 \cdot 10^{-8})$$

$$= -4,89 (x_9 - 6,16 \cdot 10^{-8})$$

$$= -4,89 x_9 + 3,01224 \cdot 10^{-7}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_1}{dt} = -0,524x_1 + 0,38776 - 1,99x_9 + 3,01224 \cdot 10^{-7}$$

2. Linierisasi disekitar persamaan kedua

$$f_2(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')$$

$$= \gamma_2 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_2 \cdot (\alpha_2 - x_{12}'(t)))}} - x_2'(t) \right)$$

$$= 1,04 \left(\frac{1}{1 + e^{(-20,8)(0,144 - 0,67)}} - 0,000018 \right)$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_2 - x_2')$$

$$= -\gamma_2(x_2 - x_2')$$

$$= -1,04(x_2 - 0,000018)$$

$$= -1,04x_2 + 0,00001872$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}')$$

$$= \frac{\partial f_2}{\partial x_{12}} \gamma_2 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_2 \cdot (a_2 - x_{12}'(t)))}} - x_2'(t) \right) (x_{12} - x_{12}')$$

$$= -0,00038(x_{12} - 0,67)$$

$$= -0,00038x_{12} + 0,0002546$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_2}{dt} = -1,04x_2 + 0,00001872 - 0,00038x_{12} + 0,0002546$$

$$= -1,04x_2 - 0,07x_{12} + 0,00027332$$

3. Linierisasi disekitar persamaan ketiga

$$f_3(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')$$

$$= \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot (x_{16}'(t) + x_6'(t)) - \beta_2 \cdot x_3'(t)$$

$$= 1,77.0,74.0,000018 \cdot (0 + 0) - 0,0948.0$$

$$= 0$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial f_3}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') \\
&= \frac{\partial f_3}{\partial x_1} \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot (x_{16}(t) + x_6(t)) - \beta_2 \cdot x_3(t)(x_1 - x_1') \\
&= (\beta_1 \cdot x_2'(t) \cdot (x_{16}'(t) + x_6'(t)))(x_1 - x_1') \\
&= (1,77.0,000018 \cdot (0 + 0))(x_1 - 0,74) \\
&= 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial f_3}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') \\
&= \frac{\partial f_3}{\partial x_2} \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot (x_{16}'(t) + x_6'(t)) - \beta_2 \cdot x_3'(t)(x_2 - x_2') \\
&= (\beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot (x_{16}'(t) + x_6'(t)))(x_2 - x_2') \\
&= (1,77.0,74 \cdot (0 + 0))(x_2 - 0,000018) \\
&= 0
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial f_3}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') \\
&= -\beta_2(x_3 - x_3') \\
&= -0,0948(x_3 - 0) \\
&= -0,0948x_3
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial f_3}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') \\
&= \frac{\partial f_3}{\partial x_4} \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot (x_{16}'(t) + x_6'(t)) - \beta_2 \cdot x_3'(t)(x_4 - x_4')
\end{aligned}$$

Disubstitusi nya persamaan 2.45 pada persamaan 2.40, 2.41, 2.42, dan 2.43 persamaan nya menjadi,

$$= \frac{\partial f_3}{\partial x_4} \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot \frac{(\mu_4 \cdot x_5'(t) + x_6'(t) \cdot \mu_1 + x_6'(t) \cdot x_4'(t))}{\mu_4 + \mu_1 - x_4'(t)}$$

$$- \beta_2 \cdot x_3'(t)(x_4 - x_4')$$

Karena $x_5(t) = 0$ dan $x_6(t) = 0$ sehingga

$$= 0(x_4 - 1,62)$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5')$$

$$= \frac{\partial f_3}{\partial x_5} \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot \frac{(\mu_4 \cdot x_5'(t) + x_6'(t) \cdot \mu_1 + x_6'(t) \cdot x_4'(t))}{\mu_4 + \mu_1 - x_4'(t)}$$

$$- \beta_2 \cdot x_3'(t)(x_5 - x_5')$$

$$= 9,9 \cdot 10^{-6}(x_5 - 0)$$

$$= 9,9 \cdot 10^{-6} x_5$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6')$$

$$= \frac{\partial f_3}{\partial x_6} \beta_1 \cdot x_1'(t) \cdot x_2'(t) \cdot \frac{(\mu_4 \cdot x_5'(t) + x_6'(t) \cdot \mu_1 + x_6'(t) \cdot x_4'(t))}{\mu_4 + \mu_1 - x_4'(t)}$$

$$- \beta_2 \cdot x_3'(t)(x_6 - x_6')$$

$$= 4,57 \cdot 10^{-5}(x_6 - 0)$$

$$= 4,57 \cdot 10^{-5} x_6$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_3}{dt} = -0,0948x_3 + 9,9 \cdot 10^{-6}x_5 + 4,57 \cdot 10^{-5}x_6$$

4. Linierisasi disekitar persamaan keempat

$$f_4(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') =$$

$$= \gamma_3 \left(\mu_1 \cdot \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_3(-a_3 + x_{11}'(t)))}} - x_4'(t) \right)$$

$$= 5,31 \left(3 \cdot \frac{1}{1 + e^{-(4,57 \cdot (-0,614 + 0,65))}} - 1,62 \right)$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4')$$

$$= -\gamma_3(x_4 - x_4')$$

$$= -5,31(x_4 - 1,62)$$

$$= -5,31x_4 + 8,6022$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$= \frac{\partial f_4}{\partial x_{11}} \gamma_3 \left(\mu_1 \cdot \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_3 \cdot (-\alpha_3 + x_{11}'(t)))}} - x_4'(t) \right) (x_{11} - x_{11}')$$

$$= 17,74(x_{11} - 0,65)$$

$$= 17,74x_{11} - 11,531$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_4}{dt} = -5,31x_4 + 8,6022 + 17,74x_{11} - 11,531$$

$$\frac{dx_4}{dt} = -5,31x_4 + 17,74x_{11} - 2,9288$$

5. Linierisasi disekitar persamaan kelima

$$\begin{aligned}
 f_5(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') \\
 &= -\beta_3 \cdot x_{18}'(t) \cdot x_5'(t) \\
 &= -\beta_3 \cdot x_{18}'(t) \cdot 0 \\
 &= 0
 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') = 0$$

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial f_5}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') \\
 &= -\beta_3 \cdot x_{18}'(t)(x_5 - x_5')
 \end{aligned}$$

Berdasarkan persamaan 2.46, $x_7(t) = \mu_2$ sehingga

$$\begin{aligned}
 x_{18}(t) &= 1, \text{ sehingga} \\
 &= -2,01 \cdot 1(x_5 - 0) \\
 &= -2,01x_5
 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_5}{dt} = -2,01x_5$$

6. Linierisasi disekitar persamaan keenam

$$\begin{aligned} f_6(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') \\ = \gamma_4 \left(x_5'(t) \cdot \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}'(t)))}} - x_6'(t) \right) \\ = 0 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5')$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{\partial f_6}{\partial x_5} \gamma_4 \left(x_5(t) \cdot \frac{1}{1 + e^{-(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}'(t)))}} - x_6'(t) \right) (x_5 - x_5') \\
&= \frac{\gamma_6}{1 + e^{-(\sigma_4 \cdot (-\alpha_4 + x_{10}'(t)))}} (x_5 - 0) \\
&= \frac{3,43}{1 + e^{-(7,99 \cdot (-0,647 + 0,18))}} (x_5 - 0) \\
&= 0,08(x_5 - 0) \\
&= 0,08x_5
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_6}{\partial x_6} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_6 - x_6') \\
&= -\gamma_4 (x_6 - x_6') \\
&= -3,43(x_6 - 0) \\
&= -3,43x_6
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_7} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_8} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_9} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_{10}} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_{11}} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_{12}} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial x_{13}} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_6}{dt} = 0,08x_5 - 3,43x_6$$

7. Linierisasi disekitar persamaan ketujuh

$$\begin{aligned} f_7(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') \\ = \gamma_5 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + x_{14}'(t)))}} - x_7'(t) \right) \\ = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_7}{\partial x_1} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_1 - x_1') \\ = \frac{\partial f_7}{\partial x_1} \gamma_5 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + x_{14}'(t)))}} - x_7'(t) \right) (x_1 - x_1') \end{aligned}$$

Jika x_{14} pada persamaan (2.39) disubstitusi kedalam persamaan diatas menjadi,

$$\begin{aligned} = \frac{\partial f_7}{\partial x_1} \gamma_5 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + 1 - x_1'(t)))}} - x_7'(t) \right) (x_1 - x_1') \\ = -0,0019(x_1 - 0,74) \\ = -0,0019x_1 + 0,001406 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_2} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_3} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_4} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_5} (x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7')$$

$$= -\gamma_5(x_7 - x_7')$$

$$= -0,01(x_7 - 0,07)$$

$$= -0,01x_8 + 0.0007$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8')$$

$$= \frac{\partial f_7}{\partial x_8} \gamma_5 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + x_{14}'(t)))}} - x_7'(t) \right) (x_8 - x_8')$$

$$= 5,82 \cdot 10^{-8}(x_8 - 0)$$

$$= 5,82 \cdot 10^{-7}x_8$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') =$$

$$= \frac{\partial f_7}{\partial x_{13}} \gamma_5 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_5 \cdot (-\alpha_5 + \alpha_6 \cdot x_{13}'(t) + \alpha_7 \cdot x_8'(t) + x_{14}'(t)))}} - x_7'(t) \right) (x_{13}$$

$$- x_{13}')$$

$$= 1,55 \cdot 10^{-4}(x_{13} - 1,47)$$

$$= 1,55 \cdot 10^{-4} x_{13} - 2,2785 \cdot 10^{-4}$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_7}{dt} = -0,0019x_1 + 0,001406 - 0,01x_8 + 0,0007$$

$$+ 5,82 \cdot 10^{-7} + 1,55 \cdot 10^{-4} x_{13} - 2,2785 \cdot 10^{-4}$$

$$\frac{dx_7}{dt} = -0,0019x_1 - 0,0019x_8 + 1,55 \cdot 10^{-4} x_{13}$$

8. Linierisasi disekitar persamaan kedelapan

$$f_8(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')$$

$$= \beta_4 \cdot x_{21}'(t) \cdot (\mu_3 - x_8'(t)) - \beta_5 x_8'(t)$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4')$$

$$= \frac{\partial f_8}{\partial x_4} \beta_4 \cdot x_{21}'(t) \cdot (\mu_3 - x_8'(t)) - \beta_5 x_8'(t)(x_4 - x_4')$$

Hasil dari mensubstitusi x_{21}' pada persamaan 2.40, 2.42 dan

2.43 sehingga menjadi

$$= \frac{\partial f_8}{\partial x_4} \beta_4 \cdot \frac{\mu_4^2}{\mu_4 + \mu_1 - x_4'} \cdot (\mu_3 - x_8'(t)) - \beta_5 x_8'(t)(x_4 - x_4')$$

$$= 0(x_4 - 1,62)$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8')$$

$$= \frac{\partial f_8}{\partial x_8} \beta_4 \cdot x_{21}'(t) \cdot (\mu_3 - x_8'(t)) - \beta_5 x_8'(t)(x_8 - x_8')$$

$$= -9,64(x_8 - 0)$$

$$= -9,64x_8$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_8}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_8}{dt} = 1,61x_4 - 0,4508 + (7,9363x_8 - 3,412609)$$

$$\frac{dx_8}{dt} = 1,61x_4 + 7,9363x_8 - 2,961809$$

9. Linierisasi disekitar persamaan kesembilan

$$\begin{aligned}
 f_9(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') \\
 &= \gamma_6 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8'(t)))}} - x_9'(t) \right) \\
 &= 1,95 \left(\frac{1}{1 + e^{-(32,3 \cdot (-0,514 + 0))}} - 6,16 \cdot 10^{-8} \right) \\
 &= 1,95(0) \\
 &= 0
 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8')$$

$$= \frac{\partial f_9}{\partial x_8} \gamma_6 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8'(t)))}} - x_9'(t) \right) (x_8 - x_8')$$

$$= 3,88 \cdot 10^{-6} (x_8 - 0)$$

$$= 3,88 \cdot 10^{-6} x_8$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial f_9}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') \\
&= \frac{\partial f_9}{\partial x_9} \gamma_6 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_6 \cdot (-\alpha_8 + x_8'(t)))}} - x_9'(t) \right) (x_9 - x_9') \\
&= -\gamma_6(x_9 - 6,16 \cdot 10^{-8}) \\
&= -3,67(x_9 - 6,16 \cdot 10^{-8}) \\
&= -3,67x_9 + 22.6072 \cdot 10^{-8}
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_9}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_9}{dt} = 3,88 \cdot 10^{-6} x_8 - 3,67x_9 + 22.6072 \cdot 10^{-8}$$

10. Linierisasi disekitar persamaan kesepuluh

$$\begin{aligned}
& f_{10}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') \\
&= \gamma_7 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}'(t)))}} - x_{10}'(t) \right) \\
&= 4,05 \left(\frac{1}{1 + e^{-(1,01 \cdot (-2,98 + 1,47))}} - 0,18 \right) \\
&= 0
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$= \frac{\partial f_{10}}{\partial x_{10}} \gamma_7 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}'(t)))}} - x_{10}'(t) \right) (x_{10} - x_{10}')$$

$$= -\gamma_7 (x_{10} - x_{10}')$$

$$= -4,05 (x_{10} - 0,18)$$

$$= -4,05 x_{10} + 0,729$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{10}}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\begin{aligned}
& \frac{\partial f_{10}}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') \\
&= \frac{\partial f_{10}}{\partial x_{13}} \gamma_7 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_7 \cdot (-\alpha_9 + x_{13}'(t)))}} - x_{10}'(t) \right) (x_{13} - x_{13}') \\
&= 0,6(x_{13} - 1,47) \\
&= 0,6x_{13} - 0,882
\end{aligned}$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dx_{10}}{dt} &= -4,05x_{10} + 0,729 + (0,6x_{13} - 0,882) \\
\frac{dx_{10}}{dt} &= -4,05x_{10} + 0,6x_{13} - 0,153
\end{aligned}$$

11. Linierisasi disekitar persamaan kesebelas

$$\begin{aligned}
& f_{11}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') \\
&= \gamma_8 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}'(t)))}} - x_{11}'(t) \right) \\
&= 1,73 \left(\frac{1}{1 + e^{-(2,42 \cdot (-1,22 + 1,47))}} - 0,65 \right) \\
&= 0
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}')$$

$$= \frac{\partial f_{11}}{\partial x_{11}} \gamma_8 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}'(t)))}} - x_{11}'(t) \right) (x_{11} - x_{11}')$$

$$= -\gamma_8(x_{11} - x_{11}')$$

$$= -1,73(x_{11} - 0,65)$$

$$= -1,73x_{11} + 1,1245$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{11}}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}')$$

$$= \frac{\partial f_{11}}{\partial x_{13}} \gamma_8 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_8 \cdot (-\alpha_{10} + x_{13}'(t)))}} - x_{11}'(t) \right) (x_{13} - x_{13}')$$

$$= 0,96(x_{13} - 1,47)$$

$$= 0,96x_{13} - 1,4112$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_{11}}{dt} = -1,73x_{11} + 1,1245 + (0,96x_{13} - 1.4112)$$

$$\frac{dx_{11}}{dt} = -1,73x_{11} + 0,96x_{13} - 0,2867$$

12. Linierisasi disekitar persamaan keduabelas

$$\begin{aligned} f_{12}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') \\ &= \gamma_9 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_9 \cdot (\alpha_{11} - x_8'(t))}} - x_{12}'(t) \right) \\ &= 1,61 \left(\frac{1}{1 + e^{-(2,98 \cdot (0,202 - 0))}} - 0,67 \right) \\ &= 0 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8')$$

$$= \frac{\partial f_{12}}{\partial x_8} \gamma_9 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_9 \cdot (\alpha_{11} - x_8'(t))}} - x_{12}'(t) \right) (x_8 - x_8')$$

$$= 1,25(x_8 - 0)$$

$$= 1,25x_8$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{12} - x_{12}')$$

$$= \frac{\partial f_{12}}{\partial x_{12}} \gamma_9 \left(\frac{1}{1 + e^{-(\sigma_9 \cdot (\alpha_{11} - x_8'(t)))}} - x_{12}'(t) \right) (x_{12} - x_{12}')$$

$$= -\gamma_9(x_{12} - x_{12}')$$

$$= -1,61(x_{12} - 0,67)$$

$$= -1,61x_{12} + 1,0787$$

$$\frac{\partial f_{12}}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{13} - x_{13}') = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_{12}}{dt} = 1,25x_8 + (-1,61x_{12} + 1,0787)$$

$$\frac{dx_{12}}{dt} = 1,25x_8 - 1,61x_{12} + 1,0787$$

13. Linierisasi disekitar persamaan ketigabelas

$$f_{13}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')$$

$$= \beta_6 \cdot \rho + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3'(t))x_{13}'(t)$$

$$= 0,51 \cdot 0 + 2,08 - (1,41 + 3,83 \cdot 0)1,47$$

$$= 2,08 - 2,08$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_1}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_1 - x_1') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_2}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_2 - x_2') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_3}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_3 - x_3')$$

$$= \frac{\partial f_{13}}{\partial x_3}(\beta_6 \cdot \rho + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3'(t))x_{13}'(t))(x_3 - x_3')$$

$$= 5,63(x_3 - 0)$$

$$= 5,63x_3$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_4}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_4 - x_4') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_5}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_5 - x_5') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_6}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_6 - x_6') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_7}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_7 - x_7') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_8}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_8 - x_8') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_9}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_9 - x_9') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_{10}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{10} - x_{10}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_{11}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}')(x_{11} - x_{11}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_{12}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_{12} - x_{12}') = 0$$

$$\frac{\partial f_{13}}{\partial x_{13}}(x_1', x_2', x_3', x_4', x_5', x_6', x_7', x_8', x_9', x_{10}', x_{11}', x_{12}', x_{13}') (x_{13} - x_{13}')$$

$$= \frac{\partial f_{13}}{\partial x_{13}} \left(\beta_6 \cdot \alpha + \beta_7 - (\beta_8 + \beta_9 \cdot x_3'(t)) x_{13}'(t) \right) (x_{13} - x_{13}')$$

$$= -1,41(x_{13} - 1,47)$$

$$= -1,41x_{13} + 2,08$$

Sehingga didapatkan persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{dx_{13}}{dt} = 5,63x_3 - 1,41x_{13} + 2,08$$

Sehingga menghasilkan dari persamaan baru dengan titik

tetap (0,0). Berikut persamaan,

$$\frac{dx_1}{dt} = -0,524x_1 + 0,38776 - 1,99x_9 + 3,01224 \cdot 10^{-7}$$

$$\frac{dx_2}{dt} = -1,04x_2 - 0,07x_{12} + 0,00027332$$

$$\frac{dx_3}{dt} = -0,0948x_3 + 9,9 \cdot 10^{-6}x_5 + 4,57 \cdot 10^{-5}x_6$$

$$\frac{dx_4}{dt} = -5,31x_4 + 17,74x_{11} - 2,9288$$

$$\frac{dx_5}{dt} = -2,01x_5$$

$$\frac{dx_6}{dt} = 0,08x_5 - 3,43x_6$$

$$\frac{dx_7}{dt} = -0,0019x_1 - 0,0019x_8 + 1,55 \cdot 10^{-4}x_{13}$$

$$\frac{dx_8}{dt} = 1,61x_4 + 7,9363x_8 - 2,961809$$

$$\frac{dx_9}{dt} = 3,88 \cdot 10^{-6} x_8 - 3,67 x_9 + 22.6072 \cdot 10^{-8}$$

$$\frac{dx_{10}}{dt} = -4,05 x_{10} + 0,6 x_{13} - 0,15$$

$$\frac{dx_{11}}{dt} = -1,73 x_{11} + 0,96 x_{13} - 0,2867$$

$$\frac{dx_{12}}{dt} = 1,25 x_8 - 1,61 x_{12} + 1,0787$$

$$\frac{dx_{13}}{dt} = 5,63 x_3 - 1,41 x_{13} + 2,08$$

Dengan persamaan-persamaan diatas didapatkan nilai eigen menggunakan aplikasi matlab yaitu,

$$\lambda_1 = 0$$

$$\lambda_2 = -0,5240$$

$$\lambda_3 = -1,0400$$

$$\lambda_4 = -1,6100$$

$$\lambda_5 = -3,6700$$

$$\lambda_6 = 7,9363$$

$$\lambda_7 = -5,3100$$

$$\lambda_8 = -1,7300$$

$$\lambda_9 = -4,0500$$

$$\lambda_{10} = -1,4100$$

$$\lambda_{11} = -0,0948$$

$$\lambda_{12} = -3,4300$$

$$\lambda_{13} = -2,0100$$

Dengan begini menurut teorema, terdapat nilai eigen real positif sehingga titik tetap dari persamaan tersebut tidak stabil.

4.2.2 Simulasi Numerik Menggunakan Metode Euler Untuk Melihat Tren Grafik Setiap Variabel

Simulasi numerik menggunakan persamaan diferensial (2.26) – (2.38) dan persamaan aljabar (2.39) – (2.46). Persamaan-persamaan tersebut disubstitusi dengan parameter dan dibuat grafik menggunakan aplikasi matlab menggunakan metode euler. Grafik tersebut memiliki variabel bergantung yakni ρ . ρ merupakan dosis cisplatin, dimana cisplatin salah satu faktor terjadinya apoptosis. Dosis cisplatin pada tubuh akan diperlukan bergantung pada kondisi pasien. Dalam penelitian FE de Jongh (2003) dosis cisplatin digunakan pada pada $70 - 85 \frac{mg}{m^2}$.

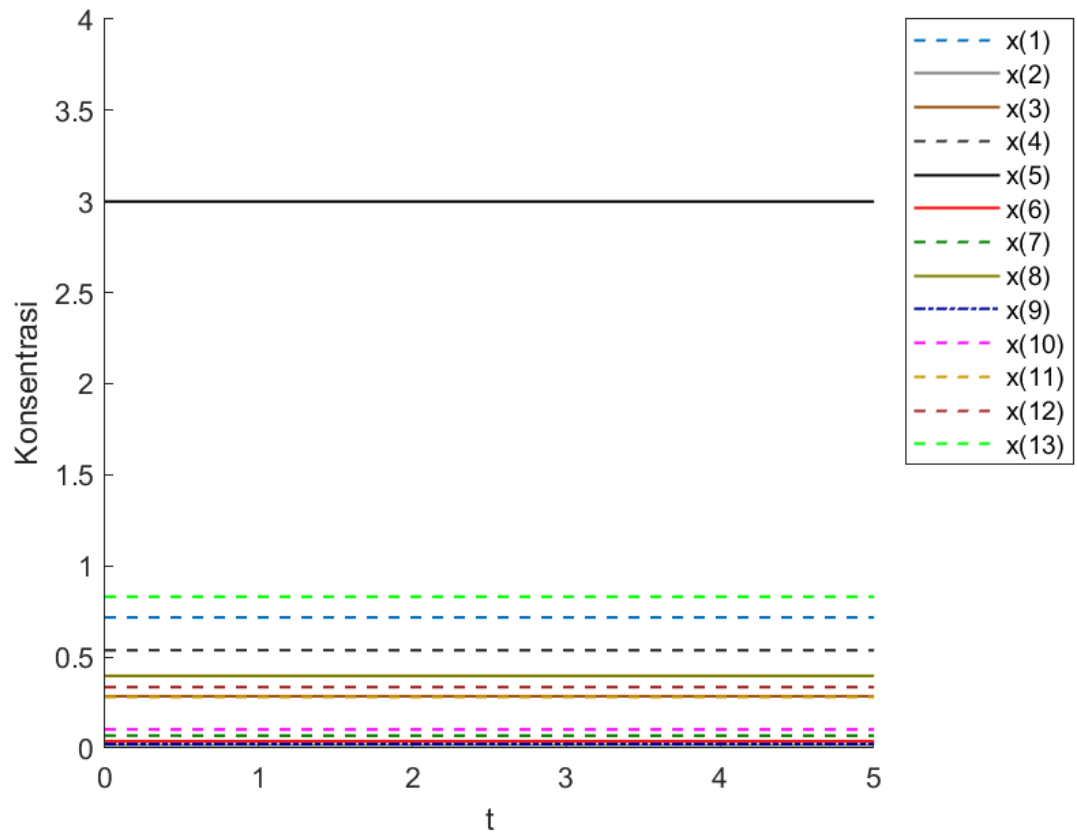
Dalam persamaan diferensial dan persamaan aljabar ditemukan titik tetap sebagai berikut,

Tabel 4.1 Nilai Titik Tetap

Variabel	$x_{18} = 0$	$x_{18} = 1$
	$\rho = 0$	$\rho = 0$
x_1	0,717	0,74
x_2	0,0184	0,000018
x_3	0,285	0
x_4	0,537	1,62
x_5	3	0
x_6	0,0382	0
x_7	0,0690	0,07
x_8	0,397	0
x_9	0.0221	$6,16 \cdot 10^{-8}$

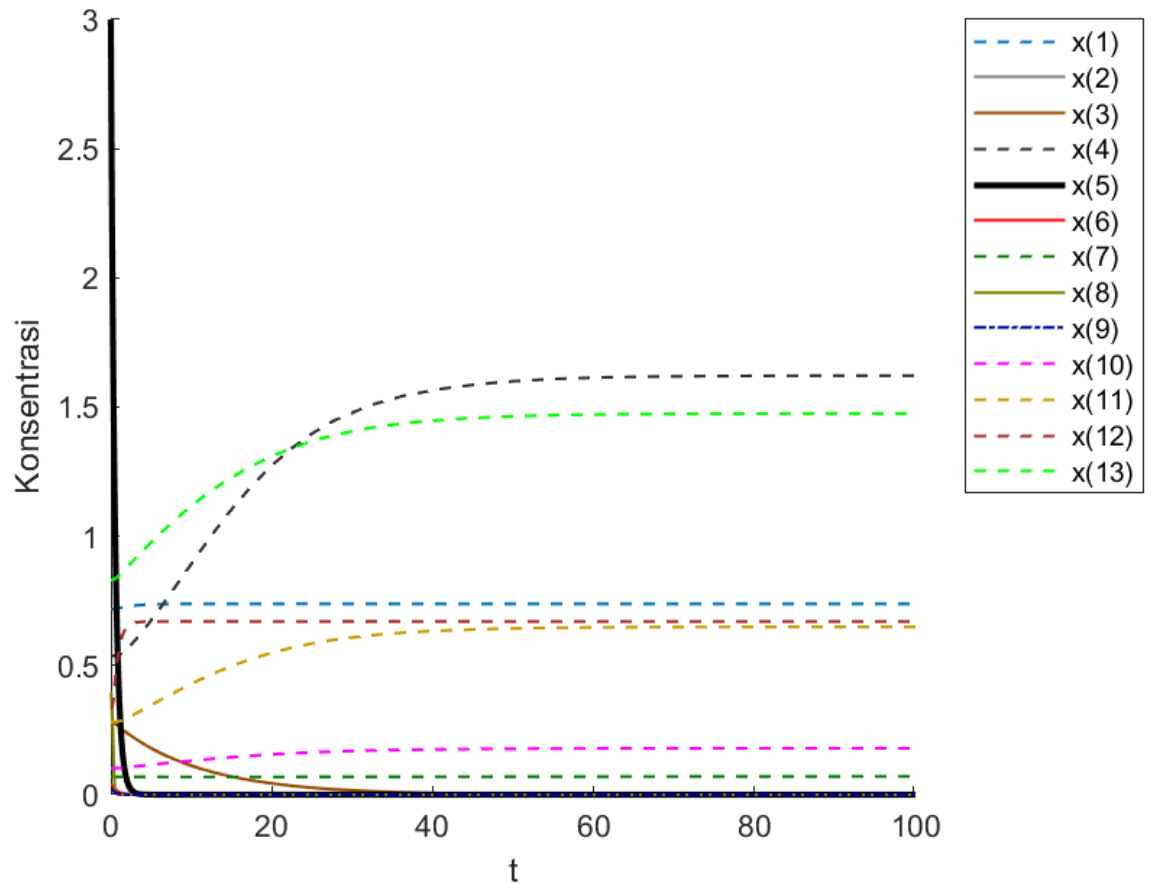
x_{10}	0,103	0,18
x_{11}	0,281	0,65
x_{12}	0,335	0,67
x_{13}	0,831	1,47

Berikut merupakan grafik,



Gambar 4.2 Gambar Dengan $\rho = 0$ Dan $x_{18} = 0$

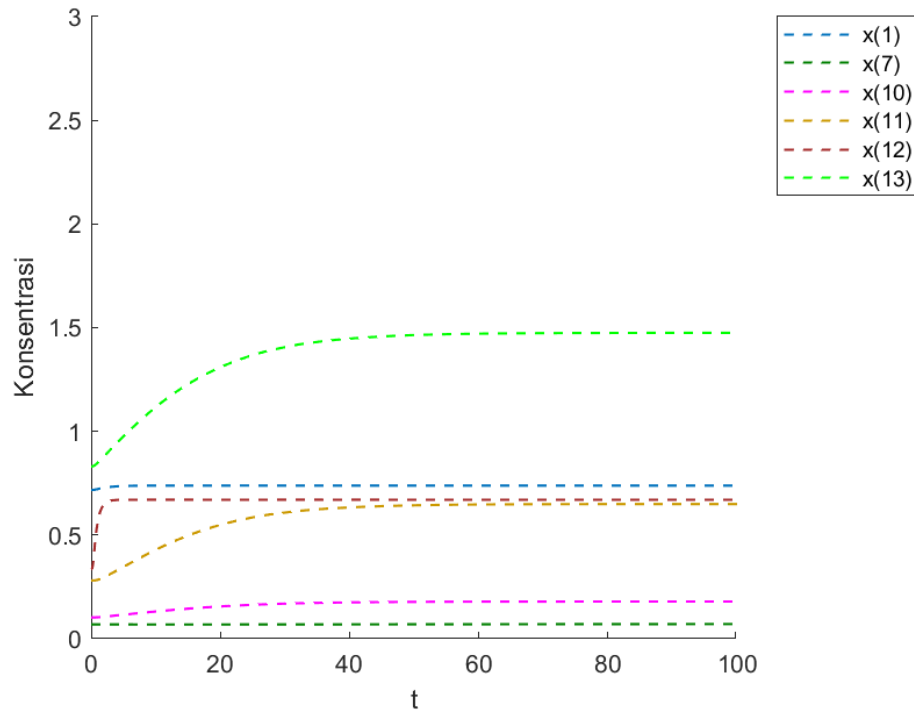
Pada gambar 4.2 dapat dilihat bahwa tidak ada perubahan. Pada kondisi ini tubuh mengalami kondisi stabil, karena tidak adanya dosis cisplatin dan tidak terjadi apoptosis.



Gambar 4.3 Gambar Dengan $\rho = 0$ dan $x_{18} = 1$

Pada gambar 4.3 terjadi perubahan setiap detiknya. Pada gambar tersebut dapat dibagi menjadi 2 hal, yang mengalami kenaikan dan mengalami penurunan. Apabila mengalami penurunan maka proses autofagi melambat. Sedangkan proses apoptosis semakin cepat. Pada sel punca atau *Hematopoiesis* mengambil peran dalam pembentukan sel-sel yang ada dalam tubuh. Pada penelitian Pagalay et al. (2020) dibahas tentang perubahan pada sel punca.

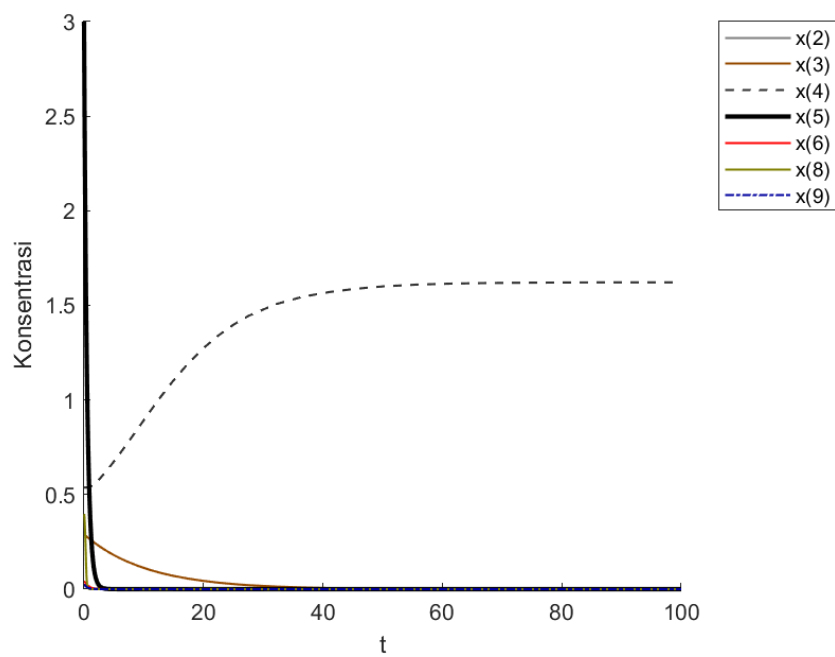
Berikut gambar yang mengalami kenaikan pada gambar 4.3,



Gambar 4.4 Gambar Yang Mengalami Kenaikan

Berikut gambar yang mengalami penurunan pada gambar

4.3,



Gambar 4.5 Gambar Yang Mengalami Penurunan

Pada gambar 4.4 variabel yang mengalami kenaikan adalah $x_1(t), x_4(t), x_7(t), x_{10}(t), x_{11}(t), x_{12}(t), x_{13}(t)$. Pada gambar 4.5 variabel yang mengalami penurunan adalah $x_2(t), x_3(t), x_6(t), x_8(t), x_9(t)$. Kenaikan variabel saat itu diartikan sebagai terjadinya apoptosis dalam sel.

4.3 Kajian Al-Quran Mengenai Analisis Dinamik Pada Autofagi Dan Apoptosis

Apoptosis merupakan kematian sel terprogram. Sedangkan autofagi merupakan proses penguraian semua organel sel dan protein. Autofagi mengurangi adanya apoptosis. Fenomena autofagi dan apoptosis dapat dilihat pada saat seseorang berpuasa. Saat seseorang berpuasa tubuh akan menahan lapar sehingga menyebabkan penguraian semua organel. Berpuasa diwajibkan bagi orang islam sesuai yang tertulis pada Al-Quran QS. AL Baqarah ayat183.

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا كُتِبَ عَلَيْكُمُ الصِّيَامُ كَمَا كُتِبَ عَلَى الَّذِينَ مِن قَبْلِكُمْ لَعَلَّكُمْ تَتَّقُونَ

“Wahai orang-orang yang beriman, diwajibkan atas kamu berpuasa sebagaimana diwajibkan atas orang-orang sebelum kamu agar kamu bertakwa.”

Pada penelitian ini dibahas mengenai variabel yang mengalami apoptosis dan autofagi. Terdapat variabel bebas yang akan mempengaruhi variabel terikat. Variabel bebas itu adalah ρ yang merupakan dosis cisplatin dan x_{18} yang merupakan caspase. Pada kondisi dimana tubuh tidak berpuasa dan tidak bergantung pada obat maka $\rho = 0$ dan $x_{18} = 0$. Pada kondisi berpuasa dan tidak bergantung pada obat maka $\rho = 0$ dan $x_{18} = 1$.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

1. Berdasarkan hasil analisis dinamik model interaksi antara autofagi dan apoptosis pada mamalia sel diperoleh nilai tetap yaitu $x_1'(t) = 0,74$; $x_2'(t) = 0,000018$; $x_3'(t) = 0$; $x_4'(t) = 1,62$; $x_5'(t) = 0$; $x_6'(t) = 0$; $x_7'(t) = 0,07$; $x_8'(t) = 0$; $x_9'(t) = 6,16 \cdot 10^{-8}$; $x_{10}'(t) = 0,18$; $x_{11}'(t) = 0,65$; $x_{12}'(t) = 0,67$; $x_{13}'(t) = 1,47$. Karena terdapat $\lambda > 0$ maka persamaan bersifat tidak stabil asimtotik. Sehingga semakin bertambahnya waktu akan selalu menjauh pada titik tetap.
2. Berdasarkan hasil simulasi, semakin banyak nya konsentrasi cisplatin (ρ) semakin cepat pula terjadinya apoptosis atau x_5 akan menurun. Pada simulasi dibedakan pula, variabel yang berpengaruh terhadap apoptosis dan autofagi. Variabel yang berpengaruh terhadap apoptosis akan mengalami kenaikan ketika x_5 mengalami penurunan, variabel tersebut adalah $x_1, x_4, x_7, x_{10}, x_{11}, x_{12}, x_{13}$. Sedangkan variabel yang berpengaruh terhadap autofagi tidak akan mengalami kenaikan ketika x_5 mengalami penurunan, variabel tersebut adalah $x_2, x_3, x_5, x_6, x_8, x_9$.

5.2 Saran

Pada penulisan selanjutnya dapat dibahas dengan menentukan analisis bifurkasi terhadap model interaksi antara autofagi dan apoptosis di sel mamalia.

DAFTAR PUSTAKA

- Boyce, William E., and Richard C. DiPrima. 2009. *Elementary Differential Equation and Boundary Value Problems*. Ninth Edit.
- Braun, Martin. 2000. *Differential Equations and Their Applications*. Springer.
- Ganesan, Kavitha, Yacob Habboush, and Senan Sultan. 2018. "Intermittent Fasting: The Choice for a Healthier Lifestyle." *Cureus* 10(7). doi: 10.7759/cureus.2947.
- Hongmei, Zhao. 2012. "Extrinsic and Intrinsic Apoptosis Signal Pathway Review." *Apoptosis and Medicine* 3–22. doi: 10.5772/50129.
- Iswanto, Ripno Juli. 2012. *Pemodelan Matematika :Aplikasi Dan Terapannya*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- De Jongh, F. E., R. N. Van Veen, S. J. Veltman, R. De Wit, M. E. L. Van Der Burg, M. J. Van Den Bent, A. S. T. Planting, W. J. Graveland, G. Stoter, and J. Verweij. 2003. "Weekly High-Dose Cisplatin Is a Feasible Treatment Option: Analysis on Prognostic Factors for Toxicity in 400 Patients." *British Journal of Cancer* 88(8):1199–1206. doi: 10.1038/sj.bjc.6600884.
- Jufri, Nurul Farhana, Siti Nurdiana Mohid Saleh, Nor Atikah Safirah Juhari, Farah Wahida Ibrahim, and Asmah Hamid. 2021. "Potensi Pembangunan Kajian Autofagi Dalam Fungsi Endotelium Otak Manusia." *Sains Malaysiana* 50(5):1415–24. doi: 10.17576/jsm-2021-5005-20.
- Kelekar, Ameeta. 2006. "Autophagy." *Annals of the New York Academy of Sciences* 1066:259–71.
- Lawen, Alfons. 2003. "Apoptosis - An Introduction." *BioEssays* 25(9):888–96.
- Lomen, David, and James Mark. 1988. *Differential Equations*. America: Prentice-Hall International, Inc.

- Meutia Sari, Liza. 2018. "Apoptosis: Mekanisme Molekuler Kematian Sel." *Cakradonya Dental Journal* 10(2):65–70.
- Ohsumi, Yoshinori. 2016. *Mechanisms for Autophagy*. Vol. 1.
- Pagalay, Usman, Heni Widayani, Abdullah Azzam, and Siti Halimah. 2020. "Mathematical Model of Leukocyte Formation with Delays." *AIP Conference Proceedings* 2264(September). doi: 10.1063/5.0023450.
- RI, Departemen Agama. 2008. *Al-Qur'an Dan Terjemahannya*. Bandung.
- Robinson, R. Clark. 2011. *An Introduction to Dynamical Systems: Continuous and Discrete*. Vol. 4.
- Subandi, Ayub. 2019. *Aljabar Dan Kalkulus*. Bandung: Rekayasa Sains.
- Tavassoly, I., J. Parmar, A. N. Shajahan-Haq, R. Clarke, W. T. Baumann, and J. J. Tyson. 2015. "Dynamic Modeling of the Interaction between Autophagy and Apoptosis in Mammalian Cells." *CPT: Pharmacometrics and Systems Pharmacology* 4(4):263–72. doi: 10.1002/psp4.29.
- Tersiana, Andra. 2018. *Metode Penelitian*. Anak Hebat Indonesia.
- Widiarti Santoso. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa Dengan Penerepan Modern*. Edisi Kedu. ERLANGGA.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Skript Maple Menentukan Titik Tetap

```

> restart;
> rho := 0 : beta1 := 1.77 : beta2 := 0.0948 : beta3 := 2.01 : beta4 := 6.31 : beta5 := 9.64 :
  beta6 := 0.51 : beta7 := 2.08 : beta8 := 1.41 : beta9 := 3.83 : alpha1 := 0.215 :
  alpha2 := 0.144 : alpha3 := 0.614 : alpha4 := 0.647 : alpha5 := 1.26 : alpha6 :=
  0.08 : alpha7 := 0.0003 : alpha8 := 0.514 : alpha9 := 2.98 : alpha10 := 1.22 :
  alpha11 := 0.202 : gamma1 := 0.524 : gamma2 := 1.04 : gamma3 := 5.21 :
  gamma4 := 3.43 : gamma5 := 0.01 : gamma6 := 1.95 : gamma7 := 4.05 :
  gamma8 := 1.73 : gamma9 := 1.61 : sigma1 := 4.83 : sigma2 := 20.8 : sigma3 :=
  4.57 : sigma4 := 7.99 : sigma5 := 2.89 : sigma6 := 32.3 : sigma7 := 1.01 :
  sigma8 := 2.42 : sigma9 := 3.51 : mu1 := 3 : mu2 := 0.12 : mu3 := 2 : mu4 := 1 :
> x18 := 1 : x14 := 1 - x1 : x15 := mu1 - x4 : x17 := x5 - x6 : x19 := mu4 + x17 :
  x20 := max(0, x19 - x15) : x21 :=  $\frac{\mu4 \cdot x20}{x19}$  : x16 :=  $\frac{x17 \cdot x20}{x19}$  :
> dx1 := gamma1 ·  $\left( \frac{1}{1 + (\exp(-(\sigma1 \cdot (\alpha1 - x9))))} - x1 \right)$  :
> dx2 := gamma2 ·  $\left( \frac{1}{1 + (\exp(-(\sigma2 \cdot (\alpha2 - x12))))} - x2 \right)$  :
> dx3 := beta1 · x1 · x2 · (x16 + x6) - beta2 · x3 :
> dx4 := gamma3 ·  $\left( \frac{\mu1 \cdot 1}{1 + (\exp(-(\sigma3 \cdot (-\alpha3 + x11))))} - x4 \right)$  :
> dx5 := -beta3 · x18 · x5 :
> dx6 := gamma4 ·  $\left( x5 \cdot \frac{1}{1 + (\exp(-(\sigma4 \cdot (-\alpha4 + x10))))} - x6 \right)$  :
> dx7 := gamma5 ·
   $\left( \frac{1}{1 + (\exp(-(\sigma5 \cdot (-\alpha5 + \alpha6 \cdot x13 + \alpha7 \cdot x8 + x14))))} - x7 \right)$  :
> dx8 := beta4 · x21 · (mu3 - x8) - beta5 · x8 :
> dx9 := gamma6 ·  $\left( \frac{1}{1 + (\exp(-(\sigma6 \cdot (-\alpha8 + x8))))} - x9 \right)$  :
> dx10 := gamma7 ·  $\left( \frac{1}{1 + (\exp(-(\sigma7 \cdot (-\alpha9 + x13))))} - x10 \right)$  :
> dx11 := gamma8 ·  $\left( \frac{1}{1 + (\exp(-(\sigma8 \cdot (-\alpha10 + x13))))} - x11 \right)$  :
> dx12 := gamma9 ·  $\left( \frac{1}{1 + (\exp(-(\sigma9 \cdot (\alpha11 - x8))))} - x12 \right)$  :
> dx13 := beta6 · rho + beta7 - (beta8 + beta9 · x3) · x13 :
> solve({dx1, dx2, dx3, dx4, dx5, dx6, dx7, dx8, dx9, dx10, dx11, dx12, dx13}, {x1, x2, x3, x4,
  x5, x6, x7, x8, x9, x10, x11, x12, x13})
{x1 = 0.7385507643, x10 = 0.1794805276, x11 = 0.6496563676, x12 = 0.6701845795, x13
  = 1.475177305, x2 = 0.00001765208057, x3 = 0., x4 = 1.621942495, x5 = 0., x6 = 0., x7
  = 0.07277992940, x8 = 0., x9 = 6.162488557 × 10-8}

```

(1)

Lampiran 2. Skript Matlab Menentukan Grafik Simulasi Numerik

```

function dx =
pusat(t,x,beta1,beta2,rho,beta6,beta7,beta8,beta9,gamma
8,gamma7,gamma3,gamma9,gamma2,gamma5,gamma4,sigma8,sigm
a7,sigma3,sigma9,sigma2,sigma5,sigma4,beta3,beta5,beta4
,alpha4,alpha10,alpha9,alpha3,alpha2,alpha11,alpha5,wjn
k_s,wdapk_s,wbec_d,wbcl_j,watg_m,wmtor_ca,alpha6,mu1,mu
4,mu2,mu3,CASP,alpha8,Wcp_Ca,alpha1,W_ATG5C,gamma1,gamm
a6,sigma6,sigma1,alpha7,wbh_a)
Atg5 = x(1); Atg13 = x(2); Atphg = x(3); BCLP = x(4);
BECNT = x(5); BECNP = x(6); BH3 = x(7); Ca = x(8);
calpain = x(9); DAPK = x(10); JNK = x(11); mTOR =
x(12); S = x(13);

%Algebraic Equations
x15=mu1-BCLP;
x17=BECNT-BECNP;
x19=mu4+x17;
x20= max(0,(x19-x15));
x16=x17*x20/x19;
x18=mu4*x20/x19;
%
if (BH3-mu2)>0
CASP = 1;
end
%ODEs
dx(1)= gamma1*(1/(1+exp(-sigma1*(alpha1 +
W_ATG5C*calpain)))-Atg5);
dx(2)=gamma2*(1/(1+exp(-sigma2*(alpha2+watg_m*mTOR)))-
Atg13);
dx(3)=beta1*(x16+BECNP)*Atg13*Atg5-beta2*Atphg;
dx(4)=gamma3*(mu1*1/(1+exp(-
sigma3*(alpha3+wbcl_j*JNK)))-BCLP);
dx(5)=-beta3*CASP*BECNT;
dx(6)=gamma4*(BECNT*1/(1+exp(-
sigma4*(alpha4+wbec_d*DAPK)))-BECNP);
dx(7)=gamma5*(1/(1+exp(-sigma5*(alpha5+alpha6*S +
alpha7*Ca + wbh_a*(1-Atg5))))-BH3);
dx(8)=beta4*x18*(mu3-Ca)-beta5*Ca;
dx(9)=gamma6*(1/(1+exp(-sigma6*(alpha8+Wcp_Ca*Ca)))-
calpain);
dx(10)=gamma7*(1/(1+exp(-sigma7*(alpha9+wdapk_s*S)))-
DAPK);
dx(11)=gamma8*(1/(1+exp(-sigma8*(alpha10+wjnk_s*S)))-
JNK);
dx(12)=gamma9*(1/(1+exp(-
sigma9*(alpha11+wmtor_ca*Ca)))-mTOR);
dx(13)=beta7+rho*beta6-(beta8+beta9*Atphg)*S;

```

```

dx=dx';

function gambar
rho=0; mu1=3; mu2 = 0.12; mu3=2; mu4=1; CASP =0;
wjnk_s = 1; wdapk_s = 1; wbcl_j = 1; wmtor_ca = -1;
watg_m = -1; wbh_a = 1; wbec_d = 1; Wcp_Ca = 1; W_ATG5C
= -1;
beta1 = 1.77; beta2 = 0.0948; beta7 = 2.08; beta6 =
0.510; beta8 = 1.41; beta9 = 3.83;
gamma8 = 1.73; gamma7 = 4.05; gamma3 = 5.21; gamma9 =
1.61; gamma2 = 1.04; gamma5 = 0.0101; gamma4 = 3.43;
gamma1 = 0.5240; gamma6 = 1.95;
sigma8 = 2.42; sigma7 = 1.01; sigma3 = 4.57; sigma5 =
2.89; sigma2 = 20.8; sigma9 = 3.51; sigma4 = 7.99;
sigma6 = 32.3; sigma1 = 4.83;
beta3 = 2.01; beta5 = 9.64; beta4 = 6.31;
alpha10 = -1.22; alpha9 = -2.98; alpha3 = -0.614;
alpha11 = 0.202; alpha2 = 0.144; alpha5 = -1.26; alpha4
= -0.647; alpha1 = 0.215; alpha8 = -0.514; alpha6 =
0.0801; alpha7 = 0.0003;

x0 = [0.717 0.0184 0.285 0.537 3 0.0382 0.0690 0.397
0.0221 0.103 0.281 0.335 0.831]; % Initial steady state
values

options = odeset('RelTol',1e-3,'AbsTol',1e-3);
[t,x] = ode15s(@pusat,[0
20],x0,options,beta1,beta2,rho,beta6,beta7,beta8,beta9,
gamma8,gamma7,gamma3,gamma9,gamma2,gamma5,gamma4,sigma8
,sigma7,sigma3,sigma9,sigma2,sigma5,sigma4,beta3,beta5,
beta4,alpha4,alpha10,alpha9,alpha3,alpha2,alpha11,alpha
5,wjnk_s,wdapk_s,wbec_d,wbcl_j,watg_m,wmtor_ca,alpha6,m
u1,mu4,mu2,mu3,CASP,alpha8,Wcp_Ca,alpha1,W_ATG5C,gamma1
,gamma6,sigma6,sigma1,alpha7,wbh_a);

clc
close all
axis([0 20 0 5]);
xlabel('t');
ylabel('Konsentrasi');
hold on

plot(t,x(:,1),'LineWidth',3,'DisplayName','x
(1)');
plot(t,x(:,2),'LineWidth',3,'DisplayName','x
(2)');
plot(t,x(:,3),'LineWidth',3,'DisplayName','x
(3)');

```

```

plot(t,x(:,4), 'LineWidth',3, 'DisplayName', 'x
(4)');
plot(t,x(:,5), 'LineWidth',3, 'DisplayName', 'x
(5)');
plot(t,x(:,6), 'LineWidth',3, 'DisplayName', 'x
(6)');
plot(t,x(:,7), 'LineWidth',3, 'DisplayName', 'x
(7)');
plot(t,x(:,8), 'LineWidth',3, 'DisplayName', 'x
(8)');
plot(t,x(:,9), 'LineWidth',3, 'DisplayName', 'x
(9)');
plot(t,x(:,10), 'LineWidth',3, 'DisplayName', '
x(10)');
plot(t,x(:,11), 'LineWidth',3, 'DisplayName', '
x(11)');
plot(t,x(:,12), 'LineWidth',3, 'DisplayName', '
x(12)');
plot(t,x(:,13), 'LineWidth',3, 'DisplayName', '
x(13)');

```

```

legend('Location', 'bestoutside');

```

Lampiran 3. Skript Matlab Menentukan Nilai Eigen

```

A1 = [-0.524 0 0 0 0 0 0 0 -1.99 0 0 0 0]
A2 = [0 -1.04 0 0 0 0 0 0 0 0 -0.07 0]
A3 = [0 0 -0.0948 0 0.0000099 0.0000457 0 0 0 0 0 0]
A4 = [0 0 0 -5.31 0 0 0 0 0 17.74 0 0]
A5 = [ 0 0 0 0 -2.01 0 0 0 0 0 0 0]
A6 = [0 0 0 0 0.08 -3.43 0 0 0 0 0 0]
A7 = [-0.0019 0 0 0 0 0 0 -0.0019 0 0 0 0 0.000155]
A8 = [0 0 0 1.61 0 0 0 7.9363 0 0 0 0]
A9 = [0 0 0 0 0 0 0 0.00000388 -3.67 0 0 0]
A10 = [0 0 0 0 0 0 0 0 -4.05 0 0 0.6]
A11 = [0 0 0 0 0 0 0 0 0 -1.73 0 0.96]
A12 = [0 0 0 0 0 0 0 1.25 0 0 0 -1.61 0]
A13 = [0 0 5.63 0 0 0 0 0 0 0 0 -1.41]
A = vertcat(A1,A2,A3,A4,A5,A6,A7,A8,A9,A10,A11,A12,A13)
e = eig(A)
e =

```

```

0
-0.5240
-1.0400
-1.6100

```

-3.6700
7.9300
-5.3100
-1.7300
-4.0500
-1.4100
-0.0948
-3.4300
-2.0100

RIWAYAT HIDUP



Penulis bernama Wahyu Nurlaili dan sering disapa Laili, lahir di Kota Ponorogo pada tanggal 17 Desember 1998 dan merupakan anak kedua dari Bapak Wardi dan Ibu Umi Choirum. Pendidikan formal yang telah ditempuh penulis diawali di TK Muslimat Ponorogo pada tahun 2003 sampai 2005, kemudian dilanjutkan di SDN 3 Bangunsari Ponorogo pada tahun 2005 sampai 2011. Kemudian penulis meneruskan pendidikannya di SMP N 1 Ponorogo dan lulus pada tahun 2014, kemudian penulis melanjutkan pendidikan menengah keatas di SMA N 1 Ponorogo dan lulus pada tahun 2017. Pada tahun 2017 penulis melanjutkan pendidikannya di UIN Maulana Malik Ibrahim Malang sebagai mahasiswa Jurusan Matematika Fakultas Saintek dengan NIM 17610079. Semasa kuliah penulis aktif dalam organisasi intra kampus KSR-PMI Unit UIN Malang dan HMJ 'Integral' Matematika. Pada periode 2019 menjabat sebagai pengurus bidang Humas (Hubungan Masyarakat) dan sekretaris selama periode 2020 KSR-PMI Unit UIN Malang. Pada periode 2018 menjabat sebagai pengurus bidang kewirausahaan di HMJ 'Integral' Matematika. Penulis memiliki pengalaman magang di Balai Pengkajian Teknologi Pertanian (BPTP) di Jawa Timur. Penulis dengan senang hati menerima segala kritikan, saran dan masukan yang bersifat membangun demi kemanfaatan tugas akhir ini. Oleh karena itu, pembaca dapat menghubungi penulis melalui email: wahyunurlaili75@gmail.com