ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA PROSES PRODUKSI SEL DARAH *(HEMATOPOIESIS)*

SKRIPSI

Oleh:
ANITA AMBARSARI
NIM. 09610068

JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2013

ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA PROSES PRODUKSI SEL DARAH (*HEMATOPOIESIS*)

SKRIPSI

Diajukan kepada:
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Oleh:
ANITA AMBARSARI
NIM. 09610068

JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2013

ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA PROSES PRODUKSI SEL DARAH (*HEMATOPOIESIS*)

SKRIPSI

Oleh:
ANITA AMBARSARI
NIM. 09610068

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 11 Januari 2013

Pembimbing I,	Pembimbing II,
Dr. Usman Pagalay, M.Si	Achmad Nashichuddin, M.A
NIP. 19650414 200312 1 001	NIP. 19730705 200031 1 002

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA PROSES PRODUKSI SEL DARAH (*HEMATOPOIESIS*)

SKRIPSI

Oleh:
ANITA AMBARSARI
NIM. 09610068

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 22 Januari 2013

Penguji Utama	:	Hairur Rahman, M.Si NIP.19800429 200604 1 003	____________________
Ketua Penguji	:	Ari Kusumastuti, S.Si, M.Pd NIP.19770521 200501 2 004	____________________
Sekretaris Penguji	:	Dr. Usman Pagalay, M.Si NIP.19650414 200312 1 001	____________________
Anggota Penguji	:	Achmad Nashichuddin, M.A NIP. 19730705 200031 1 002	____________________

Mengesahkan,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

Motto

وَلَوْ أَنَّمَا فِي ٱلْأَرْضِ مِن شَجَرَةٍ أَقْلَٰمٌ وَٱلْبَحْرُ يَمُدُّهُۥ مِنۢ بَعْدِهِۦ سَبْعَةُ أَبْحُرٍ مَّا نَفِدَتْ كَلِمَٰتُ ٱللَّهِ ۗ إِنَّ ٱللَّهَ عَزِيزٌ حَكِيمٌ ﴿٢٧﴾

"Dan seandainya pohon-pohon di bumi menjadi pena dan laut (menjadi tinta), ditambahkan kepadanya tujuh laut (lagi) sesudah (kering)nya, niscaya tidak akan habis-habisnya (dituliskan) kalimat Allah. Sesungguhnya Allah Maha Perkasa lagi Maha Bijaksana."

Q.S Luqman (31:27)

PERSEMBAHAN

بِسْمِ اللهِ الرَّحْمنِ الرَّحِيمِ

Teriring rasa syukur pada Allah yang Maha Mencintai dan Menyayangi
atas segalanya yang telah Allah berikan pada penulis

Karya ini penulis persembahkan untuk orang-orang yang sangat berarti:

Bapak dan Ibu yang tanpa lelah memberikan segalanya untuk penulis

Terima kasih untuk semua perhatian, kasih sayang dan doa yang selalu menyertai penulis

Segenap keluarga yang senantiasa memberikan semangat dan doa-doa untuk mengiringi langkah penulis

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Anita Ambarsari

NIM : 09610068

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

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

Malang, 11 Januari 2013

Yang membuat pernyataan,

Anita Ambarsari
NIM. 09610068

KATA PENGANTAR

Syukur Alhamdulillah penulis haturkan ke hadirat Allah SWT, yang telah memberikan hidayah dan pertolonganNya sehingga penulis dapat menyelesaikan studi di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sekaligus menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan pada Nabi Muhammad SAW yang telah memberikan inspirasi dan teladan dalam semua aspek kehidupan.

Selanjutnya penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah banyak membimbing, mengarahkan dan menyumbangkan pemikiran sehingga selesainya skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Imam Suprayogo, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Drs Sutiman Bambang Sumitro, SU, D.Sc, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Abdussakir, M.Pd, selaku Ketua Jurusan Matematika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, dan Achmad Nashichuddin, M.A, selaku dosen pembimbing skripsi yang senantiasa memberikan bimbingan dan pengarahan.
5. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
6. Bapak Juni dan Ibu Tami serta seluruh keluarga yang senantiasa memberikan dukungan dan doa kepada penulis.

7. M. Khoiri yang senantiasa memberikan semangat dan doa kepada penulis.
8. Teman-teman Jurusan Matematika, terutama angkatan 2009 beserta semua pihak yang telah membantu penyelesaian skripsi ini.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya

Malang, Januari 2013

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL
HALAMAN PENGAJUAN
HALAMAN PERSETUJUAN
HALAMAN PENGESAHAN
HALAMAN MOTTO
HALAMAN PERSEMBAHAN
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN
KATA PENGANTAR....................viii
DAFTAR ISI....................x
DAFTAR GAMBAR....................xii
DAFTAR LAMPIRAN....................xiii
ABSTRAK....................xiv
ABSTRACT....................xv
الخلصة....................xvi

BAB I PENDAHULUAN
1.1 Latar Belakang....................1
1.2 Rumusan Masalah....................7
1.3 Tujuan Penelitian....................7
1.4 Batasan Masalah....................7
1.5 Manfaat Penelitian....................8
1.6 Metode Penelitian....................9
1.7 Sistematika Penulisan....................9

BAB II KAJIAN PUSTAKA
2.1 Persamaan Diferensial....................11
2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier....................12
2.3 Sistem Persamaan Diferensial....................13
2.4 Sistem Autonomous....................14
2.5 Titik Kesetimbangan Sistem Autonomous....................15
2.6 Linierisasi....................16
2.7 Nilai Eigen dan Persamaan Karakteristik....................17
2.8 Jenis-jenis Kestabilan Sistem Autonomous....................19
2.9 Persamaan Diferensial dengan Waktu Tunda....................19
2.10 Fungsi Hill....................23
2.11 Pemodelan Matematika....................24
2.12 Proses Produksi Sel Darah (*Hematopoiesis*) pada Manusia....................27
2.13 Darah dalam Al-Qur'an....................30

BAB III PEMBAHASAN
3.1 Deskripsi Model Matematika....................36
3.2 Titik Kesetimbangan....................42
3.3 Linierisasi....................46

3.4 Persamaan Karakteristik 48
3.5 Analisis Kestabilan Titik Tetap Trivial...50
3.6 Analisis Kestabilan Titik Tetap Nontrivial..55
3.7 Simulasi Solusi Numerik 59
3.8 Analisis Model Matematika Hematopoiesis dalam Pandangan Islam ..63

BAB IV PENUTUP
4.1 Kesimpulan 65
4.2 Saran 66

DAFTAR PUSTAKA..67

LAMPIRAN..69

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Grafik Model Logistik 21
Gambar 2.2 Grafik Model Logistik dengan Perlambatan Jenis I 21
Gambar 2.3 Grafik Model Logistik dengan Perlambatan Jenis II 22
Gambar 2.4 Grafik Model Logistik dengan Perlambatan Jenis III 23
Gambar 2.5 Diagram Alir Tahapan Membangun Model 25
Gambar 2.6 Diagram Proses Terjadinya Hematopoiesis 30
Gambar 3.1 Diagram Populasi Sel Tunas Hemaopoietik 37
Gambar 3.2 Grafik Model Populasi Sel Tunas Hematopoietik dengan Perlambatan $\tau = 1$ 59
Gambar 3.3 Grafik Model Populasi Sel Tunas Hematopoietik dengan Perlambatan $\tau = 3.5$ 60
Gambar 3.4 Grafik Model Populasi Sel Tunas Hematopoietik dengan Perlambatan $\tau = 4.52$ 60
Gambar 3.5 Grafik Model Populasi Sel Tunas Hematopoietik dengan Perlambatan $\tau = 5.5$ 61

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Program Matlab Model Matematika pada Proses Produksi Sel Darah (*Hematopoiesis*) 70

Lampiran 2 Program Matlab Model Logistik dengan Perlambatan dan Tanpa Perlambatan 71

Lampiran 3 Solusi Numerik Model Proses Produksi Sel Darah dengan Perlambatan $\tau = 1$ 72

Lampiran 4 Solusi Numerik Model Proses Produksi Sel Darah dengan Perlambatan $\tau = 3.5$ 74

Lampiran 5 Solusi Numerik Model Proses Produksi Sel Darah dengan Perlambatan $\tau = 4.52$ 76

Lampiran 6 Solusi Numerik Model Proses Produksi Sel Darah dengan Perlambatan $\tau = 5.5$ 78

ABSTRAK

Ambarsari, Anita. 2013. **Analisis Model Matematika pada Proses Produksi Sel Darah (*Hematopoiesis*).** Skripsi. Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) Achmad Nashichuddin, M.A.

Kata Kunci: Pemodelan matematika, waktu tunda, hematopoiesis

Pemodelan matematika adalah suatu usaha untuk menguraikan beberapa bagian yang berhubungan dengan dunia nyata ke dalam bentuk persamaan matematika. Salah satu permasalahan yang dapat dimodelkan adalah pada proses produksi sel darah yang terjadi di dalam sum-sum tulang. Proses produksi sel darah (*hematopoiesis*) diformulasikan dalam bentuk sistem persamaan differensial yang terdiri dari dua persamaan diferensial biasa nonlinier dengan waktu tunda. Waktu tunda menunjukkan durasi yang diperlukan sel tunas dalam suatu fase.

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari secara mendalam asal mula pembentukan model matematika pada proses produksi sel darah, mengetahui titik tetap, analisis kestabilan sistem di sekitar titik tetapnya serta grafik solusi numerik. Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan, dan dalam mengkonstruksi model digunakan konstruksi model kompartemen.

Hasil penelitian adalah deskripsi model matematika untuk populasi total sel tunas dan sel nonproliferasi yang memiliki bentuk

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma S(t) + (\gamma - \delta)N(t) + e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\delta N(t) - \beta(S(t))N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)$$

Dimana δ dan γ adalah berbeda yang masing-masing merupakan laju kematian sel proliferasi dan nonproliferasi. Terdapat kondisi perlu untuk memperoleh kestabilan asimtotik global dan kestabilan asimtotik lokal dari sistem persamaan pada proses produksi sel darah. Grafik hasil dari penyelesaian secara numerik sistem persamaan produksi sel darah yang diperoleh dengan bantuan matlab menunjukkan bahwa osilasi terjadi untuk nilai $3 \le \tau < 5.5$. Sistem persamaan proses produksi sel darah akan kembali menuju titik kestabilannya ketika $\tau \ge 5.5$. Osilasi dalam hal ini berarti bahwa proses produksi sel darah yang terjadi didalam sum-sum tulang tidak stabil sehingga akan berakibat pada sirkulasi jumlah sel darah di dalam tubuh manusia juga tidak stabil.

ABSTRACT

Ambarsari, Anita. 2013. **Mathematical Analysis for Blood Cell Production (Hematopoiesis) Model.** Theses. Mathematics Programme Faculty of Science and Technology The State of Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang.
Promotor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si.
(II) Achmad Nashichuddin, M. A.

Mathematical modeling is a way to explain the reality to the mathematic equations. One thing which can be construct to the mathematical models is about blood cells production located in bone marrow. Blood cells production model has formulated in a system of differential equation consist of two nonlinear ordinary differential equation with time delay. Time delay describe the cells cycle duration.

This research purpose is to study deeply about the formation of mathematical model of blood cells production, find the steady state, analyze the stability and graphic of the model. This research is a literature study and using compartment model to construct the model for blood cells production.

The result of this research is description about the model of total hematopoietic stem cells and non proliferating stem cells population which has form

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma S(t) + (\gamma - \delta)N(t) + e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\delta N(t) - \beta(S(t))N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)$$

Where δ and γ is different and its describe death rate for proliferating and non proliferating cells respectively. There are a necessary condition to obtain a globally asymptotic stable and locally asymptotic stable for blood cells production model. Graphic of the numerical solution of the model show the system of hematopoietic model will oscillate at $3 \le \tau < 5.5$, but it will be stable again at $\tau \ge 5.5$. Oscillation in this case mean that blood cells production in bone marrow is unstable so the circulating blood cells count in human body is unstable.

Key Word: Mathematical modeling, time delay, hematopoiesis

الخلصة

امبرساري، أنيتا. 2013 . **تحليل النماذج الرياضية في إنتاج خلايا الدم (تكون الدم)** . الأطروحة . قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا لجامعة الإسلامية الحكمية مولانا مالك ابراهيم مالانج . المشرف: (I)عثمان Pagalay، الدكاترة. ماجستير (II) أحمد نسحدن،المجستير.

كلمات البحث: النمذجة الرياضية، والتأخير الوقت، تكون الدم

النمذجة الرياضية هي محاولة لتوضيح بعض الأجزاء التي تتصل العالم الحقيقي في شكل معادلات رياضية. واحدة من المشاكل التي يمكن أن تكون على غرار هو عملية إنتاج خلايا الدم الذي يحدث في نخاع العظام. وضعت عملية إنتاج خلايا الدم (تكون الدم) في شكل أنظمة المعادلات التفاضلية التي تتألف من اثنين من المعادلات التفاضلية العادية غير الخطية مع تأخير الوقت.

يهدف هذا البحث إلى دراسة متعمقة لأصول النمذجة الرياضية في عملية إنتاج خلايا الدم، ومعرفة نقطة ثابتة، وتحليل لاستقرار النظام حول نقطة ثابتة والحل العددي الرسم البياني. تستخدم هذه الدراسة الأدبيات البحثية، وفي بناء النماذج المستخدمة نموذج مقصورة البناء. النتائج هي أوصاف النماذج الرياضية لمجموع السكان من الخلايا الجذعية وحظر الانتشار النووي الخلية لديه شكل:

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma S(t) + (\gamma - \delta)N(t) + e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\delta N(t) - \beta(S(t))N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)$$

حيث δ هو γ مختلف، هو كل من معدل الوفيات تكاثر الخلايا وحظر الانتشار النووي. تحليل أداء الاستقرار لشرح عند عملية إنتاج خلايا الدم مستقرة. هناك شروط ضرورية للحصول على الاستقرار العالمي والاستقرار مقارب مقارب المحلية للنظام من المعادلات في عملية إنتاج خلايا الدم. الرسم البياني لنتائج نظام تسوية المعادلات عدديا أظهرت إنتاج خلايا الدم التي تم الحصول عليها بمساعدة MATLAB أن التذبذبات تحدث عن القيمة $3 \le \tau < 5.5$. ونظام المعادلات خلية الدم عملية الإنتاج يعود إلى نقطة الاستقرار متى. التذبذب $\tau \ge 5.5$. في هذه الحالة يعني أن عملية إنتاج خلايا الدم الذي يحدث في نخاع العظم غير مستقر لذلك سوف يؤدي إلى عدد من خلايا الدم في جسم الإنسان أيضا غير مستقرة.

BAB I
PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Semakin berkembangnya ilmu pengetahuan dan teknologi, yang ditandai dengan munculnya disiplin ilmu yang semakin kompleks dan penemuan-penemuan baru dalam berbagai disiplin ilmu pengetahuan, maka matematika sebagai wadah ilmu pengetahuan secara historis persamaan diferensial muncul dari keinginan manusia tentang kejadian alam. Pemecahan masalah dalam dunia nyata dengan matematika dilakukan dengan mengubah masalah tersebut menjadi bahasa matematika. Proses seperti ini disebut pemodelan secara matematika atau pemodelan matematika (Baiduri, 2002:1)

Model matematika adalah suatu usaha untuk menguraikan beberapa bagian yang berhubungan dengan dunia nyata ke dalam bentuk persamaan matematika yang merupakan pendekatan terhadap suatu fenomena fisik. Persamaan yang paling banyak digunakan untuk menggambarkan fenomena fisik adalah persamaan diferensial. Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat satu atau lebih turunan dari suatu fungsi yang tidak diketahui (Finizio dan Ladas, 1982:1). Dalam perkembangan sains dan ilmu rekayasa, model matematika telah banyak digunakan dalam ilmu kedokteran, biologi, fisika, dan ilmu-ilmu sosial.

Darah adalah cairan yang terdapat pada semua makhluk hidup (kecuali tumbuhan) tingkat tinggi yang berfungsi mengirimkan zat-zat oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan-bahan kimia hasil metabolisme dan juga sebagai pertahanan tubuh terhadap virus atau bakteri. Darah merupakan salah satu unsur terpenting pada proses pembentukan manusia, dimana setelah sel sperma dan sel telur bertemu keduanya bersatu dalam rahim dan kemudian berkembang dan berdiferensiasi membentuk jaringan dan organ-organ penting lainnya. Hal tersebut dijelaskan juga dalam Al-Qur’an bahwa manusia berasal dari segumpal darah yang kemudian berkembang menjadi organ lain. Sebagaimana firman Allah

وَلَقَدْ خَلَقْنَا ٱلْإِنسَـٰنَ مِن سُلَـٰلَةٍ مِّن طِينٍ ﴿١٢﴾ ثُمَّ جَعَلْنَـٰهُ نُطْفَةً فِى قَرَارٍ مَّكِينٍ ﴿١٣﴾
ثُمَّ خَلَقْنَا ٱلنُّطْفَةَ عَلَقَةً فَخَلَقْنَا ٱلْعَلَقَةَ مُضْغَةً فَخَلَقْنَا ٱلْمُضْغَةَ عِظَـٰمًا فَكَسَوْنَا
ٱلْعِظَـٰمَ لَحْمًا ثُمَّ أَنشَأْنَـٰهُ خَلْقًا ءَاخَرَ ۚ فَتَبَارَكَ ٱللَّهُ أَحْسَنُ ٱلْخَـٰلِقِينَ ﴿١٤﴾

Artinya: *“ Dan sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dari suatu sari pati (berasal) dari tanah. Kemudian Kami jadikan saripati itu air mani (yang disimpan) dalam tempat yang kokoh (rahim). Kemudian air mani itu Kami jadikan segumpal darah, lalu segumpal darah itu Kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu Kami jadikan tulang-belulang, lalu tulang belulang itu Kami bungkus dengan daging. Kemudian Kami jadikan dia makhluk yang (berbentuk) lain. Maka Maha Sucilah Allah, Pencipta Yang Paling Baik “.*

Pada hakekatnya manusia lahir dari saripati tanah, kemudian saripati tanah tersebut mengalami perkembangan kejadian hingga menjadi air mani. Kemudian air mani itu diubah sifatnya oleh Allah menjadi darah yang beku. Kemudian dari darah yang beku dijadikan segumpal daging dan dari daging itu bagian-bagiannya diuraikan. Kemudian semua itu dijadikan-Nya makhluk lain yang berbeda sekali dengan kejadian yang pertama karena Allah telah meniupkan ruh padanya (Al-Maraghi, 1993:12-17).

Ayat lain yang menerangkan bahwa manusia berasal dari darah adalah firman Allah Q.S Al-Qiyamah:37-38

أَلَمۡ يَكُ نُطۡفَةٗ مِّن مَّنِيّٖ يُمۡنَىٰ ٣٧ ثُمَّ كَانَ عَلَقَةٗ فَخَلَقَ فَسَوَّىٰ ٣٨

Artinya: *“Bukankah dia dahulu setetes mani yang ditumpahkan (ke dalam rahim). Kemudian mani itu menjadi segumpal darah, lalu Allah menciptakannya dan menyempurnakannya”.*

Kata *‘alaqah* dalam kedua ayat di atas secara umum diartikan sebagai segumpal darah. Di dalam tafsir Al-Aisar kata *‘alaqah* diartikan sebagai segumpal darah yaitu gumpalan darah membeku yang menempel pada jari tangan apabila seseorang mencoba mengangkatnya dengan jarinya (Al-Jazairi, 2008:35).

Selain kata *‘alaqah* terdapat kata lain dalam Al-Qur’an yang berarti darah yaitu kata *ad-dam*. Sebagaimana Firman Allah surat Al-An’am:145

قُل لَّآ أَجِدُ فِي مَآ أُوحِيَ إِلَيَّ مُحَرَّمًا عَلَىٰ طَاعِمٖ يَطۡعَمُهُۥٓ إِلَّآ أَن يَكُونَ مَيۡتَةً أَوۡ دَمٗا مَّسۡفُوحًا أَوۡ لَحۡمَ خِنزِيرٖ فَإِنَّهُۥ رِجۡسٌ أَوۡ فِسۡقًا أُهِلَّ لِغَيۡرِ ٱللَّهِ بِهِۦۚ فَمَنِ ٱضۡطُرَّ غَيۡرَ بَاغٖ وَلَا عَادٖ فَإِنَّ رَبَّكَ غَفُورٞ رَّحِيمٞ ١٤٥

Artinya: *“Katakanlah: "Tiadalah aku peroleh dalam wahyu yang diwahyukan kepadaku, sesuatu yang diharamkan bagi orang yang hendak memakannya, kecuali kalau makanan itu bangkai, atau darah yang mengalir atau daging babi, karena sesungguhnya semua itu kotor atau binatang yang disembelih atas nama selain Allah. Barangsiapa yang dalam keadaan terpaksa, sedang dia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, maka sesungguhnya Tuhanmu Maha Pengampun lagi Maha Penyayang."*

Ayat tersebut menjelaskan tentang pengharaman untuk memakan bangkai darah yang mengalir atau daging babi karena semua itu adalah kotor. Serta diharamkan untuk memakan hewan yang disembelih atas nama selain Allah (Syarjaya, 2008:240).

Jika ditelaah lebih jauh, maka sesungguhnya perubahan dari air mani menjadi segumpal darah atau adanya darah yang mengalir di dalam tubuh manusia maupun hewan bukanlah merupakan suatu kejadian yang spontan tetapi merupakan suatu proses yang melalui tahap-tahap atau siklus-siklus tertentu. Proses terbentuknya sel-sel darah secara biologi disebut *hematopoiesis*. Proses ini terjadi di dalam sum-sum tulang pada individu yang sudah lahir dan dihasilkan di mesoderm, hati, limpa dan timus pada janin. *Hematopoiesis* adalah proses pembentukan dan perkembangan berbagai tipe sel darah dan elemen-elemen yang terbentuk lainnya (Stedman, 2001:515). *Hematopoiesis* mulai terjadi di dalam sum-sum tulang dengan sel induk *pluripotensial* (banyak kemungkinan). Sel induk adalah sumber semua sel darah. Sel-sel ini secara kontinu memperbarui dirinya dan berdiferensiasi sepanjang hidup untuk menghasilkan sel darah merah, sel darah putih dan keping darah (Corwin, 2009:398-399).

Alam semesta memuat bentuk-bentuk matematika dan konsep matematika, meskipun alam semesta tercipta sebelum matematika itu ada. Alam semesta beserta isinya diciptakan Allah dengan ukuran-ukuran yang cermat dan teliti dengan rumus-rumus serta persamaan yang seimbang dan rapi. Dalam firman Allah Q.S Al-Furqon ayat 2 dijelaskan

ٱلَّذِى لَهُۥ مُلْكُ ٱلسَّمَـٰوَٰتِ وَٱلْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُن لَّهُۥ شَرِيكٌ فِى ٱلْمُلْكِ وَخَلَقَ كُلَّ شَىْءٍ فَقَدَّرَهُۥ تَقْدِيرًا ﴿٢﴾

Artinya: “*yang kepunyaanNya-lah kerajaan langit dan bumi, dan Dia tidak mempunyai anak, dan tidak ada sekutu bagiNya dalam kekuasaan(Nya), dan dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya*”

Dijelaskan bahwasanya semua yang ada di alam ini ada ukurannya, ada hitungan-hitungannya, ada rumusnya atau ada persamaannya (Abdussakir, 2007:80). Begitu juga pada proses pembentukan sel darah yang melibatkan sel-sel proliferasi dan sel-sel nonproliferasi juga dapat dimodelkan dalam bentuk model matematika.

Model populasi sel telah diteliti secara intensif sejak tahun 1960 dan sampai sekarang masih menarik perhatian banyak peneliti. Model matematika untuk dinamika sel tunas hematopoietik telah diperkenalkan pada akhir akhir tahun 1970 oleh Mackey dengan judul *"Unified Hypothesis of the Origin of Aplastic Anemia and Periodic Hematopoiesis"*. Model tersebut terdiri dari dua persamaan diferensial dengan waktu perlambatan dimana waktu perlambatan itu mendeskripsikan lama waktu (durasi) suatu siklus sel. Pada model tersebut, sel tunas hematopoietik dibagi menjadi dua kelompok yaitu sel proliferasi (berkembangbiak) dan non proliferasi (tidak berkembangbiak) dan menggunakan laju perubahan sel nonproliferasi memasuki fase proliferasi dengan laju nonlinier yang hanya bergantung pada populasi sel nonproliferasi. Hasil dari analisis sistem persamaan diferensial dengan waktu tunda oleh Mackey tersebut berisi tentang dinamika populasi sel tunas hematopoietik. Pokok-pokok pada analisis kestabilannya adalah adanya solusi periodik, meliputi Hopf bifurkasi, mendeskripsikan beberapa penyakit yang mempengaruhi sel darah, dan karakterisasi dengan osilasi periodik (Crauste, 2006:325).

Model matematika pada populasi sel tunas hematopoietik telah diperbarui oleh Fabien Crauste (2006) dengan judul *"Global Asymptotic Stability and Hopf Bifurcation for a Blood Cell Production Model"*. Dalam penelitiannya, Crauste menggunakan laju perubahan sel nonproliferasi memasuki fase proliferasi dengan laju nonlinier yang bergantung pada populasi total sel tunas. Hal ini berdasarkan pada fakta bahwa faktor yang mempengaruhi sel memasuki fase proliferasi adalah hasil dari aksi seluruh populasi sel. Penelitian ini menghasilkan sistem persamaan diferensial nonlinier dengan waktu perlambatan untuk populasi total sel tunas dan sel nonproliferasi. Selama masa hidupnya, baik sel proliferasi maupun sel nonproliferasi akan mengalami kematian secara alami ketika dirinya dirasa sudah tidak dapat memperbarui dan memperbaiki diri lagi yang disebut apoptosis. Dalam penelitiannya Crauste menggunakan laju kematian yang sama antara sel proliferasi dan nonproliferasi. Hasil analisisnya adalah meliputi pencarian titik tetap sistem, linierisasi sistem, kestabilan, serta simulasi numerik dari sistem persamaan diferensial pada proses hematopoiesis. Pada penelitian yang dilakukan oleh Crauste tersebut belum terdapat analisis ketika digunakan laju kematian yang berbeda antara sel proliferasi dan sel nonproliferasi. Pada kenyataannya laju kematian kedua sel tersebut tidak selalu sama pada setiap orang sehingga diperlukan analisis lanjutan mengenai model pada proses produksi sel darah apabila digunakan laju kematian yang berbeda antara sel proliferasi dan sel nonproliferasi.

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan tersebut, penulis berkeinginan untuk mengkaji dan menganalisis model matematika pada proses pembentukan sel darah dengan laju kematian yang berbeda antara sel proliferasi dan sel nonproliferasi dan menyajikannya dalam judul *"Analisis Model Matematika pada Proses Produksi Sel Darah (Hematopoiesis)"*.

1.2 Rumusan Masalah

Rumusan masalah dalam skripsi ini adalah:

1. Bagaimana deskripsi dari model matematika pada proses produksi sel darah *(hematopoiesis)*?
2. Bagaimana analisis kestabilan dan simulasi numerik model matematika pada proses produksi sel darah dengan laju kematian yang berbeda antara sel proliferasi dan nonproliferasi?

1.3 Tujuan Penelitian

Dari rumusan masalah, maka tujuan penulisan skripsi ini adalah:

1. Mendeskripsikan model matematika pada proses produksi sel darah.
2. Menganalisis kestabilan dan simulasi numerik model matematika pada proses produksi sel darah dengan laju kematian yang berbeda antara sel proliferasi dan nonproliferasi.

1.4 Batasan Masalah

Untuk lebih jelas dan terarah pada sasaran yang diharapkan dalam pembahasan skripsi ini, maka diperlukan adanya pembatasan masalah yang akan dibahas. Dalam penelitian ini, pembahasan masalah akan dibatasi mengenai:

1. Model yang digunakan adalah berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang dirumuskan oleh Fabien Crauste (2006) yang berjudul *Global Asymptotic Stability and Hopf Bifurcation for a Blood Cell Production*

Model. Dalam penelitian ini, peneliti menggunakan laju kematian sel nonproliferasi yang berbeda dengan sel proliferasi.

2. Analisis model diarahkan pada deskripsi model, analisis kestabilan di sekitar titik tetapnya, dan solusi model secara numerik.
3. Parameter yang digunakan untuk simulasi numerik pada skripsi ini adalah

   $\delta = 0.05,\ \gamma = 0.1,\ \beta_0 = 1.77,\ n = 12,\ \theta = 1$ (Adimy, dkk. 2005)

   Parameter-parameter tersebut mendeskripsikan bahwa sel tunas proliferasi berkurang sebesar 10% perhari karena adanya kematian secara alami atau disebut apoptosis sedangkan sel tunas nonproliferasi berkurang sebesar 5% perhari. Laju maksimal sel memasuki fase proliferasi adalah sebesar 1.77 dan sensitivitas laju reintroduksi sebesar 12.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil analisis model matematika pada proses produksi sel darah pada penelitian ini diharapkan dapat menjadi sumbangan bagi bidang biologi dan kedokteran khususnya pada masalah pembentukan sel darah pada manusia. Analisis titik tetap, kestabilan dan simulasi dapat digunakan sebagai alat untuk analisis kestabilan jumlah sel darah pada manusia. Selain itu penelitian ini diharapkan dapat mengembangkan khasanah keilmuan khususnya bidang persamaan diferensial dan pemodelan matematika.

1.6 Metode Penelitian

Dalam penelitian ini, metode yang digunakan adalah studi literatur, yaitu dengan menelaah dan mempelajari buku, jurnal dan referensi lain yang mendukung penelitian.

Secara rinci langkah-langkah pada penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Mengidentifikasi variabel-variabel pada proses pembentukan sel darah
2. Menganalisis asumsi-asumsi sesuai dengan permasalahan yang diteliti
3. Mendeskripsikan model matematika pada proses produksi sel darah
4. Mencari titik tetap *(steady state)*
5. Melinierisasi sistem persamaan nonlinier pada proses produksi sel darah
6. Menganalisis kestabilan di sekitar titik tetap
7. Mencari solusi numerik dari sistem persamaan pada proses produksi sel darah
8. Menginterpretasi hasil grafik solusi numerik
9. Membuat kesimpulan

1.7 Sistematika Penulisan

Penulisan skripsi ini menggunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab, dan masing-masing bab dibagi dalam subbab dengan sistematika penulisan sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Pada bagian pendahuluan berisi tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Bab ini berisi teori-teori yang menjadi landasan masalah yang dibahas. Teori-teori tersebut meliputi persamaan diferensial, persamaan diferensial biasa linier dan nonlinier, sistem persamaan diferensial biasa linier dan nonlinier, persamaan diferensial dengan waktu tunda, sistem autonomous, nilai eigen dan persamaan karakteristik, jenis-jenis kestabilan dari sistem autonomous, proses pembentukan darah (*hematopoiesis*) pada manusia, dan darah dalam Al-Qur'an.

Bab III Pembahasan

Pada bab ini dibahas mengenai identifikasi model matematika pada proses produksi sel darah. Linierisasi dari model matematika nonlinier pada proses produksi sel darah. Analisis model matematika yaitu titik tetap dan analisis kesetimbangan di sekitar titik tetap dan interpretasi grafik yang diperoleh.

Bab IV Penutup

Bab ini memaparkan kesimpulan dari pembahasan hasil penelitian yang telah dibahas dan saran-saran bagi pembaca untuk penelitian selanjutnya.

BAB II
KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat satu atau lebih turunan dari suatu fungsi yang tidak diketahui (Finizio dan Ladas, 1982:1). Berdasarkan bentuk diferensial yang dikandungnya, persamaan diferensial dibagi menjadi dua macam, yaitu:

1. Persamaan diferensial biasa.

   Persamaan diferensial biasa adalah persamaan yang memuat turunan biasa dari satu atau lebih variabel tak bebas terhadap satu variabel bebas, contohnya

   $$\frac{dy}{dx} + x\frac{d^2y}{dx^2} = 0$$
   $$\frac{d^2y}{dx^2} - 5y = \cos x$$

   Pada persamaan tersebut x merupakan variabel bebas dan y variabel terikat (Ross, 1984:4-5).

2. Persamaan diferensial parsial

   adalah persamaan-persamaan yang mengandung satu atau lebih turunan-turunan parsial. Persamaan tersebut haruslah melibatkan paling sedikit dua variabel bebas (Ayres dan Ault, 1995:231).

   Contoh

   $$\frac{\partial u}{\partial x} + 2\frac{\partial u}{\partial t} = u$$
   $$\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} - \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} = 0$$

Pada persamaan tersebut variabel terikatnya adalah u dan variabel bebasnya adalah $x, t, y,$ dan z

Orde (tingkat) suatu persamaan diferensial yaitu turunan tertinggi yang terdapat pada persamaan diferensial tersebut.

Secara umum persamaan diferensial biasa orde-n dinyatakan dalam

$$F(x, y, y', y'', ..., y^n) = 0 \tag{2.1}$$

Dimana F merupakan fungsi dengan variabel bebas x dan variabel terikat y. (Baiduri, 2002:4)

1.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier

Persamaan (2.1) dikatakan linier jika F adalah linier dalam variabel-variabel $y, y', y'', ..., y^n$. Jadi secara umum persamaan diferensial biasa linier diberikan dengan (Waluya, 2006:6)

$$a_n(x)y^n + a_{n-1}(x)y^{(n-1)} + ... + a_1(x)y' + a_0(x)y = f(x) \tag{2.2}$$

Dari persamaan (2.2) persamaan diferensial orde-*n* dikatakan linier jika mempunyai ciri-ciri sebagai berikut:

1) Variabel terikat y dan derivatifnya berderajat satu
2) Tidak ada perkalian antara y dan derivatifnya serta antara derivatif.
3) variabel terikat y bukan merupakan fungsi transenden (Baiduri, 2002:4)

Dimisalkan bahwa koefisien-koefisien $a_n(x), a_{n-1}(x), ..., a_0(x)$ dan fungsi $f(x)$ merupakan fungsi-fungsi yang kontinu pada suatu selang I. Jika fungsi $f(x)$ sama dengan nol, maka persamaan (2.2) disebut persamaan homogen. Jika

$f(x)$ tidak sama dengan nol maka persamaan (2.2) disebut nonhomogen atau tak homogen. Bila semua koefisien $a_n(x), a_{n-1}(x), \ldots, a_0(x)$ adalah suatu konstanta, maka persamaan (2.2) disebut persamaan linier koefisien konstanta, jika semua variabelnya berupa fungsi maka disebut persamaan linier koefisien variabel (Finizio dan Ladas, 1982: 65)

Persamaan diferensial nonlinier adalah persamaan diferensial yang bukan persamaan diferensial linier.

Persamaan (2.2) dikatakan nonlinier jika salah satu dari sifat berikut dipenuhi oleh $f(x)$:

1. F tidak berbentuk polinom dalam $y, y', y'', \ldots, y^n$
2. F tidak berbentuk polinom berpangkat lebih dari 2 dalam $y, y', y'', \ldots, y^n$

Contoh

1. $\sin xy \dfrac{dy}{dx} + \cos\left(\dfrac{d^2y}{dx^2}\right) = 0$ nonlinier karena F bukan polinomial
2. $y^2 y' + xy'' = 0$

(Pamuntjak, dkk, 1990:1-15)

2.3 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial adalah suatu sistem yang memuat n buah persamaan diferensial dengan n buah fungsi yang tidak diketahui, dimana n merupakan bilangan bulat positif yang lebih besar sama dengan 2. Bentuk umum dari suatu sistem persamaan diferensial linier orde satu dengan n fungsi yang tidak diketahui adalah:

$$\begin{cases} \dot{x}_1 = a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \ldots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t) \\ \dot{x}_2 = a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \ldots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t) \\ \quad\quad\quad\quad\quad . \\ \quad\quad\quad\quad\quad . \\ \quad\quad\quad\quad\quad . \\ \dot{x}_n = a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \ldots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t) \end{cases} \tag{2.3}$$

Bentuk persamaan (2.3) dapat ditulis secara singkat menjadi (Finizio dan Ladas, 1982:147-148)

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^{n} a_{ij}(t)x_j + f_i(t) \qquad (2.4)$$
$$i = 1, 2, \ldots, n$$

Suatu sistem persamaan diferensial dikatakan linier apabila sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan linier yang saling terkait. Sedangkan koefisiennya bisa berupa konstanta ataupun fungsi. Sedangkan sistem persamaan diferensial dikatakan nonlinier apabila sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan nonlinier yang saling terkait (Boyce dan DilPrima, 1999:263).

Persamaan diferensial nonlinier dan sistem persamaan diferensial nonlinier banyak digunakan dalam penerapan. Tetapi hanya beberapa tipe persamaan diferensial nonlinier yang dapat diselesaikan secara eksplisit. Akan tetapi terdapat teknik yang paling efektif untuk mempelajari persamaan diferensial nonlinier yaitu dengan cara linierisasi yaitu proses mengaproksimasi persamaan diferensial nonlinier dengan persamaan diferensial linier (Finizio dan Ladas, 1982:286).

2.4 Sistem Autonomous

Misal diberikan sistem persamaan diferensial

$$\frac{dx}{dt} = P(x, y)$$
$$\frac{dy}{dt} = Q(x, y) \tag{2.5}$$

Dengan P dan Q merupakan fungsi kontinu dari x dan y serta derivatif parsial pertamanya juga kontinu. Persamaan (2.5) dengan P dan Q tidak bergantung secara eksplisit pada t disebut sistem autonomous. Sebaliknya jika P dan Q bergantung secara eksplisit terhadap t maka disebut sistem nonautonomous (Hariyanto, dkk, 1992:194).

2.5 Titik Kesetimbangan Sistem Autonomous

Suatu sistem autonomous memiliki bentuk

$$x' = F(x, y)$$
$$y' = G(x, y) \tag{2.6}$$

Titik kritis sistem (2.6) adalah $p^* = (x^*, y^*)$, sedemikian sehingga

$$f(x^*, y^*) = 0, g(x^*, y^*) = 0 \tag{2.7}$$

Suatu titik kesetimbangan p^* pada ruang fase dari suatu persamaan diferensial biasa autonomous adalah sebuah titik dimana semua derivatif dari variabel adalah nol. Titik kesetimbangan juga disebut sebagai titik stasioner (tetap) atau suatu posisi yang mantap (*steady state*). Maka $p^* = (x^*, y^*)$ adalah titik kesetimbangan, dan $x = x^*, y = y^*$ (untuk sebarang t) adalah suatu solusi konstan (Robinson, 2004:99).

2.6 Linierisasi

Linierisasi adalah proses pendekatan persamaan diferensial nonlinier dengan persamaan diferensial linier untuk membantu memahami persamaan diferensial nonlinier. Suatu sistem autonomous (2.6) dimana f dan g adalah nonlinier, selanjutnya akan dicari pendekatan sistem linier disekitar (x^*, y^*) dengan melakukan ekspansi menurut deret Taylor di sekitar (x^*, y^*) dan menghilangkan suku nonliniernya sebagai berikut:

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

Bila dilakukan substitusi $(x - x^*) = u$ dan $(y - y^*) = v$ maka $\frac{dx}{dt} = \frac{du}{dt}$ dan $\frac{dy}{dt} = \frac{dv}{dt}$, pada keadaan setimbang $f(x^*, y^*) = 0$, $g(x^*, y^*) = 0$ sehingga diperoleh persamaan linier sebagai berikut

$$\begin{aligned}\frac{du}{dt} &= \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)u + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)v \\ \frac{dv}{dt} &= \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)u + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)v\end{aligned} \qquad (2.9)$$

Sistem (2.9) tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks

$$\frac{d}{dt}\begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = A_0 \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} \text{ dimana } A_0 = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix} \qquad (2.10)$$

Dimana A_0 pada $x = x^*, y = y^*$. Matriks tersebut disebut matriks Jacobian (Boyce dan DilPrima, 1999:117-119)

2.7 Nilai Eigen dan Persamaan Karakteristik

Jika A adalah sebuah matriks n x n maka sebuah vektor tak nol v pada R^n disebut vektor eigen *(eigen vector)* dari A jika Av adalah sebuah kelipatan skalar dari v, atau dapat ditulis

$$Av = \lambda v \tag{2.11}$$

Untuk sebarang skalar λ. Maka skalar λ disebut nilai eigen *(eigen value)* dari A dan v disebut sebagai vektor eigen dari A yang terkait dengan λ (Anton dan Rorres, 2004:384).

Andaikan bahwa λ adalah nilai eigen dari matriks A, dan v adalah vektor eigen yang terkait dengan nilai eigen λ, maka $Av = v = Iv$ dimana I adalah matriks identitas n x n, sedemikian sehingga $(A-I)v = 0$ karena $v \in R^n$ tidak nol, maka:

$$\det(A - \lambda I) = 0 \tag{2.12}$$

Atau dengan kata lain

$$A = \begin{pmatrix} a_{11}-\lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22}-\lambda & \ddots & a_{2n} \\ \vdots & & & \\ a_{n1} & a_{n2} & & a_{nn}-\lambda \end{pmatrix} \tag{2.13}$$

Persamaan (2.13) adalah persamaan polinomial. Untuk menyelesaikan persamaan tersebut, diberikan nilai eigen dari matriks A. Atau, untuk sebarang nilai eigen λ dari matriks A, himpunan $\{v \in \mathbb{R}^n : (A-I) = 0\}$ adalah ruang nul dari matriks $(A - \lambda I)$ (Chen, 2008:3)

Persamaan (2.12) disebut persamaan karakteristik *(characteristic equation)* matriks A. Apabila diperluas lagi, determinan $(A-\lambda I)$ adalah sebuah polynomial p dalam variabel λ yang disebut sebagai polinomial karakteristik.

Jika A adalah sebuah matriks n x n, maka polinomial karakteristik A memiliki derajat n dan koefisien variabel λ^n adalah 1. Secara umum, polinomial karakteristik $p(v)$ dari sebuah matriks n x n memiliki bentuk

$$p(v) = \det(A-I) = \lambda^{n} + c_1\lambda^{n-1} + \ldots + c_n \tag{2.14}$$

Berdasarkan teorema dasar Aljabar, bahwa persamaan karakteristik

$$\lambda^n + C_1\lambda^{n-1} + \ldots + C_n = 0 \tag{2.15}$$

memiliki sebanyak-banyaknya n solusi yang berbeda, sehingga sebuah matriks n x n memiliki sebnyak-banyaknya n nilai eigen yang berbeda (Anton dan Rorres, 2004:385).

Untuk setiap pasangan nilai eigen dan vektor eigen $(\lambda_i, \lambda v^i)$ maka ada suatu vektor solusi yang bersesuaian $v^i e^{\lambda_i t}$ untuk matriks A. Jika nilai eigennya adalah $\lambda_1, \lambda_2, \ldots, \lambda_n$ dan semuanya berbeda, maka akan ada n solusi yaitu:

$$v^1 e^{\lambda_1 t}, \ldots, v^n e^{\lambda_n t} \tag{2.16}$$

Pada kasus ini, solusi umum dari matriks A adalah kombinasi linier dari

$$x = C_1 v^1 e^{\lambda_1 t} + C_2 v^2 e^{\lambda_2 t} + \ldots + C_n v^n e^{\lambda_n t} \tag{2.17}$$

dimana konstanta $C_1, C_2, \ldots, C_n$ dapat diperoleh dengan memberikan sebuah nilai awal pada persamaan (2.16) (Boyce dan DilPrima, 2001: 98)

2.8 Jenis-Jenis Kestabilan Sistem Autonomous

Penentuan kestabilan titik kesetimbangan sistem autonomous dapat diperoleh dengan melihat nilai-nilai eigennya, yaitu $\lambda_i,\ i=1,2,...,n$ yang diperoleh dari persamaan karakteristik (2.15). Secara umum kestabilan titik kesetimbangan mempunyai tiga perilaku sebagai berikut (Lara, 2009):

1. Stabil

   Suatu titik kestabilan p^* dari suatu sistem autonomous adalah stabil jika:

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

   b. Setiap komponen nilai eigen kompleks, bagian realnya lebih kecil atau sama dengan nol, $\text{Re}(\lambda_i) < 0, i=1,2,...,n$

2. Tidak stabil

   Suatu titik kestabilan p^* dari suatu sistem autonomous tidak stabil jika:

   a. Setiap nilai eigen real adalah positif ($\lambda_i < 0,\ i=1,2,...,n$)

   b. Setiap komponen nilai eigen kompleks, bagian realnya lebih besar atau sama dengan nol, $\text{Re}(\lambda_i) < 0,\ i=1,2,...,n$

3. Pelana

   Suatu titik kestabilan p^* dari suatu sistem autonomous adalah pelana jika perkalian dua nilai eigen adalah real negatif $\lambda_i\lambda_j < 0,$ untuk $i,\ j=1,2,...,n$

2.9 Persamaan Diferensial dengan Waktu Tunda

Salah satu bagian dari persamaan diferensial yang masih dipertimbangkan sampai sekarang adalah persamaan diferensial dengan waktu tunda atau *delay* *differential equations* (DDEs). Waktu perlambatan sangat penting untuk diperhitungkan dalam dunia pemodelan karena keputusan dibuat berdasarkan suatu realita. Merupakan suatu hal yang penting untuk mempertimbangkan model populasi dengan waktu tunda dimana laju pertumbuhan populasi tidak hanya bergantung pada waktu t tetapi juga bergantung pada waktu $(t-\tau)$ dimana τ adalah waktu perlambatan atau waktu tunda.

Misalkan x adalah variabel terikat, t adalah variabel bebas dan τ adalah sebarang konstanta positif. Untuk sebarang persamaan yang mempunyai bentuk

$$F(x(t), x'(t), x(t-\tau), x'(t-\tau), t) = 0 \tag{2.18}$$

Disebut sebagai DDE orde pertama dengan sebuah konstanta tunda. Jika persamaan tidak tergabung dengan $x'(t-\tau)$ maka disebut DDE yang diperlambat. Jika persamaan tergabung dengan $x'(t-\tau)$ maka disebut DDE netral.

Penggunaan waktu tunda pada model persamaan diferensial biasa salah satunya adalah pada model logistik. Model logistik atau model *Verhulst* adalah sebuah model pertumbuhan populasi pada spesies tunggal. Model tersebut dideskripsikan sebagai

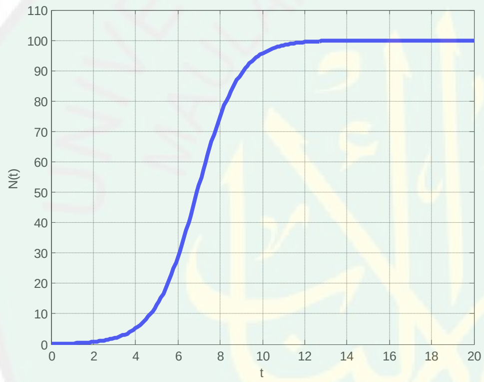
$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t)\left(1 - \frac{N(t)}{k}\right) \tag{2.19}$$

Dimana r merupakan laju pertumbuhan populasi dan k adalah daya kapasitas atau kemampuan menahan populasi agar tetap maksimum. Persamaan diferensial biasa ini dapat dengan mudah diselesaikan secara analitik dengan menggunakan metode pemisahan variabel. Kemudian jika dimasukkan waktu tunda pada persamaan (2.19) yang menggambarkan waktu antara kehamilan dan kelahiran pada suatu populasi. Sehingga model logistik dengan perlambatan waktu adalah

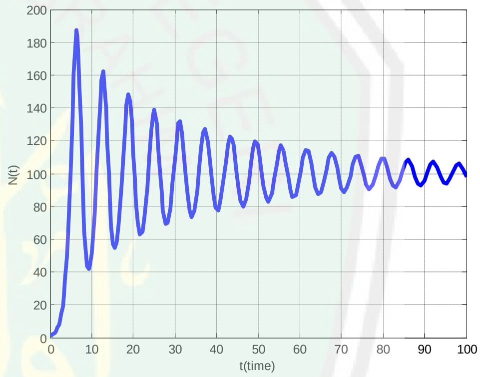
$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t)\left(1 - \frac{N(t-\tau)}{k}\right) \tag{2.20}$$

dimana τ adalah sebuah konstanta yang positif. Persamaan (2.20) dikenal sebagai persamaan *Hutchinton-Wright* (Cain dan Reynolds, 2010:166-173)

Berikut gambar dari model logistik dengan perlambatan dan tanpa perlambatan



Gambar 2.1 Grafik Model Logistik dari Persamaan (2.19) dengan $r = 1, k = 100$ (Sumber: Olahan Matlab)

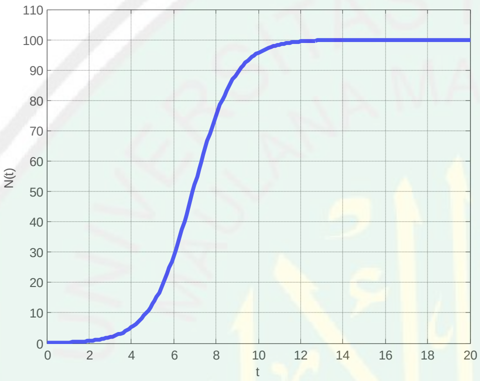


Gambar 2.2 Grafik Model Logistik dari Persamaan (2.20) dengan $r = 1, k = 100, \tau = 1.5$ (Sumber: Olahan Matlab)

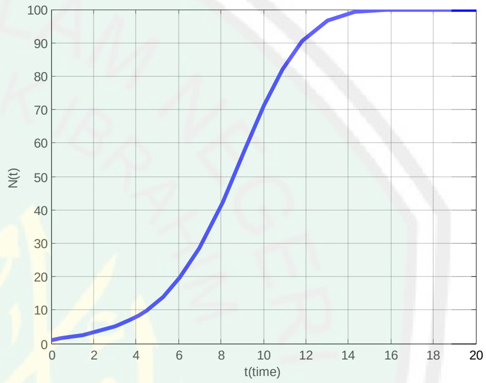
Berdasarkan kedua grafik tersebut dapat disimpulkan bahwa waktu perlambatan pada kapasitas daya muat pada model logistik memberikan pengaruh yang signifikan pada kestabilan model. Jika pada model logistik tanpa perlambatan model akan stabil, sedangkan pada model dengan waktu perlambatan model mengalami osilasi.

Bentuk kedua dari model logistik dengan perlambatan adalah dengan memberikan perlambatan pada populasi N sehingga model logistik dengan perlambatan menjadi

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t-\tau)\left(1-\frac{N(t)}{k}\right) \tag{2.21}$$



Gambar 2.1 Grafik Model Logistik dari Persamaan (2.19) dengan $r=1, k=100$ (Sumber: Olahan Matlab)

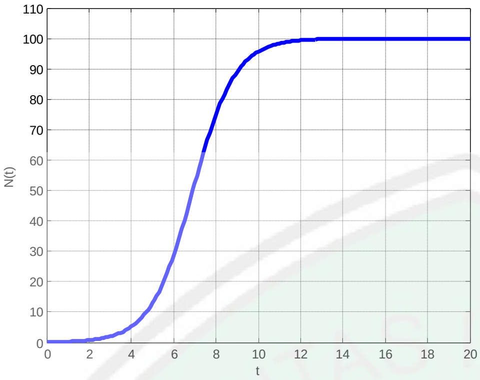


Gambar 2.3 Grafik Model Logistik dari Persamaan (2.21) dengan $r=1, k=100, \tau=1.5$ (Sumber: Olahan Matlab)

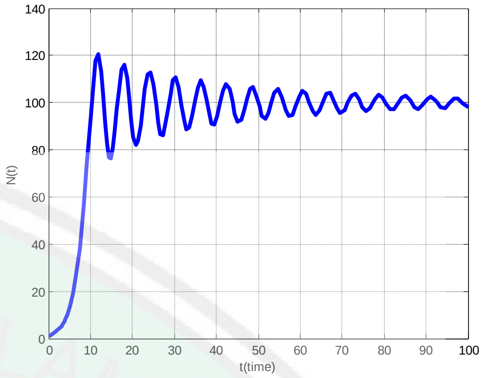
Berdasarkan kedua grafik tersebut dapat disimpulkan bahwa waktu perlambatan pada populasi model logistik tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada kestabilan model.

Bentuk ketiga dari model logistik dengan perlambatan adalah dengan memberikan perlambatan pada populasi N maupun pada kapasitas daya muatnya sehingga model logistik dengan perlambatan menjadi

$$\frac{dN(t)}{dt} = rN(t-\tau)\left(1-\frac{N(t-\tau)}{k}\right) \tag{2.22}$$



Gambar 2.1 Grafik Model Logistik dari Persamaan (2.19) dengan $r = 1, k = 100$ (Sumber: Olahan Matlab)



Gambar 2.4 Grafik Model Logistik dari Persamaan (2.22) dengan $r = 1, k = 100, \tau = 1.5$ (Sumber: Olahan Matlab)

Berdasarkan kedua grafik tersebut dapat disimpulkan bahwa waktu perlambatan pada populasi dan kapasitas data muat pada model logistik memberikan pengaruh yang signifikan pada kestabilan model, dimana apabila diberikan waktu perlambatan maka model akan mengalami osilasi.

2.10 Fungsi Hill

Fungsi hill adalah suatu fungsi menurun yang banyak digunakan untuk menggambarkan dinamika laju pertumbuhan sel. Dalam proses produksi sel darah, laju perubahan sel nonproliferasi memasuki fase proliferasi β berbentuk fungsi hill yang didefinisikan sebagai

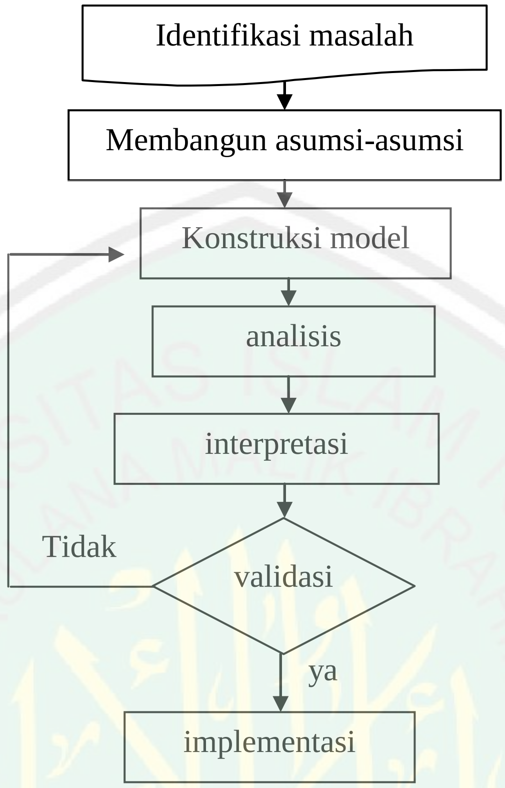
$$\beta(S(t)) = \beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + S(t)^n}, \quad \beta_0,\ \theta \geq 0,\ n > 1 \tag{2.23}$$

Dengan $\beta_0,\ \theta, n$ adalah konstanta sebarang. β_0 adalah laju maksimal dari sel nonproliferasi memasuki fase proliferasi, θ adalah nilai dimana β mencapai setengah dari nilai maksimumnya dan n adalah sensitivitas dari laju reintroduksi. Koefisien n mendeskripsikan reaksi dari β melawan stimulus dari luar, contohnya adalah aksi dari faktor pertumbuhan, beberapa faktor pertumbuhan diketahui memicu laju sel nonproliferasi memasuki fase proliferasi (Crauste, 2006)

2.11 Pemodelan Matematika

Pemodelan telah membantu manusia dalam memahami sistem alam yang kompleks, mulai dari yang mikroskopik sampai yang makroskopik. Model adalah representasi suatu realitas. Proses penjabaran atau merepresentasikan keadaan nyata ke dalam bentuk metamatis, hal ini disebut modeling atau pemodelan yang tidak lain merupakan proses berpikir melalui sekuen yang logis (Pagalay, 2009:3).

Secara umum tahapan dalam membangun sebuah model adalah meliputi proses menetapkan masalah yang akan dimodelkan, identifikasi masalah meliputi identifikasi variabel-variabel yang akan digunakan dalam pemodelan, menetapkan hukum-hukum yang berpengaruh pada hubungan dan sifat dari variabel-variabel, mentranslasikan hukum-hukum dan data lain ke dalam bentuk notasi matematika, menyelesaikan persamaan yang dihasilkan, mengaplikasikan solusi ke dalam sistem fisik, menguji untuk mengetahui apakah solusi yang dihasilkan dapat diterima, meninjau kembali model atau permasalahan jika diperlukan (Boyce dan DilPrima, 1999:264). Tahap-tahap dalam pemodelan matematika dapat dituliskan dalam sebuah diagram alir (*flowchart*) sebagai berikut (Pagalay, 2009:5):



Gambar 2.5 Tahapan-tahapan Membangun Model (Pagalay, 2009)

1. Identifikasi masalah

   Identifikasi masalah dilakukan untuk memahami masalah yang akan dirumuskan. Dalam hal ini pemodel harus mempunyai kemampuan yang cukup dalam formulasi secara umum agar masalah dapat ditranslasikan ke dalam bentuk matematika.

2. Membangun asumsi-asumsi

   Hal ini diperlukan karena model adalah penyederhanaan realitas yang kompleks. Kompleksitas permasalahan dapat disederhanakan dengan mengasumsikan hubungan sederhana antar variabel. Asumsi di sini dibagi dalam dua kategori utama yaitu:

a. Klasifikasi variabel

Hal yang mempengaruhi tingkah laku pengamatan pada langkah 1 diidentifikasikan sebagai variabel, baik berupa variabel bebas maupun variabel terikat. Dalam model akan dijelaskan variabel terikat dan sisanya sebagai variabel bebas sehingga dengan adanya klasifikasi variabel dapat dipilih variabel mana yang dapat diabaikan.

b. Menentukan interelasi antara variabel yang terseleksi untuk dipelajari

Sebelum membuat hipotesa tentang relasi antar variabel, secara umum dibuat beberapa penyederhanaan tambahan. Persoalan yang cukup kompleks mengakibatkan relasi antar variabel tidak dapat dilihat secara permulaan. Dalam kasus ini biasanya dibuat sebuah submodel. Disini satu atau lebih variabel bebas dipelajari secara terpisah. Yang perlu diperhatikan adalah submodel tersebut terintegral terhadap asumsi yang dibuat pada model utama.

3. Membuat konstruksi model

Membuat konstruksi model dapat dilakukan baik melalui hubungan fungsional dengan cara membuat diagram alir, persamaan-persamaan matematika maupun dengan bantuan software ataupun secara analitis.

4. Menganalisis model

Tahap ini dilakukan untuk mencari solusi yang sesuai untuk menjawab pertanyaan yang dibangun pada tahap identifikasi. Di dalam pemodelan, analisis dapat dilakukan dengan dua cara, yaitu dengan melakukan optimasi dan simulasi. Optimasi dirancang untuk mencari solusi apa yang seharusnya terjadi dan simulasi dirancang untuk mencari solusi apa yang akan terjadi.

5. Interpretasi

Interpretasi penting dilakukan untuk mengetahui apakah hasil model tersebut rasional atau tidak.

6. Validasi

Sebelum menggunakan model untuk menyimpulkan kejadian dunia nyata, model tersebut harus diuji keabsahannya. Model yang valid tidak hanya mengikuti kaidah-kaidah teoritis yang sahih tetapi juga memberikan interpretasi atas hasil yang diperoleh mendekati kesesuaian. Jika sebagian besar standar verifikasi tersebut dapat dilalui, model dapat diimplementasikan, sebaliknya jika tidak, maka konstruksi model harus dirancang ulang.

7. Implementasi

Jika hasil validasi memenuhi syarat dan hasilnya dapat diterima dan rasional, baru kemudian dapat dilakukan implementasi dari model yang diperoleh.

2.12 Proses Produksi Sel Darah (*Hematopoiesis*) pada Manusia

Darah adalah cairan yang terdapat pada semua makhluk hidup (kecuali tumbuhan) tingkat tinggi yang berfungsi mengirimkan zat-zat dan oksigen yang dibutuhkan oleh jaringan tubuh, mengangkut bahan-bahan kimia hasil metabolisme, dan juga sebagai pertahanan tubuh terhadap virus atau bakteri. Istilah medis yang berkaitan dengan darah diawali dengan kata *hemo-* atau *hemato-* yang berasal dari bahasa Yunani *haima* yang berarti darah. Darah manusia adalah cairan di dalam tubuh yang berfungsi untuk mengangkut oksigen yang diperlukan oleh sel-sel di seluruh tubuh. Darah juga menyuplai jaringan tubuh dengan nutrisi, mengangkut zat-zat sisa metabolisme, dan mengandung berbagai bahan penyusun sistem imun yang bertujuan mempertahankan tubuh dari berbagai penyakit. Hormon-hormon dari sistem endokrin juga diedarkan melalui darah. Jumlah unsur yang berbentuk di dalam darah dipertahankan pada suatu jumlah yang tetap dengan pembentukan sel-sel baru.

Sel darah merah, putih dan keping darah di bentuk di hati dan limpa pada janin dan di dalam sum-sum tulang setelah lahir. Proses pembentukan dan perkembangan berbagai tipe sel darah dan elemen-elemen yang terbentuk lainnya disebut *Hematopoiesis* (Stedman, 2001:515). *Hematopoiesis* mulai terjadi di sum-sum tulang dengan sel induk *pluripotensial* (artinya banyak kemungkinan atau potensi). Sel induk adalah sumber semua sel darah. Sel-sel ini secara kontinu memperbarui dirinya dan berdiferensiasi sepanjang hidup. Setelah beberapa tahap diferensiasi, sel induk mulai bekerja membentuk hanya satu jenis sel darah. Sel ini disebut sel progenitor dan tetap berada di sum-sum tulang dan kemudian dipengaruhi faktor pertumbuhan spesifik, berdiferensiasi menjadi sel darah merah, sel darah putih dan keping darah. Sel progenitor distimulasi untuk berproliferasi dan berdiferensiasi oleh berbagai hormon dan agen produk lokal yang secara kolektif disebut faktor pertumbuhan hematopoietik. Masing-masing sel progenitor berespons hanya pada beberapa faktor pertumbuhan tersebut (Corwin, 2009:398-399).

Macam-macam teori yang menyatakan pembentukan darah antara lain:

1. Teori Unitaris atau Teori Monofiletik

   Menyatakan bahwa semua sel darah, sel darah merah, sel darah putih, maupun keping darah berasal dari sel induk, yaitu hemositoblas.

2. Teori Dualistik atau Teori Difiletik

   Menyatakan bahwa monosit dan limfosit berasal dari satu sel induk (disebut limfoblas). Dan leukosit granular dan eritrosit berasal dari mieloblas.

3. Teori Polifiletik

   Menyatakan bahwa ada sel induk primitif untuk setiap jenis sel darah.

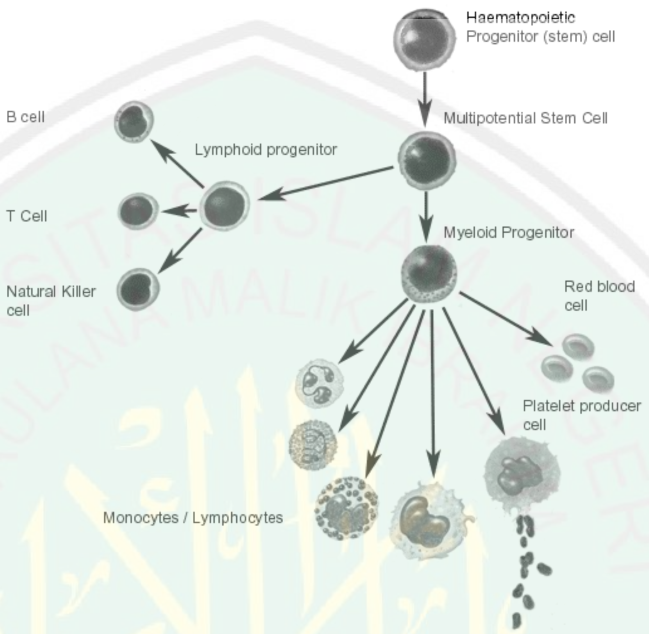
Hematopoiesis diawali dengan perkembangan yang dilakukan oleh sel tunas atau sel tunas hematopoietik pluripotensial (PHSC). Produk akhir dari proses ini adalah sel darah merah yang matur yang berfungsi membawa oksigen ke seluruh sel dan jaringan tubuh, sel darah putih yang matur yang berfungsi sebagai pelindung dan memberikan imun terhadap infeksi dan keping-keping darah yang berfungsi sebagai kontrol pembekuan darah setelah terjadi kecelakaan. (Williams, 2004)

PHSCs mempunyai 2 sifat yang khas yaitu:

1. *Self regenerate atau self renew* yaitu kemampuan untuk memperbarui atau meregenerasi dirinya sendiri. Sel tunas mampu membuat salinan sel yang persis sama dengan dirinya melalui pembelahan sel

2. *Differentiate* yaitu kemampuan untuk berdiferensiasi menjadi sel lain. Sel tunas mampu berkembang menjadi berbagai jenis sel yang khas (spesifik)

misalnya sel saraf, sel otot jantung, sel otot rangka dan lain-lain (Jusuf, 2008)



Gambar 2.6 Diagram Proses Terjadinya Hematopiesis (Jusuf: 2008)

Para ahli biologi sel mengklasifikasikan sel tunas hematopoietik sebagai sel proliferasi dan sel nonproliferasi. Sekitar 95% sel tunas pluripotensial berada pada fase nonproliferasi. Sel-sel nonproliferasi dapat memasuki fase proliferasi secara acak dengan laju tertentu atau juga dapat mengalami kematian karena terjadinya suatu kerusakan pada sel. Sel proliferasi juga dapat berkurang karena terjadinya apoptosis (Adimy, dkk, 2005).

2.13 Darah dalam Al-Qur'an

Di dalam Al-Qu'ran terdapat dua kata yang mempunyai arti darah yaitu kata *'alaqah* dan kata *ad-dam*. Kata *'alaqah* secara umum diartikan sebagai segumpal darah, sedangkan kata *ad-dam* diartikan sebagai darah yang mengalir.

Darah merupakan unsur terpenting pada proses pembentukan manusia, dimana setelah sel sperma dan sel telur bertemu keduanya bersatu dalam rahim, berkembang menjadi segumpal darah dan kemudian berkembang lagi dan berdiferensiasi membentuk jaringan dan organ-organ penting lainnya. Hal tersebut dijelaskan juga dalam Al-Qur'an bahwa manusia berasal dari segumpal darah yang kemudian berkembang menjadi organ lain. Sebagaimana firman Allah Q.S Al-Mukminun:12-14

وَلَقَدۡ خَلَقۡنَا ٱلۡإِنسَٰنَ مِن سُلَٰلَةٖ مِّن طِينٖ ١٢ ثُمَّ جَعَلۡنَٰهُ نُطۡفَةٗ فِي قَرَارٖ مَّكِينٖ ١٣
ثُمَّ خَلَقۡنَا ٱلنُّطۡفَةَ عَلَقَةٗ فَخَلَقۡنَا ٱلۡعَلَقَةَ مُضۡغَةٗ فَخَلَقۡنَا ٱلۡمُضۡغَةَ عِظَٰمٗا فَكَسَوۡنَا
ٱلۡعِظَٰمَ لَحۡمٗا ثُمَّ أَنشَأۡنَٰهُ خَلۡقًا ءَاخَرَۚ فَتَبَارَكَ ٱللَّهُ أَحۡسَنُ ٱلۡخَٰلِقِينَ ١٤

Artinya: *" Dan sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dari suatu sari pati (berasal) dari tanah. Kemudian Kami jadikan saripati itu air mani (yang disimpan) dalam tempat yang kokoh (rahim). Kemudian air mani itu Kami jadikan segumpal darah, lalu segumpal darah itu Kami jadikan segumpal daging, dan segumpal daging itu Kami jadikan tulang-belulang, lalu tulang belulang itu Kami bungkus dengan daging. Kemudian Kami jadikan dia makhluk yang (berbentuk) lain. Maka Maha Sucilah Allah, Pencipta Yang Paling Baik ".*

Firman Allah Q.S Al-Alaq:3

خَلَقَ ٱلۡإِنسَٰنَ مِنۡ عَلَقٍ ٢

Artinya: *"Dia telah menciptakan manusia dari segumpal darah"*

Secara umum kata *'alaqah* pada kedua ayat di atas diartikan sebagai segumpal darah. Di dalam tafsir Al-Aisar kata *'alaqah* diartikan sebagai segumpal darah yaitu gumpalan darah membeku yang menempel pada jari tangan apabila seseorang mencoba mengangkatnya dengan jarinya (Al-Jazairi, 2008:35). Dalam sekian banyak kamus ditemukan arti-arti *'alaqah* sebagai berikut:

1. Darah yang membeku
2. Suatu yang hitam seperti cacing yang terdapat dalam air bila diminum oleh seekor binatang maka ia bergantung atau menghalang di kerongkongan hewan tersebut
3. Bergantung atau berdempet (Shihab,1992:22)

Di dalam tafsir Al-Maraghi kata *'alaqah* juga diartikan sebagai segumpal darah yang kental maupun segumpal darah yang beku (Al-Maraghi, 1993: 12-14). Di dalam tafsir Al-Qurtubi juga dijelaskan bahwa arti kata *'alaqah* adalah segumpal darah yang lembut. Dinamakan *'alaqah* karena darah tersebut selalu menjaga kelembutannya, jika darah tersebut tidak lagi lembut atau kering maka tidak akan disebut *'alaqah* (Al-Qurtubi, 2009:547-548). Melihat arti kata *'alaqah* dalam beberapa tafsir dapat diambil suatu kesimpulan bahwa *'alaqah* adalah darah yang berbentuk suatu gumpalan yang mana mempunyai sifat beku dan tidak mengalir. Contoh adanya *'alaqah* di dalam tubuh manusia adalah *endometrium* atau lapisan dalam rahim tempat janin berkembang, hati, limfa dan embrio.

Selain kata *'alaqah* terdapat kata lain dalam Al-Qur'an yang berarti darah yaitu kata a*d-dam*. Dalam Al-Qur'an kata *ad-dam* diartikan sebagai darah. Sebagaimana firman Allah Q.S Al-Baqarah:173

إِنَّمَا حَرَّمَ عَلَيْكُمُ ٱلْمَيْتَةَ وَٱلدَّمَ وَلَحْمَ ٱلْخِنزِيرِ وَمَآ أُهِلَّ بِهِۦ لِغَيْرِ ٱللَّهِ ۖ فَمَنِ ٱضْطُرَّ غَيْرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَلَآ إِثْمَ عَلَيْهِ ۚ إِنَّ ٱللَّهَ غَفُورٌ رَّحِيمٌ ﴿١٧٣﴾

Artinya:*" Sesungguhnya Allah hanya mengharamkan bagimu bangkai, darah, daging babi, dan binatang yang (ketika disembelih) disebut (nama) selain Allah. Tetapi barangsiapa dalam keadaan terpaksa (memakannya) sedang dia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas,* *maka tidak ada dosa baginya. Sesungguhnya Allah Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.”*

Ayat tersebut menjelaskan tentang pengharaman bangkai, darah, daging babi dan binatang yang disembelih selain dengan nama Allah. *Ad-dam* yang berarti darah pada ayat tersebut bersifat mutlak, kemudian dijelaskan oleh surat Al-An’am:145

قُل لَّآ أَجِدُ فِي مَآ أُوحِيَ إِلَيَّ مُحَرَّمًا عَلَىٰ طَاعِمٍ يَطۡعَمُهُۥٓ إِلَّآ أَن يَكُونَ مَيۡتَةً أَوۡ دَمًا مَّسۡفُوحًا أَوۡ لَحۡمَ خِنزِيرٍ فَإِنَّهُۥ رِجۡسٌ أَوۡ فِسۡقًا أُهِلَّ لِغَيۡرِ ٱللَّهِ بِهِۦۚ فَمَنِ ٱضۡطُرَّ غَيۡرَ بَاغٍ وَلَا عَادٍ فَإِنَّ رَبَّكَ غَفُورٌ رَّحِيمٌ ١٤٥

Artinya: *“Katakanlah: "Tiadalah aku peroleh dalam wahyu yang diwahyukan kepadaku, sesuatu yang diharamkan bagi orang yang hendak memakannya, kecuali kalau makanan itu bangkai, atau darah yang mengalir atau daging babi - karena sesungguhnya semua itu kotor - atau binatang yang disembelih atas nama selain Allah. Barangsiapa yang dalam keadaan terpaksa, sedang dia tidak menginginkannya dan tidak (pula) melampaui batas, maka sesungguhnya Tuhanmu Maha Pengampun lagi Maha Penyayang."*

Di dalam surat Al-An’am:145 dijelaskan kembali bahwa darah yang diharamkan adalah a*d-dam masfuuhaan* yaitu darah yang mengalir (Syarjaya, 2008:240). Pengharaman untuk memakan darah yang mengalir, yaitu darah yang mengalir seperti halnya darah yang mengalir dari dari binatang yang disembelih didasari pada fakta bahwa darah merupakan sesuatu yang kotor (Al-Maraghi, 1993:97). Lafadz *ad-dam masfuuhan* maknanya adalah darah yang mengalir, itulah darah yang diharamkan. Mawardi menceritakan bahwa darah tidak mengalir jika dia memiliki saraf yang dapat membekukannya seperti hati dan jantung (Al-Qurtubi, 2009:306-307).

Berdasarkan beberapa pengertian tentang kata *‘alaqah* dan *ad-dam* menurut beberapa tafsir, terdapat perbedaan tentang jenis darah yaitu darah ada yang berupa darah yang beku *(‘alaqah)* dan ada yang berupa darah yang mengalir *(ad-dam masfuuhan)*. Maksud dari darah yang beku adalah darah yang berupa gumpalan seperti endometrium yang ada pada rahim, hati, dan calon janin. Sedangkan darah yang mengalir adalah darah yang berupa cairan yang ada pada aliran darah manusia yang berfungsi sebagai alat transportasi.

Pentingnya untuk menganalisis model matematika pada proses produksi sel darah adalah agar dapat mengetahui perilaku dinamik dari model tersebut karena segala sesuatu yang ada di alam ini sesungguhnya bersifat dinamis.

Firman Allah Q.S Al-Hadid ayat 20:

ٱعْلَمُوٓا۟ أَنَّمَا ٱلْحَيَوٰةُ ٱلدُّنْيَا لَعِبٌ وَلَهْوٌ وَزِينَةٌ وَتَفَاخُرٌۢ بَيْنَكُمْ وَتَكَاثُرٌ فِى ٱلْأَمْوَٰلِ
وَٱلْأَوْلَٰدِ ۖ كَمَثَلِ غَيْثٍ أَعْجَبَ ٱلْكُفَّارَ نَبَاتُهُۥ ثُمَّ يَهِيجُ فَتَرَىٰهُ مُصْفَرًّا ثُمَّ يَكُونُ
حُطَٰمًا ۖ وَفِى ٱلْءَاخِرَةِ عَذَابٌ شَدِيدٌ وَمَغْفِرَةٌ مِّنَ ٱللَّهِ وَرِضْوَٰنٌ ۚ وَمَا ٱلْحَيَوٰةُ ٱلدُّنْيَآ
إِلَّا مَتَٰعُ ٱلْغُرُورِ ٢٠

Artinya: *“Ketahuilah, bahwa sesungguhnya kehidupan dunia ini hanyalah permainan dan suatu yang melalaikan, perhiasan dan bermegah- megah antara kamu serta berbangga-banggaan tentang banyaknya harta dan anak, seperti hujan yang tanam-tanamannya mengagumkan para petani; kemudian tanaman itu menjadi kering dan kamu lihat warnanya kuning kemudian menjadi hancur. Dan di akhirat (nanti) ada azab yang keras dan ampunan dari Allah serta keridhaan-Nya. Dan kehidupan dunia ini tidak lain hanyalah kesenangan yang menipu”*

Berdasarkan ayat tersebut, dapat disimpulkan bahwa hidup itu bersifat dinamis, ada kalanya hidup seseorang berada pada masa keterpurukan, ada kalanya berada pada masa kemewahan, ada kalanya sehat, sakit, bahagia, sedih, bosan, dsb. Begitu pula pada proses produksi sel darah, pada suatu waktu ia akan stabil sehingga tidak akan membahayakan manusia, tetapi pada suatu waktu karena adanya faktor tertentu maka menjadi tidak stabil sehingga hal ini akan mengakibatkan penyakit darah sehingga akan berbahaya bagi kesehatan manusia. Akan tetapi sebagai umat muslim yang percaya bahwa Allah Maha Segalanya, maka hendaknya senantiasa berusaha dan ikhtiar untuk memperoleh sesuai dengan apa yang kita inginkan. Sebagaimana firman Allah Q.S Al-Anfaal:53

ذَٰلِكَ بِأَنَّ ٱللَّهَ لَمۡ يَكُ مُغَيِّرٗا نِّعۡمَةً أَنۡعَمَهَا عَلَىٰ قَوۡمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُواْ مَا بِأَنفُسِهِمۡ ۙ وَأَنَّ ٱللَّهَ سَمِيعٌ عَلِيمٞ ﴿٥٣﴾

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

Dalam ayat di atas dijelaskan bahwa Allah tidak akan mengubah suatu kaum apabila ia tidak berusaha untuk mengubah apa yang ada pada diri mereka sendiri. Apabila diperoleh analisis terhadap model adalah stabil sehingga berimplikasi proses produksi darah juga stabil, maka hendaknya keadaan tersebut tetap dipertahankan dengan mempertahankan keadaan variabel-variabel yang berhubungan. Namun apabila diperoleh analisis adalah tidak stabil, maka dapat dilakukan analisis lanjutan terhadap sistem produksi sel darah, variabel manakah yang menjadikan sistem tidak stabil sehingga dapat dilakukan tindakan yang akhirnya sistem tersebut menjadi stabil.

BAB III
PEMBAHASAN

Hematopoiesis adalah proses dimana sel-sel tunas yang disebut *hemocytoblast* berkembang biak dan berdiferensiasi untuk menghasilkan sel darah yang matur atau matang dan terjadi di dalam sum-sum tulang. Sel tunas hematopoietik terbagi menjadi dua kelompok yaitu sel yang aktif berkembang biak dan berdiferensiasi disebut sel proliferasi dan sel-sel yang tidak aktif berkembang biak maupun berdiferensiasi disebut sel nonproliferasi.

3.1 Deskripsi Model Matematika

Model matematika yang digunakan untuk memahami proses pembentukan sel darah (*hematopoiesis*) meliputi populasi total sel tunas yang kemudian terbagi menjadi dua jenis yaitu sel proliferasi dan sel nonproliferasi.

Variabel-vaiabel yang digunakan pada model adalah:

$P(t)$ = Populasi sel proliferasi pada waktu t

$N(t)$ = Populasi sel nonproliferasi pada waktu t

$S(t)$ = Populasi total sel tunas hematopoietik pada waktu t

γ = Laju kematian sel proliferasi

δ = Laju kematian sel nonproliferasi

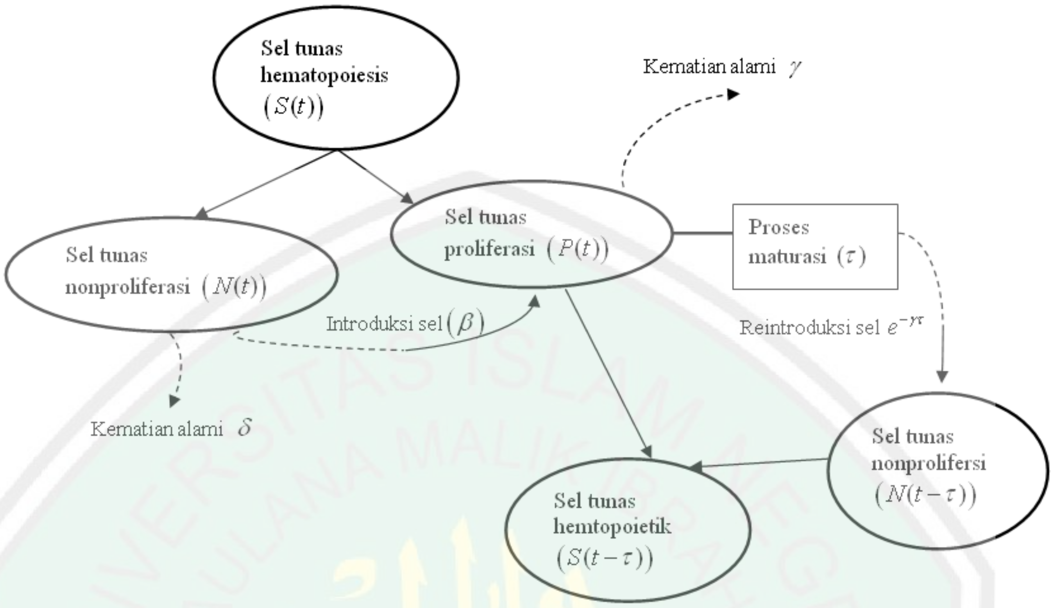
β = Laju perubahan sel nonproliferasi memasuki fase proliferasi

$e^{-\gamma\tau}$ = Laju perubahan sel proliferasi kembali memasuki fase nonproliferasi

τ = Lama waktu yang dihabiskan sel pada suatu siklus

$S(t-\tau)$ = Populasi total sel tunas pada waktu t dengan perlambatan τ

$N(t-\tau)$ = Populasi sel nonproliferasi pada waktu t dengan perlambatan τ

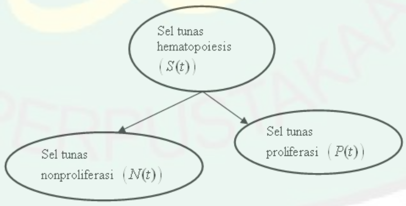


Keterangan:

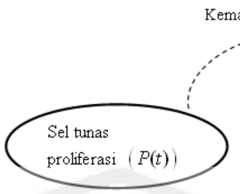
Kematian alami
Perubahan sel

Gambar 3.1. Skema Populasi Sel Tunas Hematopoietik

Proses pembentukan model matematika pada proses produkasi sel darah adalah sebagai berikut

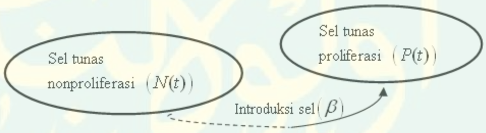


Gambar di atas menjelaskan awal pembentukan model matematika pada proses produksi sel darah yaitu adanya populasi sel tunas hematopoietik (S) yang kemudian terbagi menjadi dua jenis sel yaitu sel proliferasi (P) dan sel nonproliferasi (N).



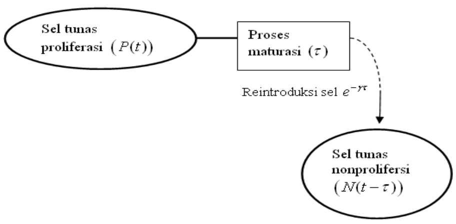
Sel proliferasi adalah sel-sel tunas yang memiliki sifat aktif berkembangbiak dan berdiferensiasi sampai menjadi sel darah yang matur. Pada masa hidupnya, sel tersebut mengalami kematian karena ketidakmampuan sel untuk memperbarui diri yang disebut dengan apoptosis. Kematian sel tersebut terjadi dengan laju konstan sebesar γ sehingga laju perubahan populasi sel proliferasi karena adanya kematian secara alami sel adalah

$$\frac{dP(t)}{dt} = -\gamma P(t) \tag{3.1}$$



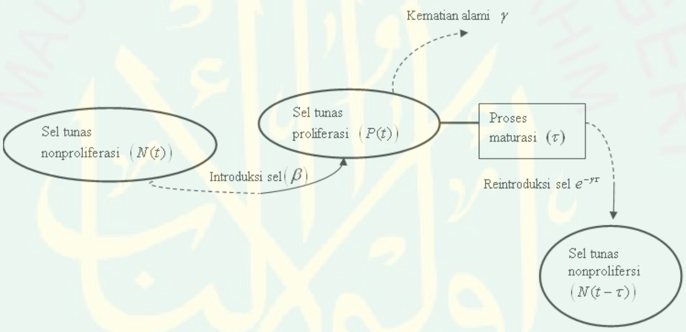
Populasi sel proliferasi bertambah karena adanya perubahan sel-sel nonproliferasi memasuki fase proliferasi dengan laju nonlinier sebesar β. Sehingga laju perubahan sel proliferasi terhadap waktu adalah

$$\frac{dP(t)}{dt} = \beta N(t) \tag{3.2}$$



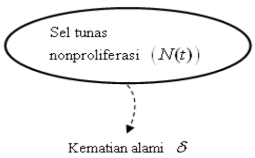
Sel-sel nonproliferasi menghabiskan waktu sebesar τ ketika berada pada fase proliferasi. Sehingga populasi sel nonproliferasi setelah mengalami fase proliferasi adalah populasi sel nonproliferasi dengan perlambatan yaitu $N(t-\tau)$. Ketika sudah melewati fase proliferasi, sel akan bermitosis dan kembali menjadi sel nonproliferasi dengan laju sebesar $e^{-\gamma\tau}$ sehingga populasi sel proliferasi akan berkurang sebesar

$$\frac{dP(t)}{dt} = e^{-\gamma\tau}\beta N(t-\tau) \tag{3.3}$$



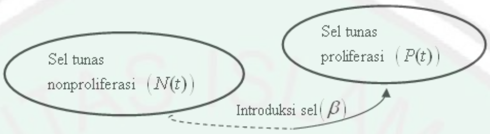
dari persamaan (3.1)-(3.3) diperoleh model untuk populasi sel tunas proliferasi, bahwa laju perubahan populasi sel proliferasi terhadap waktu memenuhi persamaan

$$\frac{dP(t)}{dt} = -\gamma P(t) + \beta N(t) - e^{-\gamma\tau}\beta N(t-\tau) \tag{3.4}$$



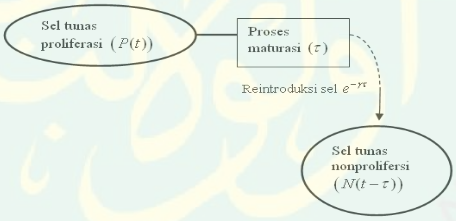
Sel nonproliferasi adalah sel-sel tunas yang tidak aktif dan berkembangbiak. Populasi sel nonproliferasi berkurang karena adanya kematian secara alami dengan laju sebesar δ. Sehingga laju perubahan populasi sel nonproliferasi karena adanya kematian sel adalah

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\delta N(t) \tag{3.5}$$



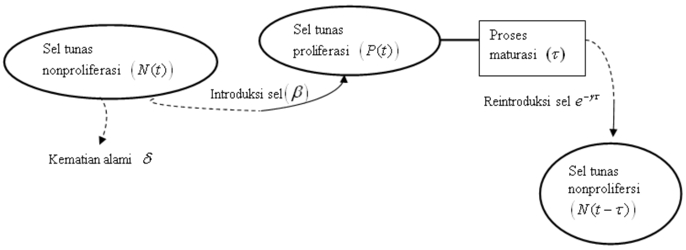
Jika perubahan sel-sel nonproliferasi memasuki fase proliferasi menambah populasi sel proliferasi, maka sebaliknya hal itu akan mengurangi populasi sel nonproliferasi, sehingga populasi sel nonproliferasi berkurang sebesar

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\beta N(t) \tag{3.6}$$



Pada akhir fase proliferasi, sel-sel akan bermitosis (membelah menjadi dua sel baru) dan kembali menjadi sel nonproliferasi dengan laju $e^{-\gamma\tau}$ sehingga populasi sel nonproliferasi akan bertambah sebesar

$$\frac{dN(t)}{dt} = 2e^{-\gamma\tau}\beta N(t-\tau) \tag{3.7}$$



dari persamaan (3.5)-(3.7) diperoleh model untuk populasi sel tunas nonproliferasi, bahwa laju perubahan populasi sel proliferasi terhadap waktu memenuhi persamaan

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\delta N(t) - \beta N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta N(t-\tau) \tag{3.8}$$

Diasumsikan laju perubahan sel (β) adalah suatu fungsi nonlinier yang bergantung pada populasi total sel tunas hematopoietik yang dinotasikan dengan S dimana $S = P + N$. Asumsi ini didasarkan pada fakta bahwa faktor yang mempengaruhi sel memasuki fase proliferasi adalah hasil dari aksi seluruh sel. Contohnya dengan adanya molekul-molekul yang masuk ke dalam sum-sum tulang dan berinteraksi dengan sel tunas, maka hal itu dapat mengaktifasi atau bahkan menghambat kapasitas proliferasi sel tunas. Oleh karena itu diasumsikan bahwa $\beta = \beta(S(t))$.

Sehingga persamaan (3.4) dan (3.8) dapat ditulis kembali sebagai sistem persamaan:

$$\begin{cases} \dfrac{dP(t)}{dt} = -\gamma P(t) + \beta\big(S(t)\big)N(t) - e^{-\gamma\tau}\beta\big(S(t-\tau)\big)N(t-\tau) \\ \dfrac{dN(t)}{dt} = -\delta N(t) - \beta\big(S(t)\big)N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta\big(S(t-\tau)\big)N(t-\tau) \end{cases} \tag{3.9}$$

Populasi total sel hematopoietik diperoleh dengan menambahkan sistem persamaan (3.9) dengan mengasumsikan laju kematian sel proliferasi (γ) dan laju kematian sel nonproliferasi (δ) adalah berbeda, maka diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{dP(t)}{dt} &= -\gamma P(t) + \beta\big(S(t)\big)N(t) - e^{-\gamma\tau}\beta\big(S(t-\tau)\big)N(t-\tau) \\ \frac{dN(t)}{dt} &= -\delta N(t) - \beta\big(S(t)\big)N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta\big(S(t-\tau)\big)N(t-\tau) \quad + \\ \hline \end{aligned}$$

$$\frac{d\left(P(t)+N(t)\right)}{dt}=-\gamma P(t)-\delta N(t)+e^{-\gamma\tau}\beta\left(S(t-\tau)\right)N(t-\tau) \tag{3.10}$$

Untuk setiap $S=P+N$ maka $P=S-N$ sehingga persamaan (3.10) menjadi

$$\frac{dS(t)}{dt}=-\gamma\left(S(t)-N(t)\right)-\delta N(t)+e^{-\gamma\tau}\beta\left(S(t-\tau)\right)N(t-\tau)$$

$$\frac{dS(t)}{dt}=-\gamma S(t)+(\gamma-\delta)N(t)+e^{-\gamma\tau}\beta\left(S(t-\tau)\right)N(t-\tau)$$

Sehingga diperoleh model untuk populasi total sel tunas hematopoietik dan sel nonproliferasi adalah

$$\begin{cases}\dfrac{dS(t)}{dt}=-\gamma S(t)+\left(\gamma-\delta\right)N(t)+e^{-\gamma\tau}\beta\left(S(t-\tau)\right)N\left(t-\tau\right)\\[2ex] \dfrac{dN(t)}{dt}=-\delta N(t)-\beta\left(S(t)\right)N(t)+2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S(t-\tau)\right)N\left(t-\tau\right)\end{cases} \tag{3.11}$$

3.2 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan untuk sistem (3.11) diperoleh dari mencari nilai $S(t)$ dan $N(t)$ sedemikian sehingga $\frac{dS(t)}{dt}=0$ dan $\frac{dN(t)}{dt}=0$ sehingga persamaan (3.11) dapat ditulis menjadi

$$0=-\gamma S(t)+\left(\gamma-\delta\right)N(t)+e^{-\gamma\tau}\beta\left(S(t-\tau)\right)N(t-\tau) \tag{3.12a}$$

$$0=-\delta N(t)-\beta\left(S(t)\right)N(t)+2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S(t-\tau)\right)N(t-\tau) \tag{3.12b}$$

Misalkan S^* dan N^* adalah titik tetap dari sistem persamaan (3.12), dari persamaan (3.12a) diperoleh

$$0=-\gamma S^*+\left(\gamma-\delta\right)N^*+e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)N^*$$

$$\gamma S^*=\left(\gamma-\delta\right)N^*+e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)N^*$$

$$\gamma S^* = (\gamma - \delta) + e^{-\gamma\tau} \beta(S^*) N^*$$

$$N^* = \frac{\gamma S^*}{\left(\gamma - \delta + e^{-\gamma\tau} \beta(S^*)\right)} \tag{3.13}$$

Dari persamaan (3.12b) diperoleh

$$0 = -\delta N^* - \beta(S^*) N^* + 2e^{-\gamma\tau} \beta(S^*) N^*$$

$$\delta N^* = -\beta(S^*) N^* + 2e^{-\gamma\tau} \beta(S^*) N^*$$

$$\delta N^* = \beta(S^*) N^* \left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)$$

$$\delta = \beta(S^*)\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)$$

$$\beta(S^*) = \frac{\delta}{\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)} \tag{3.14}$$

Substitusi persamaan (3.14) ke persamaan (3.13) sehingga diperoleh

$$N^* = \frac{\gamma S^*}{\left(\gamma - \delta + e^{-\gamma\tau} \dfrac{\delta}{(2e^{-\gamma\tau} - 1)}\right)}$$

$$N^* = \frac{\gamma S^*}{\left(\dfrac{(\gamma - \delta)(2e^{-\gamma\tau} - 1)}{(2e^{-\gamma\tau} - 1)} + e^{-\gamma\tau} \dfrac{\delta}{(2e^{-\gamma\tau} - 1)}\right)}$$

$$N^* = \frac{\gamma(2e^{-\gamma\tau} - 1)}{\left(e^{-\gamma\tau}(2\gamma - \delta) - (\gamma - \delta)\right)} S^*$$

Sehingga diperoleh titik kesetimbangan untuk sistem persamaan (3.11) adalah

$$\left(S^*, N^*\right) = \left(S^*, \frac{\gamma(2e^{-\gamma\tau} - 1)}{\left(e^{-\gamma\tau}(2\gamma - \delta) - (\gamma - \delta)\right)} S^*\right) \tag{3.15}$$

Titik tetap pertama yang memenuhi persamaan (3.15) adalah $(0,0)$, dinotasikan dengan E^0 yang merupakan titik kesetimbangan *trivial* dari sistem persamaan (3.12). Titik kesetimbangan ini mendeskripsikan adanya pemusnahan populasi sel tunas hematopoietik.

Kondisi perlu untuk memperoleh solusi yang nontrivial adalah

$$(2e^{-\gamma\tau}-1)>0$$
$$(2e^{-\gamma\tau})>1$$
$$\ln 2e^{-\gamma\tau}>\ln 1$$
$$\ln 2+\ln e^{-\gamma\tau}>0$$
$$\ln 2+(-\gamma\tau)>0$$
$$\tau<\frac{\ln 2}{\gamma}$$

Berdasarkan kondisi tersebut, karena β adalah fungsi yang positif, menurun dan mempunyai limit 0, maka ada $S^*>0$ yang memenuhi

$$(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(S^*)=\delta \tag{3.16}$$

Jika dan hanya jika

$$(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)>\delta \tag{3.17}$$

Persamaan (3.16) dan (3.17) ekuivalen dengan

$$\beta(0)>\delta \qquad \text{dan} \qquad 0\le\tau\le\bar{\tau}:=\frac{1}{\gamma}\ln\left|\frac{2\beta(0)}{\delta+\beta(0)}\right|$$

Teorema 3.1

Apabila berlaku ketaksamaan (3.17) maka sistem persamaan (3.11) mempunyai tepat dua solusi yaitu $E^0=(0,0)$ dan $\left(S^*,N^*\right)=\left(S^*,\frac{\gamma(2e^{-\gamma\tau}-1)}{\left(e^{-\gamma\tau}(2\gamma-\delta)-(\gamma-\delta)\right)}S^*\right)$ dimana S^* adalah solusi dari persamaan (3.16). Dan jika $(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)\le\delta$ maka sistem persamaan (3.11) hanya mempunyai satu solusi trivial saja.

Bukti:

i. Apabila berlaku $(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)>\delta$, sehingga

$(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)-\delta>0$

$(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)>0$ maka $(2e^{-\gamma\tau}-1)>0$, sehingga diperoleh kestabilan dari sistem persamaan (3.11) adalah $E^0=(0,0)$ dan

$$E^*=\left(S^*,N^*\right)=\left(S^*,\frac{\gamma(2e^{-\gamma\tau}-1)}{\left(e^{-\gamma\tau}(2\gamma-\delta)-(\gamma-\delta)\right)}S^*\right)$$

ii. Apabila berlaku $(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)=\delta$, sehingga

$(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)-\delta=0$

Kondisi ini mengakibatkan $(2e^{-\gamma\tau}-1)=0$, sehingga apabila disubstitusikan ke persamaan (3.15) diperoleh titik kestabilan adalah $E^0=(0,0)$.

iii. Apabila berlaku $(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)<\delta$, sehingga

$(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)-\delta<0$

$(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)<0$, karena β adalah fungsi yang positif, maka untuk memenuhi kondisi tersebut $(2e^{-\gamma\tau}-1)<0$. Sehingga jika kondisi $(2e^{-\gamma\tau}-1)<0$ disubstitusikan ke persamaan (3.15) diperoleh nilai kestabilan negatif. Karena populasi tidak mungkin bernilai negatif, maka titik tetap dengan kondisi $(2e^{-\gamma\tau}-1)\beta(0)<\delta$ tidak memenuhi sistem persamaan (3.11)

3.3 Linierisasi

Pada bagian sebelumnya telah diperoleh titik kesetimbangan dari populasi total sel tunas hematopoietik dan sel nonproliferasi. Diperoleh dua titik kesetimbangan yaitu $\left(S^*,N^*\right)=\left(0,0\right)$. Titik kesetimbangan ini menunjukkan bahwa adanya kepunahan dari populasi sel tunas hematopoietik. Titik kesetimbangan yang kedua diperoleh adalah $\left(S^*,N^*\right)=\left(S^*,\frac{\gamma(2e^{-\gamma\tau}-1)}{\left(e^{-\gamma\tau}(2\gamma-\delta)-(\gamma-\delta)\right)}S^*\right)$. Untuk memperoleh analisis kestabilan pada titik-titik kesetimbangan tersebut dilakukan dengan menganalisis kestabilan melalui linierisasi persamaan (3.11) dengan titik kesetimbangan $\left(S^*,N^*\right)$.

Linierisasi adalah proses aproksimasi persamaan diferensial nonlinier dengan persamaan diferensial linier. Proses ini dilakukan dengan cara menghilangkan bagian nonlinier dari persamaan diferensial nonlinier dengan menggunakan deret taylor disekitar titik kesetimbangan (S^*,N^*).

Definisi fungsi untuk masing-masing persamaan dari model populasi sel tunas hematopoietik adalah

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt}&=-\gamma S(t)+(\gamma-\delta)N(t)+e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)\equiv F(S,N)\\ \frac{dN(t)}{dt}&=-\delta N(t)-\beta(S(t))N(t)+2e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)\equiv G(S,N)\end{aligned}\qquad(3.18)$$

deret taylor dari persamaan (3.18) adalah

$$\begin{aligned}\frac{dS(t)}{dt}&=F(S^*,N^*)+\frac{\partial F(S^*,N^*)}{\partial S}(S(t)-S^*)+\frac{\partial F(S^*,N^*)}{\partial N}(N(t)-N^*)\\ \frac{dN(t)}{dt}&=G(S^*,N^*)+\frac{\partial G(S^*,N^*)}{\partial S}(S(t)-S^*)+\frac{\partial G(S^*,N^*)}{\partial N}(N(t)-N^*)\end{aligned}\qquad(3.19)$$

dimana

$$S(t) = S(t) - S^* \qquad \mathrm{N}(t) = N(t) - N^*$$

$S(t), N(t)$ adalah deviasi nilai titik kesetimbangan. Pada keadaan setimbang $F(S^*, N^*) = G(S^*, N^*) = 0$ sehingga persamaan (3.19) menjadi

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= \frac{\partial F(S^*, N^*)}{\partial S} S(t) + \frac{\partial F(S^*, N^*)}{\partial N} N(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} &= \frac{\partial G(S^*, N^*)}{\partial S} S(t) + \frac{\partial G(S^*, N^*)}{\partial N} N(t) \end{aligned} \tag{3.20}$$

Persamaan (3.20) adalah persamaan yang terlinierisasi. Kemudian disubstitusikan fungsi $F(S, N)$ dan $G(S, N)$ ke persamaan (3.20) sehingga diperoleh persamaan

$$\frac{dS(t)}{dt} = \frac{\partial F(S^*, N^*)}{\partial S} S(t) + \frac{\partial F(S^*, N^*)}{\partial N} N(t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= \frac{\partial\left(-\gamma S(t) + (\gamma - \delta)N(t) + e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)\right)}{\partial S} S(t) \\ &+ \frac{\partial\left(-\gamma S(t) + (\gamma - \delta)N(t) + e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)\right)}{\partial N} N(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma S(t) + (\gamma - \delta)N(t) + e^{-\gamma\tau}\beta(S^*)N(t-\tau) + e^{-\gamma\tau}N^*\beta'(S^*)S(t-\tau) \tag{3.21}$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \frac{\partial G(S^*, N^*)}{\partial S} S(t) + \frac{\partial G(S^*, N^*)}{\partial N} N(t)$$

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= \frac{\partial\left(-\delta N(t) - \beta(S(t))N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)\right)}{\partial S} S(t) \\ &+ \frac{\partial\left(-\delta N(t) - \beta(S(t))N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)\right)}{\partial N} N(t) \end{aligned}$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = -\left(\delta + \beta(S^*)\right)N(t) - N^*\beta'(S^*)S(t) + 2e^{-\gamma\tau}\left(\beta(S^*)N(t-\tau) + N^*\beta'(S^*)S(t-\tau)\right) \qquad (3.22)$$

Persamaan (3.21) dan (3.22) merupakan persamaan yang sudah dilinierkan dan dapat ditulis kembali sebagai suatu sistem persamaan

$$\begin{aligned} \frac{dS(t)}{dt} &= -\gamma S(t) + (\gamma-\delta)N(t) + e^{-\gamma\tau}\beta(S^*)N(t-\tau) + e^{-\gamma\tau}N^*\beta'(S^*)S(t-\tau) \\ \frac{dN(t)}{dt} &= -\left(\delta + \beta(S^*)\right)N(t) - N^*\beta'(S^*)S(t) \\ &\quad + 2e^{-\gamma\tau}\left(\beta(S^*)N(t-\tau) + N^*\beta'(S^*)S(t-\tau)\right) \end{aligned} \qquad (3.23)$$

3.4 Persamaan Karakteristik

Pada bagian sebelumnya telah diperoleh persamaan hasil linierisasi sistem persamaan nonlinier populasi sel tunas hematopoietik.

Selanjutnya sistem persamaan (3.23) dapat ditulis dalam bentuk matriks

$$\begin{pmatrix} \frac{dS(t)}{dt} \\ \frac{dN(t)}{dt} \end{pmatrix} = A_1 \begin{pmatrix} S(t) \\ N(t) \end{pmatrix} + A_2 \begin{pmatrix} S(t-\tau) \\ N(t-\tau) \end{pmatrix} \qquad (3.24)$$

Dimana $A_1 = \begin{pmatrix} -\gamma & (\gamma-\delta) \\ -N^*\beta'(S^*) & -(\delta+\beta(S^*)) \end{pmatrix}$ dan $A_2 = e^{-\gamma\tau}\begin{pmatrix} N^*\beta'(S^*) & \beta(S^*) \\ 2N^*\beta'(S^*) & 2\beta(S^*) \end{pmatrix}$

Misalkan $N^*\beta'(S^*) = \alpha$ maka A_1 dan A_2 maka dapat ditulis menjadi

$$A_1 = \begin{pmatrix} -\gamma & (\gamma-\delta) \\ -\alpha & -(\delta+\beta(S^*)) \end{pmatrix} \text{ dan } A_2 = e^{-\gamma\tau}\begin{pmatrix} \alpha & \beta(S^*) \\ 2\alpha & 2\beta(S^*) \end{pmatrix}$$

Misalkan solusi dari persamaan (3.23) berbentuk $S(t)=C_1e^{\lambda t}$ dan $N(t)=C_2e^{\lambda t}$ dengan C_1 dan C_2 adalah sebarang konstanta. Kemudian disubstitusikan $S(t)=C_1e^{\lambda t}$ dan $N(t)=C_2e^{\lambda t}$ ke persamaan (3.23) sehingga diperoleh

$$\begin{pmatrix} \frac{dC_1e^{\lambda t}}{dt} \\ \frac{dC_2e^{\lambda t}}{dt} \end{pmatrix} = A_1\begin{pmatrix} C_1e^{\lambda t} \\ C_2e^{\lambda t} \end{pmatrix} + A_2\begin{pmatrix} C_1e^{\lambda t}e^{-\lambda\tau} \\ C_2e^{\lambda t}e^{-\lambda\tau} \end{pmatrix}$$

$$\begin{pmatrix} \lambda C_1e^{\lambda t} \\ \lambda C_2e^{\lambda t} \end{pmatrix} = A_1\begin{pmatrix} C_1e^{\lambda t} \\ C_2e^{\lambda t} \end{pmatrix} + A_2\begin{pmatrix} C_1e^{\lambda t}e^{-\lambda\tau} \\ C_2e^{\lambda t}e^{-\lambda\tau} \end{pmatrix}$$

$$\lambda e^{\lambda t}\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} = A_1e^{\lambda t}\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} + A_2e^{\lambda t}e^{-\lambda\tau}\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix}$$

$$\lambda\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} = A_1\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} + A_2e^{-\lambda\tau}\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix}$$

$$\left(\lambda I - A_1 - A_2e^{-\lambda\tau}\right)\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Misalkan matriks $A\left(\lambda I - A_1 - A_2e^{-\lambda\tau}\right)$ maka diperoleh

$$A\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix} \tag{3.25}$$

Jika

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

Maka A mempunyai invers, yaitu A^{-1} sehingga apabila kedua ruas dikalikan dengan invers $\left(A^{-1}\right)$, maka dari (3.25) diperoleh

$$A^{-1}A\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} = A^{-1}\begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Akibatnya

$$I\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$$

Jadi diperoleh $S(t) = N(t) = 0$ adalah solusi yang trivial. Untuk mendapatkan solusi yang nontrivial $\begin{pmatrix} C_1 \\ C_2 \end{pmatrix} \neq \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \end{pmatrix}$ maka determinan matriks A harus nol, atau dapat ditulis

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

Berdasarkan definisi matriks A, maka diperoleh

$$\left|\left(\lambda I - A_1 - A_2 e^{-\lambda\tau}\right)\right| = 0$$

$$\left|\begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} -\gamma & (\gamma-\delta) \\ -\alpha & -(\delta+\beta(S^*)) \end{pmatrix} - e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\begin{pmatrix} \alpha & \beta(S^*) \\ 2\alpha & 2\beta(S^*) \end{pmatrix}\right| = 0$$

$$\left|\begin{pmatrix} \lambda+\gamma-e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\alpha & \delta-\gamma-e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(S^*) \\ \alpha-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\alpha & \lambda+\delta+\beta(S^*)-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(S^*) \end{pmatrix}\right| = 0$$

$$\left[\left(\lambda+\gamma-e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\alpha\right)\left(\lambda+\delta+\beta(S^*)-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(S^*)\right)\right] - \left[\left(\alpha-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\alpha\right)\left(\delta-\gamma-e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(S^*)\right)\right] = 0 \quad (3.26)$$

Persamaan (3.26) adalah persamaan karakteristik dari sistem (3.11)

3.5 Analisis Kestabilan Titik Tetap Trivial

Salah satu titik kesetimbangan sistem persamaan (3.11) adalah kesetimbangan trivial yaitu $E^0 = (0,0)$. Pada bagian ini, akan dianalisis kestabilan untuk titik kesetimbangan trivial.

Teorema 3.2

Pada titik kesetimbangan trivial, sistem persamaan (3.11) adalah

i. Stabil asimtotik lokal jika $\left(2e^{-\gamma\tau}-1\right)\beta(0)<\delta$

ii. Stabil jika $\left(2e^{-\gamma\tau}-1\right)\beta(0)=\delta$

iii. Tidak stabil jika $\left(2e^{-\gamma\tau}-1\right)\beta(0)>\delta$

Bukti:

Persamaan karakteristik dari sistem persamaan (3.11) adalah

$$\left[\left(\lambda+\gamma-e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\alpha\right)\left(\lambda+\delta+\beta(S^*)-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(S^*)\right)\right] \\ -\left[\left(\alpha-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\alpha\right)\left(\delta-\gamma-e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(S^*)\right)\right]=0$$

$$\left(\lambda+\gamma\right)\left(\lambda+\delta+\beta(S^*)-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(S^*)-e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\alpha\right) \\ +\alpha\left(e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\delta-\delta+\gamma-e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\gamma\right)=0 \qquad (3.27)$$

Untuk titik kesetimbangan $E^0=\left(S^*,N^*\right)=(0,0)$, maka $\alpha=N^*\beta'(S^*)=0$, sehingga persamaan (3.27) menjadi

$$\left(\lambda+\gamma\right)\left(\lambda+\delta+\beta(0)-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(0)\right)=0 \qquad (3.28)$$

$\left(\lambda+\gamma\right)=0$ atau $\left(\lambda+\delta+\beta(0)-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(0)\right)=0$

Dari persamaan (3.28) diperoleh akar karakteristik yang bernilai riil negatif $\lambda=-\gamma$ dan akar dari

$$\left(\lambda+\delta+\beta(0)-2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(0)\right)=0 \qquad (3.29)$$

Persamaan (3.29) mempunyai satu solusi akar karakteristik yang bernilai riil misalkan λ_0 dan misalkan ada λ yang merupakan akar-akar lain dari persamaan (3.29) dimana $\lambda\neq\lambda_0$ yang memenuhi $\mathrm{Re}\left(\lambda\right)<\lambda_0$. Misal diberikan suatu pemetaan $\lambda \mapsto \lambda + \delta + \beta(0) - 2e^{-\lambda\tau} e^{-\gamma\tau} \beta(0) = 0$ sebagai suatu fungsi dari λ bernilai riil.

Diasumsikan bahwa $\lambda = \mu + i\omega \neq \lambda_0$ yang memenuhi persamaan (3.29). sehingga persamaan (3.29) menjadi

$$\mu + i\omega + \delta + \beta(0) - 2e^{-(\mu+i\omega)\tau} e^{-\gamma\tau} \beta(0) = 0$$

$$\mu + i\omega + \delta + \beta(0) - 2e^{-\mu\tau} e^{-i\omega\tau} e^{-\gamma\tau} \beta(0) = 0$$

Dengan menggunakan rumus euler $e^{-i\omega\tau} = \cos\omega\tau - i\sin\omega\tau$ maka diperoleh

$$\mu + i\omega + \delta + \beta(0) - 2e^{-\mu\tau} e^{-\gamma\tau} \beta(0)\left(\cos\omega\tau - i\sin\omega\tau\right) = 0 \qquad (3.30)$$

Dengan mengambil bagian riil dari persamaan (3.30) diperoleh

$$\mu + \delta + \beta(0) - 2e^{-\mu\tau} e^{-\gamma\tau} \beta(0)\cos\omega\tau = 0$$

Selain itu, untuk akar yang riil, juga diperoleh

$$\lambda_0 + \delta + \beta(0) - 2e^{-\lambda_0\tau} e^{-\gamma\tau} \beta(0) = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan untuk akar yang riil adalah

$$\mu - \lambda_0 = 2e^{-\gamma\tau} \beta(0)\left(e^{-\mu\tau}\cos\omega\tau - e^{-\lambda_0\tau}\right) = 0$$

Andaikan bahwa $\mu > \lambda_0$ maka $2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\left(e^{-\mu\tau}\cos\omega\tau - e^{-\lambda_0\tau}\right) < 0$ sehingga kontradiksi dengan yang diketahui bahwa $\mu \leq \lambda_0$. Sekarang jika $\mu = \lambda_0$ maka diperoleh

$$\lambda_0 - \lambda_0 = 2e^{-\gamma\tau}\beta(0)\left(e^{-\lambda_0\tau}\cos\omega\tau - e^{-\lambda_0\tau}\right)$$

$$0 = e^{-\lambda_0\tau}\cos\omega\tau - e^{-\lambda_0\tau}$$

$$\cos\omega\tau = 1 \qquad \forall\tau \geq 0$$

Hal ini mengakibatkan $\sin\omega\tau = 0$. Sekarang berdasarkan bagian imaginer dari persamaan (3.30) diperoleh $\omega + 2e^{-\mu\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(0)\sin\omega\tau = 0$. Sehingga diperoleh $\omega = 0$ dan $\lambda = \lambda_0$, kontradiksi dengan yang diketahui bahwa $\lambda \neq \lambda_0$ maka pengandaian salah dan $\mu < \lambda_0$. Sehingga akar riil λ_0 akan bernilai negatif jika $\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)\beta(0) < \delta$. Dengan kondisi ini, akan diperoleh akar-akar riil dari sistem persamaan (3.11) bernilai negatif sehingga E^0 stabil asimtotik.

Apabila $\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)\beta(0) = \delta$ maka diperoleh akar dari persamaan (3.30) bernilai nol. Sehingga diperoleh akar-akar persamaan (3.11) adalah $\lambda = -\gamma$ atau λ=0, maka E^0 stabil.

Apabila $\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)\beta(0) > \delta$ maka akar persamaan (3.29) akan bernilai riil positif. Dengan kondisi ini, akan diperoleh salah satu akar riil dari sistem persamaan (3.11) bernilai positif sehingga E^0 tidak stabil.

Sebagai contoh kasus untuk kesetimbangan trivial, akan digunakan berbagai kondisi pada teorema 3.1. Dalam skripsi, digunakan nilai parameter untuk persamaan (3.11) adalah

$$\begin{aligned} &\gamma = 0.1, \quad \delta = 0.05, \quad \beta_0 = 1.77 \\ &\theta = 1, \qquad n = 12 \end{aligned} \tag{3.31}$$

(Adimy, dkk, 2005)

Parameter-parameter tersebut mendeskripsikan bahwa sel tunas proliferasi berkurang sebesar 10% perhari karena adanya kematian secara alami atau disebut apoptosis sedangkan sel tunas nonproliferasi berkurang sebesar 5% perhari. Laju maksimal sel memasuki fase proliferasi adalah sebesar 1.77 dan sensitivitas laju reintroduksi sebesar 12.

Berdasarkan teorema 3.2 maka pada titik kesetimbangan trivial, sistem persamaan (3.11) adalah

i. Stabil asimtotik lokal jika $\tau > \frac{1}{\gamma}\ln\frac{2\beta(0)}{\beta(0)+\delta}$

ii. Stabil jika $\tau = \frac{1}{\gamma}\ln\frac{2\beta(0)}{\beta(0)+\delta}$

iii. Tidak stabil jika $\tau < \frac{1}{\gamma}\ln\frac{2\beta(0)}{\beta(0)+\delta}$

Persamaan karakteristik dari sistem persamaan (3.11) pada titik kesetimbangan trivial adalah persamaan (3.28), sehingga diperoleh akar-akar dari persamaan (3.28) adalah

$$\lambda = -\gamma \text{ atau } \lambda = -\delta - \beta(0) + 2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(0) \tag{3.32}$$

Salah satu akarnya adalah $\lambda = -\gamma = -0.2$

Akar yang lain adalah akar pada persamaan

$$\lambda = -\delta - \beta(0) + 2e^{-\lambda\tau}e^{-\gamma\tau}\beta(0) = -\delta - \beta(0) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(0) \tag{3.33}$$

Dengan menggunakan parameter yang diberikan pada persamaan (3.31) diperoleh

$$\frac{1}{\gamma}\ln\frac{2\beta(0)}{\beta(0)+\delta} = 6.6529$$

Kondisi 1 pilih $\tau = 3.33$ maka diperoleh akar dari persamaan (3.33) adalah $\lambda = -0.0086$, sehingga pada kondisi ini titik kesetimbangan trivial adalah stabil asimtotik lokal.

Kondisi 2 pilih $\tau = 6.6529$ maka diperoleh akar dari persamaan (3.33) adalah $\lambda = 0$, sehingga pada kondisi ini titik kesetimbangan trivial adalah stabil.

Kondisi 3 pilih $\tau = 6.5$ maka diperoleh akar dari persamaan (3.33) adalah $\lambda = 0.028$, sehingga pada kondisi ini titik kesetimbangan trivial adalah tidak stabil.

3.6 Analisis Kestabilan Titik Tetap Nontrivial

Titik tetap nontrivial sistem persamaan (3.11) adalah persamaan (3.15). dari persamaan (3.9) dan (3.14) diperoleh

$$\beta\left(S^*\right) = \frac{\delta}{\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)}$$

$$\beta_0 \frac{\theta^n}{\theta^n + \left(S^*\right)^n} = \frac{\delta}{\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)}$$

$$S^* = \theta\left[\frac{\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)\beta_0}{\delta} - 1\right]^{\frac{1}{n}} \qquad (3.34)$$

Sehingga

$$N^* = \theta\left[\frac{\gamma(2e^{-\gamma\tau} - 1)}{\left(e^{-\gamma\tau}(2\gamma - \delta) - (\gamma - \delta)\right)}\right]\left[\frac{\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)\beta_0}{\delta} - 1\right]^{\frac{1}{n}}$$

Berdasarkan teorema 3.1 untuk menjamin bahwa diperoleh solusi yang nontrivial adalah berlakunya kondisi (3.17) yang ekuivalen dengan

$$\beta(0) > \delta \qquad \text{dan} \qquad 0 \le \tau \le \bar{\tau} := \frac{1}{\gamma} \ln\left|\frac{2\beta(0)}{\delta + \beta(0)}\right| \tag{3.35}$$

Teorema 3.3

Jika $\delta < \beta(0)$ dan $\tau = 0$, maka titik kesetimbangan nontrivial adalah stabil asimtotik lokal.

Bukti:

Persamaan karakteristik dari sistem persamaan (3.11) adalah persamaan (3.26), jika $\tau = 0$, maka persamaan (3.26) menjadi

$$(\lambda + \gamma)\left(\lambda + \delta - \beta(S^*) - \alpha\right) \tag{3.36}$$

Maka akar-akar dari persamaan (3.36) adalah

$$\lambda = -\gamma \text{ atau } \lambda = -\delta + \beta(S^*) + \alpha$$

Karena β adalah fungsi yang turun, maka untuk menjamin akar $\lambda = -\delta + \beta(S^*) + \alpha$ bernilai riil negatif, maka $\delta < \beta(0)$

Sekarang untuk $\tau \neq 0$

Misalkan akar dari persamaan karakteristik (3.26) adalah $\lambda = i\omega$ sehingga persamaan (3.26) menjadi

$$(i\omega)^2 + \left(\delta + \gamma + \beta\left(S^*\right) - 2e^{-i\omega\tau}e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right) - \alpha e^{-i\omega\tau}e^{-\gamma\tau}\right)i\omega$$
$$+\alpha\left(e^{-i\omega\tau}e^{-\gamma\tau}\delta - e^{-i\omega\tau}e^{-\gamma\tau}\gamma + \gamma - \delta\right) + \gamma\left(\delta + \beta\left(S^*\right) - 2e^{-i\omega\tau}e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\right) = 0$$

Dengan menggunakan rumus euler $e^{-i\omega\tau} = \cos\omega\tau - i\sin\omega\tau$ maka diperoleh

$$-\omega^2 + \left(\delta + \gamma + \beta\left(S^*\right) - 2\left(\cos\omega\tau - i\sin\omega\tau\right)e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right) - \alpha\left(\cos\omega\tau - i\sin\omega\tau\right)e^{-\gamma\tau}\right)i\omega$$
$$+\alpha\left(\left(\cos\omega\tau - i\sin\omega\tau\right)e^{-\gamma\tau}\delta - \left(\cos\omega\tau - i\sin\omega\tau\right)e^{-\gamma\tau}\gamma + \gamma - \delta\right)$$
$$+\gamma\left(\delta + \beta\left(S^*\right) - 2\left(\cos\omega\tau - i\sin\omega\tau\right)e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\right) = 0$$

dengan memisahkan bagian real dan imaginernya maka diperoleh

$$-\omega^2+\alpha\gamma-\alpha\delta+\gamma\delta+\gamma\beta\left(S^*\right)=\left(2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)+\alpha e^{-\gamma\tau}\right)\omega\sin\omega\tau$$
$$-\left(\alpha e^{-\gamma\tau}\delta-\alpha e^{-\gamma\tau}\gamma-2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\gamma\right)\cos\omega\tau$$

$$\left(\delta+\gamma+\beta\left(S^*\right)\right)i\omega=\left(2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)+\alpha e^{-\gamma\tau}\right)i\omega\cos\omega\tau$$
$$+\left(\alpha e^{-\gamma\tau}\delta-\alpha e^{-\gamma\tau}\gamma-2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\gamma\right)i\sin\omega\tau$$

Masing-masing bagian riil dan imaginer dikuadratkan kedua ruas

$$\left(-\omega^2+\alpha\gamma-\alpha\delta+\gamma\delta+\gamma\beta\left(S^*\right)\right)^2=\left(2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)+\alpha e^{-\gamma\tau}\right)^2\omega^2\sin^2\omega\tau$$
$$-\left(\alpha e^{-\gamma\tau}\delta-\alpha e^{-\gamma\tau}\gamma-2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\gamma\right)^2\cos^2\omega\tau$$

$$-\left(\delta+\gamma+\beta\left(S^*\right)\right)^2\omega^2=-\left(2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)+\alpha e^{-\gamma\tau}\right)^2\omega^2\cos^2\omega\tau$$
$$-\left(\alpha e^{-\gamma\tau}\delta-\alpha e^{-\gamma\tau}\gamma-2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\gamma\right)^2\sin^2\omega\tau$$

Kemudian persamaan bagian riil dan imaginer dikurangkan sehingga diperoleh

$$\left(-\omega^2+\alpha\gamma-\alpha\delta+\gamma\delta+\gamma\beta\left(S^*\right)\right)^2+\left(\delta+\gamma+\beta\left(S^*\right)\right)^2\omega^2$$
$$=\left(2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)+\alpha e^{-\gamma\tau}\right)^2\omega^2-\left(\alpha e^{-\gamma\tau}\delta-\alpha e^{-\gamma\tau}\gamma-2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\gamma\right)^2$$

$$\omega^4+\left(\delta^2+2\delta\beta\left(S^*\right)+\beta\left(S^*\right)^2+\gamma+2\alpha\delta-\gamma\delta\right)\omega^2$$
$$+\left(\alpha\gamma-\alpha\delta+\gamma\delta+\gamma\beta\left(S^*\right)\right)^2-\left(\alpha e^{-\gamma\tau}\delta-\alpha e^{-\gamma\tau}\gamma-2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\gamma\right)^2=0 \tag{3.37}$$

Misalkan

$$\lambda=\omega^2$$
$$p=\left(\delta^2+2\delta\beta\left(S^*\right)+\beta\left(S^*\right)^2+\gamma+2\alpha\delta-\gamma\delta\right)$$
$$q=\left(\alpha\gamma-\alpha\delta+\gamma\delta+\gamma\beta\left(S^*\right)\right)^2-\left(\alpha e^{-\gamma\tau}\delta-\alpha e^{-\gamma\tau}\gamma-2e^{-\gamma\tau}\beta\left(S^*\right)\gamma\right)^2$$

Maka persamaan (3.37) dapat ditulis menjadi

$$\lambda^2+p\lambda+q=0 \tag{3.38}$$

Karena $\beta\left(S^*\right)$ adalah fungsi yang turun, maka persamaan (3.38) memiliki nilai $p>0,\ q>0$ apabila berlaku ketaksamaan (3.35) sehingga persamaan (3.38) mempunyai solusi bernilai riil negatif atau bernilai konpleks dengan bagian riilnya negatif. Oleh karena itu, adalah stabil asimtotik lokal.

Berdasarkan persamaan (3.36) maka untuk $\tau=0$ sistem persamaan (3.11) mempunyai nilai-nilai karakteristik $\lambda=-\gamma$ atau $\lambda=-\delta+\beta(S^*)+\alpha$,

Kondisi 1. Dengan menggunakan parameter sesuai dengan persamaan (3.31), maka diperoleh $\lambda=-0.2$ atau $\lambda=-0.2678$, maka dapat disimpulkan bahwa persamaan (3.11) dengan $\tau=0$ dan nilai parameter (3.31) adalah stabil asimtotik lokal

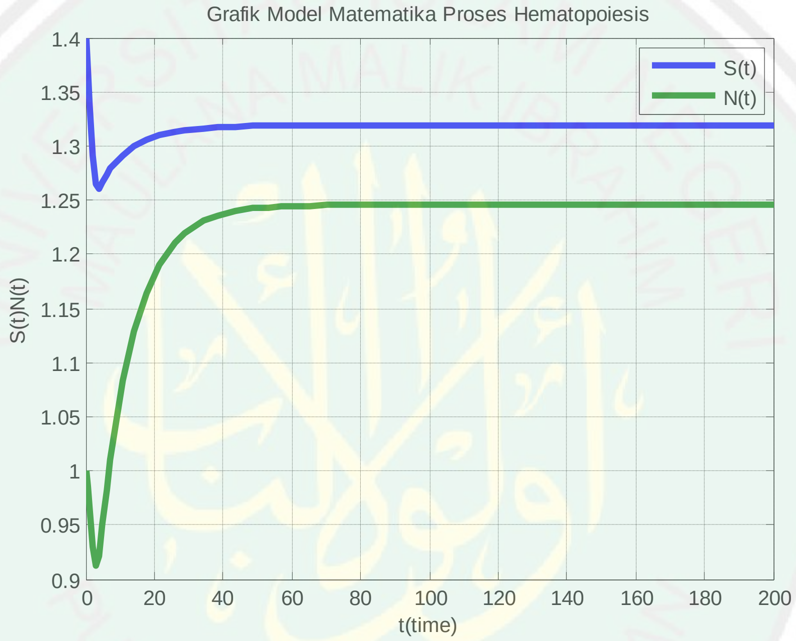
Kondisi 2. Dengan menggunakan parameter sesuai dengan persamaan (3.31) tetapi mengganti nilai $\delta=1.8>\beta(0)$, maka diperoleh $\lambda=-0.2$ atau $\lambda=0.2$ maka dapat disimpulkan bahwa persamaan (3.11) dengan $\tau=0$ dan nilai parameter (3.31) dan $\delta>\beta(0)$ adalah tidak stabil

Kondisi 1. Untuk $\tau\neq 0$ dan menggunakan parameter pada (3.31) diperoleh akar-akar dari persamaan (3.38) adalah -0.001 dan -0.0818 sehingga persamaan tersebut adalah stabil

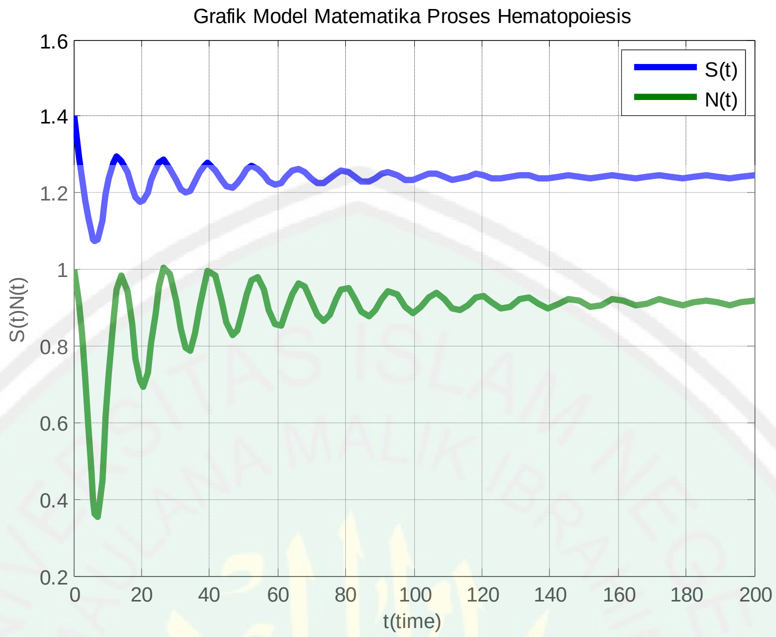
Kondisi 2. dengan menggunakan parameter pada (3.31) tetapi dengan mengganti $\delta>\beta(0)$ misal dipilih $\delta=1.8$ maka diperoleh akar-akar dari persamaan (3.38) adalah 1.5589 $\pm$ 2.6865i sehingga persamaan (3.38) tidak stabil.

3.7 Simulasi Solusi Numerik

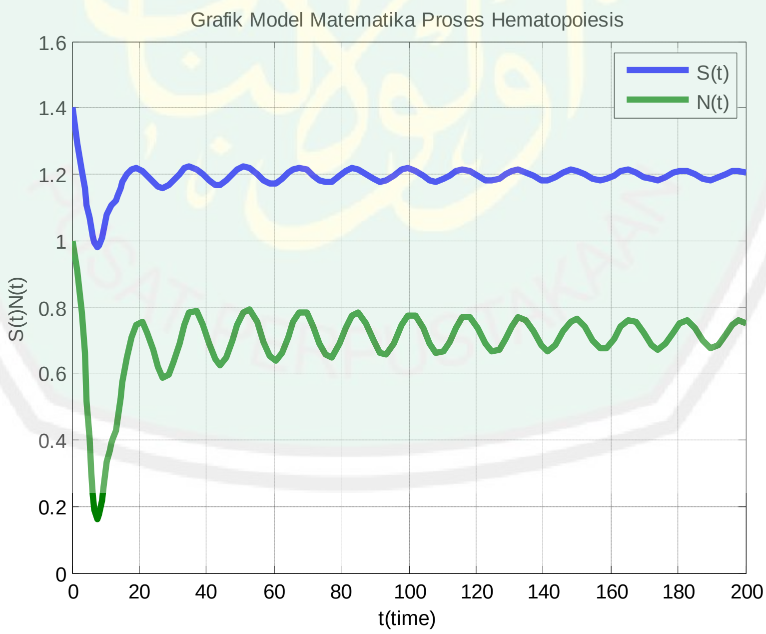
Pada bagian ini, akan ditampilkan grafik solusi numerik dari sistem persamaan (3.11) dengan menggunakan bantuan program matlab dan menggunakan nilai parameter pada (3.31). Sebagai perbandingan, akan diberikan beberapa perubahan kondisi untuk perlambatan waktu.



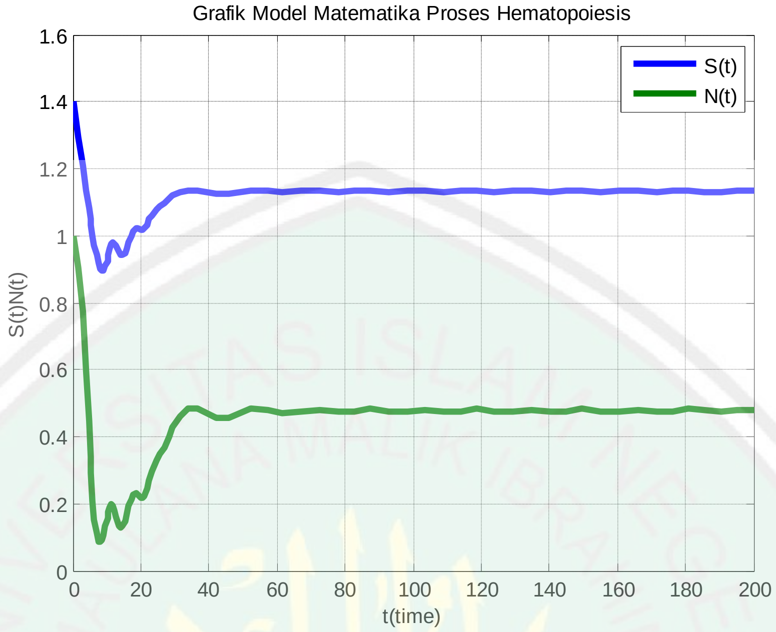
Gambar 3.2. Grafik Populasi Sel Tunas Hematopoietik dengan Nilai Parameter yang Diberikan pada (3.31), $\tau = 1$



Gambar 3.3. Grafik Model Populasi Sel Tunas Hematopoietik dengan Nilai Parameter yang Diberikan pada (3.31), $\tau = 3.5$



Gambar 3.4. Grafik Model Populasi Sel Tunas Hematopoietik dengan Nilai Parameter yang Diberikan pada (3.31) dengan $\tau = 4.52$



Gambar 3.5. Grafik Model Populasi Sel Tunas Hematopoietik dengan Nilai Parameter yang Diberikan pada (3.31) dan $\tau = 5.5$

Dengan nilai parameter yang sama dan nilai awal yang sama analisis akan membandingkan perilaku kestabilan solusi numerik untuk model populasi sel tunas hematopoietik dengan berbagai waktu tunda.

Gambar 3.2 adalah gambar dari sistem persamaan (3.11) dengan nilai parameter pada persamaan (3.31) dan menggunakan waktu perlambatan $\tau = 1$ dan diberikan nilai awal $S(0) = 1.4$ dan $N(0) = 1$. Pada kondisi ini, awalnya baik populasi sel tunas maupun sel non proliferasi mengalami penurunan kemudian mengalami kenaikan dan akhirnya mencapai kestabilan di titik 1.3 untuk sel tunas dan 1.2 untuk sel nonproliferasi pada hari ke 17.

Gambar 3.3 adalah gambar dari sistem persamaan (3.11) dengan nilai parameter pada persamaan (3.31) dan menggunakan waktu perlambatan $\tau = 3.5$

dan diberikan nilai awal $S(0)=1.4$ dan $N(0)=1$. Pada kondisi ini, sistem mengalami osilasi pada hari ke 10.

Gambar 3.4 adalah gambar dari sistem persamaan (3.11) dengan nilai parameter pada persamaan (3.31) dan menggunakan waktu perlambatan $\tau=4.52$ dan diberikan nilai awal $S(0)=1.4$ dan $N(0)=1$. Pada kondisi ini, osilasi sistem menjadi semakin besar dari pada kondisi pada saat perlambatan 3.5. Sampai pada hari ke-12 sistem masih belum mencapai titik kesetimbangannya. Dapat dilihat bahwa pada kondisi ini sistem akan menuju titik tetap yang lebih rendah dari pada kondisi sebelumnya.

Gambar 3.4 adalah gambar dari sistem persamaan (3.11) dengan nilai parameter pada persamaan (3.31) dan menggunakan waktu perlambatan $\tau=5.5$ dan diberikan nilai awal $S(0)=1.4$ dan $N(0)=1$. Pada kondisi ini, osilasi sistem berkurang dan sistem mulai stabil lagi pada hari ke 40 untuk sel tunas dan hari ke-60 untuk sel nonproliferasi. Akan tetapi pada kondisi ini, sistem menuju titik tetap yang lebih rendah dari pada kondisi-kondisi sebelumnya

Berdasarkan perbandingan keempat gambar di atas, maka dapat disimpulkan bahwa waktu perlambatan sangat mempengaruhi kestabilan untuk sistem (3.11). Osilasi pada solusi numerik sistem persamaan (3.11) terjadi pada interval waktu perlambatan $3\leq\tau<5.5$ dan osilasi terbesar ketika sistem berada pada kondisi dengan perlambatan 4.52. Sistem akan kembali stabil ketika waktu perlambatannya $\tau\geq5.5$. Osilasi dalam hal ini menunjukkan bahwa proses produksi sel darah yang terjadi di dalam sum-sum tulang tidak stabil sehingga hal ini dapat berimplikasi terhadap sirkulasi jumlah sel darah yang ada di dalam tubuh juga tidak stabil. Apabila titik kestabilan merepresentasikan jumlah populasi sel darah, maka apabila semakin besar nilai perlambatan atau semakin lama durasi yang diperlukan sel dalam suatu siklus proliferasi maka kestabilan akan semakin menuju nol, dalam hal ini berarti terjadi kepunahan pada populasi sel darah.

3.8 Analisis Model Matematika Hematopiesis dalam Pandangan Islam

Islam adalah agama yang mencakup berbagai aspek kehidupan. Islam merupakan ajaran yang diberikan kepada manusia untuk dijadikan dasar dan pedoman hidup di dunia maupun akhirat. Al-Qur’an memberikan kepada manusia kunci ilmu pengetahuan tentang dunia dan akhirat serta menyediakan peralatan-peralatan untuk mencari dan meneliti segala sesuatu agar dapat mengungkap dan mengetahui keajaiban dari kedua dunia itu. Salah satu fenomena alam yang telah tersirat di dalam Al-Qur’an adalah tentang darah. Dalam Al-Qur’an terdapat dua kata yang mempunyai arti darah yaitu kata *‘alaqah* dan kata *ad-dam*.

Hasil analisis terhadap model matematika pada proses produksi sel darah menunjukkan bahwa darah yang dimaksud dalam model tersebut adalah darah yang dalam Al-Qur’an disebut sebagai *ad-dam* atau darah yang mengalir. Hasil analisis matematika terhadap model tersebut mengasilkan beberapa teorema yang berhubungan dengan kestabilan model. Kestabilan yang dimaksudkan disini adalah keadaan diamana populasi sel tunas yang ada di dalam tubuh setimbang atau stabil sehingga tidak berbahaya bagi manusia. Analisis ini sangat diperlukan sesuai dengan perintah dalam Al-Qur’an Surat Al-Anfaal ayat 53

ذَٰلِكَ بِأَنَّ ٱللَّهَ لَمۡ يَكُ مُغَيِّرًا نِّعۡمَةً أَنۡعَمَهَا عَلَىٰ قَوۡمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُواْ مَا بِأَنفُسِهِمۡ وَأَنَّ ٱللَّهَ سَمِيعٌ عَلِيمٌ ٥٣

Artinya: *" (Siksaan) yang demikian itu adalah karena sesungguhnya Allah sekali-kali tidak akan mengubah sesuatu nikmat yang telah dianugerahkan-Nya kepada suatu kaum, hingga itu kaum mengubah apa-apa yang ada pada diri mereka sendiri, dan sesungguhnya Allah Maha Mendengar lagi Maha Mengetahui"*

Dalam ayat tersebut dijelaskan bahwa Allah tidak akan mengubah suatu kaum apabila ia tidak berusaha untuk mengubah apa yang ada pada diri mereka sendiri. Hasil analisis menunjukkan bahwa model produksi sel darah akan bersifat stabil apabila beberapa kondisi harus terpenuhi. Apabila dalam faktanya kondisi yang diperlukan agar proses produksi sel darah itu stabil sudah terpenuhi maka hendaknya kondisi itu tetap dijaga. Akan tetapi apabila kondisi yang diperlukan itu belum terpenuhi maka hendaknya dilakukan analisis lanjutan dengan mengamati variabel-variabel yang berhubungan sehingga dapat dihasilkan keadaan yang stabil karena Allah tidak akan serta-merta menjadikan keadaan proses produksi sel darah menjadi stabil tanpa adanya usaha manusia untuk mengubah keadaan yang semula tidak stabil tersebut menjadi stabil.

BAB IV
PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Dari pembahasan pada bab sebelumnya, dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. Model matematika untuk populasi sel tunas hematopoietik dengan laju kematian yang berbeda $(\gamma \neq \delta)$ antara sel proliferase dan sel nonproliferase adalah

$$\frac{dS(t)}{dt} = -\gamma S(t) + (\gamma - \delta)N(t) + e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)$$
$$\frac{dN(t)}{dt} = -\delta N(t) - \beta(S(t))N(t) + 2e^{-\gamma\tau}\beta(S(t-\tau))N(t-\tau)$$

Diperoleh dua titik kesetimbangan dari persamaan di atas yaitu

$$E^0 = (0,0) \text{ dan } \left(S^*, N^*\right) = \left(S^*, \frac{\gamma(2e^{-\gamma\tau} - 1)}{\left(e^{-\gamma\tau}(2\gamma - \delta) - (\gamma - \delta)\right)} S^*\right)$$

dengan suatu kondisi perlu untuk menjamin agar diproleh solusi yang nontrivial yaitu $(2e^{-\gamma\tau} - 1)\beta(0) > \delta.$

Kestabilan pada solusi trivial $E^0 = (0,0)$ adalah

i. Stabil asimtotik lokal jika $\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)\beta(0) < \delta$

ii. Stabil jika $\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)\beta(0) = \delta$

iii. Tidak stabil jika $\left(2e^{-\gamma\tau} - 1\right)\beta(0) > \delta$

Untuk solusi nontrivial apabila berlaku $\delta < \beta(0)$ maka model matematika proses produksi sel darah adalah stabil asimtotik

2. Hasil grafik untuk model matematika proses hematopoiesis dengan menggunakan bantuan program matlab dengan berbagai nilai waktu tunda menunjukkan bahwa waktu tunda mempengaruhi kestabilan dari sistem (3.11). Sistem (3.11) mulai mengalami osilasi ketika pada kondisi perlambatan sebesar $\tau = 3.5$, dan osilasi terbesar ketika berada pada kondisi perlambatan $\tau = 4.52$. sistem akan mulai stabil lagi ketika berada pada kondisi dengan perlambatan sebesar $\tau = 5.5$. dalam hal ini perlambatan juga mempengaruhi titik tetap dari sistem, yaitu apabila semakin besar nilai perlambatan, maka sistem (3.11) akan menuju nol.

4.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya dapat dibahas mengenai:

1. Analisis model matematika pada proses produksi sel darah jika diaplikasikan pada berbagai penyakit darah seperti leukemia, anemia, thalasemia dan lain-lain.

DAFTAR PUSTAKA

Abdussakir. 2007. *Ketika Kiai Mengajar Matematika*. Malang: UIN Malang Press

Adimy, Mustafa. Crauste, Fabien dan Ruan, Shigui. 2005. *A Mathematical Study of the Hematopoiesis Process with Application to Chronic Myelogenous Leukemia*. SIAM J. Appl. Math. Vol 65. pp.1328-1352

Al-Jazairi, Syaikh Abu Bakar Jabir. 2008. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar Jilid 5*. Jakarta Timur: Darus Sunnah Press

Al-Maraghi, Ahmad Musthofa. 1993. *Tafsir Al-Maraghi 8*. Semarang: CV Toha Putra

Al-Qurtubi, Syaikh Imam. 2009. *Tafsir Al Qurtubi*. Terjemahan Fathurrahman Abdul Hamid, Dudi Rosyadi, Marwan Affandi, Jakarta: Pustaka Azzam

Anton, Howard dan Rorres, Chris. 2004. *Aljabar Linear Elementer versi Aplikasi Jilid1*. Jakarta: Erlangga

Ayres, Frank dan Ault, J.C. 1995. *Theory and Problem of Differential Equations SI (Metric) Edition (Schaum Series)*. Terjemahan Ratna Lily. Jakarta: Erlangga

Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press

Boyce, William E dan DilPrima, Richard C. 1999. *ODE Architect Companion*. New York: John Willey & Sons, Inc

Boyce, William E dan DilPrima, Richard C. 2001. *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. New York: John Willey & Sons, Inc

Cain, John W and Reynolds Angela M. 2010. *Ordinary and Partial Differential Equation: An Introduction to Dynamical System*. Virginia: Center for Teaching Excellence

Chen. 2008. *Linear Algebra*. London: Imperial College

Corwin, Elizabeth J. 2009. *Buku Saku Patofisiologi*. Jakarta: EGC

Crauste, Fabien. 2006. *Global Asymptotic and Hopf Bifurcation for a Blood Cell Production Model*. Mathematical Bioscience Engineering volume 3. pp.325-346

Lara, Dwi N.Y. 2009. *Dinamika Model Penyembuhan Sel Darah Putih Karena Adanya Virus HIV Dengan Terapi Protease Inhibitor*. Skripsi S1 tidak dipublikasikan Departemen Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Bogor: Institut Pertanian Bogor

Finizio, N dan Ladas, G. 1982. *An Introduction to Differential Equation With Difference Equation, Fourier Analysis and Partial Differential Equations*. California: Wadsworth

Hariyanto, dkk. 1992. *Persamaan Diferensial Biasa Modul 1-9. Cetakan ke-1*. Jakarta: Universitas Terbuka

Jusuf, Ahmad Aulia. 2008. *Aspek Dasar Sel Punca Embrionik (Embryonic Stem Cells) dan Potensi Pengembangannya*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI

Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modeling (Aplikasi Pada Kedokteran, Imunologi, Biologi, Ekonomi, Perikanan)*. Malang: UIN Press

Pamuntjak, dkk. 1990. *Persamaan Diferensial Biasa*. Bandung: ITB

Robinson, R. Clark. 2004. *An Introduction to Dynamical Systems Continuous and Discrete*. New Jersey: Pearson Education, Inc

Ross, Shepley L. 1984. *Differential Equation*. New York: John Willey & Sons, Inc

Shihab, M Quraish. 1992. *Tafsir Al-Amanah*. Jakarta: Pustaka Kartini

Stedman. 2001. *Kamus Ringkas Kedokteran*. Jakarta: EGC

Syarjaya, Syibli. 2008. *Tafsir Ayat-Ayat Ahkam*. Serang: Rajawali pers

Waluya. 2006. *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu

Williams, L. 2004. Comprehensive Review of Hematopoiesis and Immunology: Implications for Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. dalam Ezzone,S. *Hematopoietic Stem Cell Transplantation: A Manual for Nursing Practice.* Oncology Nursing Society. Pittsburg, PA (pp.1-13)

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

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Anita Ambarsari
NIM : 09610068
Fakultas/ Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika
Judul Skripsi : Analisis Model Matematika Pada Proses Produksi Sel Darah (*Hematopoiesis*)
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Achmad Nashichuddin, M.A

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	9 November 2012	Konsultasi BabI, BabII	1.
2.	13 November 2012	Konsultasi Bab I Kajian Agama	2.
3.	20 November 2012	Konsultasi Bab I,II	3.
4.	21 November 2012	Konsultasi Bab II Kajian Agama	4.
5.	14 Desember 2012	ACC Kajian agama	5.
6.	22 Desember 2012	Konsultasi Bab III	6.
7.	3 Januari 2013	Konsultasi Bab III Agama	7.
8.	3 Januari 2013	Konsultasi Bab III	8.
9.	5 Januari 2013	Konsultasi Bab III	9.
10.	5 Januari 2013	ACC Bab III Kajian Agama	10.
11.	7 Januari 2013	Konsultasi Bab III	11.
12.	8 Januari 2013	Konsultasi Bab III	12.
13.	9 Januari 2013	ACC BabI, BabII, BabIII	13.
14.	10 Januari 2013	ACC Keseluruhan	14.

Malang, 11 Januari 2013
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

LAMPIRAN-LAMPIRAN

Lampiran 1

Program Matlab Model Matematika pada Proses Produksi Sel Darah

```
function sol=hema
global tau
tau=9;
sol=dde23(@ddes1,tau,[1.4;1],[0,200]);
figure(1)
plot(sol.x,sol.y,'LineWidth',3)
legend('S(t)','N(t)')
xlabel('t(time)')
ylabel('S(t)N(t)')
title('Grafik Model Matematika Proses Hematopoiesis')
grid on

function dydt=ddes1(t,y,Z)
global tau
S=y(1);
N=y(2);
Stau=Z(1,1);
Ntau=Z(2,1);
%parameter-parameter yang diberikan
delta=0.05;
gamma=0.1;
betanol=1.77;
teta=1;
n=3;
%==================================
beta=betanol*(teta^n/(teta^n+S^n));
btau=betanol*(teta^n/(teta^n+Stau^n));
dSdt=-gamma*S+(gamma-delta)*N+exp(-gamma*tau)*btau*Ntau;
dNdt=-delta*N-(beta*N)+(2*exp(-gamma*tau)*btau*Ntau);
dydt=[dSdt;dNdt];
```

Lampiran 2

Program Matlab Model Logistik Tanpa dan dengan Perlambatan

```
% program Persamaan Logistik tanpa perlambatan
function Untitled
t=0:0.1:100;
initial_x=0.1;
[t,x]=ode45(@kk,t,initial_x);

plot(t,x(:,1),'LineWidth',3);
xlabel('t');ylabel('N(t)');
grid on
axis ([0 20 0 110])

function dxdt=kk(t,x)
dxdt=1*x*(1-(x/100));
end
end
% program Persamaan Logistik dengan perlambatan
function sol=aa
global tau
tau=1.5;
sol=dde23(@ddes1,tau,1,[0,100]);
plot(sol.x,sol.y,'LineWidth',3)
grid on
xlabel('t(time)')
ylabel('N(t)')

function dydt=ddes1(t,y,Z)
global tau
N=y(1);
Ntau=Z(1,1);
dNdt=1*N*(1-(Ntau/100));
dydt=dNdt;
```

Lampiran 3

Solusi Numerik Model Proses Produksi Sel Darah dengan Perlambatan $\tau = 1$

Hari	S	N
0	1.4000	1.0000
0.2500	1.3844	0.9937
0.3750	1.3771	0.9891
0.5000	1.3695	0.9855
0.7500	1.3545	0.9773
0.8750	1.3474	0.9715
1.0000	1.3400	0.9668
1.5000	1.3111	0.9456
1.7500	1.3038	0.9377
2.0000	1.2917	0.9297
2.5000	1.2728	0.9149
2.7500	1.2721	0.9149
3.0000	1.2654	0.9123
3.5000	1.2579	0.9102
3.7500	1.2615	0.9184
4.0000	1.2597	0.9219
4.5000	1.2607	0.9326
4.7500	1.2644	0.9431
5.0000	1.2655	0.9502
5.5000	1.2695	0.9664
5.7500	1.2714	0.9745
6.0000	1.2732	0.9822
6.5000	1.2767	0.9974
6.7500	1.2776	1.0031
7.0000	1.2790	1.0100
8.8433	1.2877	1.0563
9.7650	1.2883	1.0654
10.6866	1.2924	1.0852
12.3533	1.2958	1.1096
13.1866	1.2975	1.1173
14.0200	1.2990	1.1287
17.5567	1.3065	1.1710
19.3251	1.3074	1.1729
21.0935	1.3089	1.1901
23.1713	1.3128	1.1989
25.0429	1.3142	1.2156
26.0174	1.3140	1.2165
28.3761	1.3127	1.2110
30.7349	1.3103	1.2144
31.4978	1.3164	1.2303
34.2381	1.3131	1.2207

Hari	S	N
36.9783	1.3082	1.2126
37.0221	1.3210	1.2392
39.7770	1.3209	1.2559
40.4947	1.3182	1.2389
42.1858	1.3177	1.2389
43.4414	1.3178	1.2399
48.4414	1.3182	1.2426
50.9414	1.3180	1.2416
53.4414	1.3187	1.2453
58.4414	1.3147	1.2336
60.9185	1.3187	1.2452
63.4414	1.3065	1.2097
67.6057	1.3132	1.2263
68.6045	1.3132	1.2273
71.4793	1.3146	1.2328
71.4793	1.3171	1.2338
74.1800	1.3159	1.2394
78.6812	1.3171	1.2325
80.1776	1.3175	1.2429
85.1776	1.3159	1.2353
89.9987	1.3160	1.2401
90.1776	1.3110	1.1926
93.2805	1.3163	1.2408
94.9390	1.3127	1.2223
97.6680	1.3134	1.2260
101.4494	1.3139	1.2286
103.5798	1.3162	1.2405
108.5260	1.3129	1.2236
113.6876	1.3132	1.2237
116.2373	1.3165	1.2413
117.1901	1.3133	1.2249
120.5454	1.3138	1.2279
121.5524	1.3160	1.2401
126.1961	1.3186	1.2348
127.2650	1.3162	1.2407
131.9599	1.3160	1.2403
132.2650	1.3132	1.2241
135.3674	1.3164	1.2410
136.8583	1.3128	1.2225
139.7687	1.3136	1.2266
140.8991	1.3188	1.2456

Hari	S	N
143.9130	1.3064	1.1904
145.8978	1.3161	1.2405
149.9353	1.3188	1.2456
150.8965	1.3129	1.2231
154.4528	1.3093	1.2269
158.9702	1.3109	1.1937
162.5100	1.3053	1.1832
164.0807	1.3163	1.2408
168.8773	1.3132	1.2250
169.4875	1.3162	1.2407
173.8366	1.3091	1.2266
174.4875	1.3133	1.2242
177.3936	1.3164	1.2411
178.6196	1.3131	1.2237
181.7680	1.3137	1.2271
184.3224	1.3157	1.2351
186.2821	1.3183	1.2424
187.1395	1.3183	1.2449
189.7116	1.3186	1.2444
192.2837	1.3188	1.2456
196.1419	1.3183	1.2446
200.0000	1.3176	1.2421

Lampiran 4

Solusi Numerik Model Proses Produksi Sel Darah dengan Perlambatan
$\tau = 3.5$

Hari	S	N
0	1.4000	1.0000
0.8189	1.3440	0.9693
1.6379	1.2936	0.9136
2.5689	1.2367	0.8316
3.5000	1.1804	0.7158
4.8343	1.1104	0.5176
5.6738	1.0832	0.4157
6.4224	1.0720	0.3616
7.0000	1.0763	0.3543
8.1284	1.1159	0.4223
9.3267	1.1804	0.5689
10.0780	1.2187	0.6719
11.0897	1.2613	0.8029
12.6955	1.2938	0.9453
13.4509	1.2985	0.9881
14.9384	1.2730	0.9791
15.6703	1.2524	0.9417
16.7321	1.2241	0.8758
17.0860	1.2150	0.8563
18.0576	1.1942	0.7872
19.5179	1.1760	0.7102
20.0714	1.1742	0.6907
21.4057	1.1893	0.6995
22.9997	1.2336	0.8067
23.5153	1.2480	0.8453
24.5650	1.2728	0.9245
25.7303	1.2879	0.9897
26.0459	1.2850	0.9925
27.9117	1.2689	0.9952
28.4285	1.2639	0.9894
29.2613	1.2492	0.9640
30.0942	1.2321	0.9182
31.1927	1.2146	0.8594
32.2196	1.2011	0.8120
33.5533	1.1994	0.7797
34.2262	1.2070	0.7883
35.6375	1.2225	0.8067
36.3431	1.2452	0.8771
37.0487	1.2551	0.9011
38.2498	1.2715	0.9576
39.2650	1.2755	0.9866

Hari	S	N
40.6234	1.2752	1.0089
41.6435	1.2601	0.9820
42.5884	1.2476	0.9595
43.0609	1.2395	0.9323
44.3140	1.2224	0.8868
45.0946	1.2162	0.8593
46.1870	1.2135	0.8340
47.8061	1.2222	0.8367
48.2244	1.2253	0.8412
49.2084	1.2369	0.8638
50.1925	1.2516	0.9065
51.6778	1.2671	0.9590
52.0291	1.2665	0.9642
53.2678	1.2698	0.9874
54.1553	1.2624	0.9785
55.5342	1.2517	0.9654
56.2236	1.2402	0.9284
57.1447	1.2320	0.9053
58.3771	1.2212	0.8710
59.1824	1.2200	0.8577
60.0328	1.2191	0.8453
62.6332	1.2376	0.8708
63.5082	1.2514	0.9218
64.3832	1.2573	0.9344
65.1712	1.2624	0.9548
67.0203	1.2618	0.9722
68.0814	1.2527	0.9556
69.2532	1.2438	0.9390
70.4250	1.2336	0.9074
71.2155	1.2295	0.8891
72.5475	1.2238	0.8662
73.4317	1.2266	0.8658
74.6851	1.2306	0.8661
75.3118	1.2390	0.8885
76.1892	1.2443	0.8996
77.1083	1.2509	0.9209
78.3765	1.2558	0.9426
79.8220	1.2583	0.9584
80.3333	1.2537	0.9509
82.4115	1.2447	0.9379
83.1949	1.2377	0.9114

Hari	S	N
84.2773	1.2330	0.8965
85.7270	1.2279	0.8771
86.2067	1.2304	0.8786
89.5314	1.2447	0.9067
92.0371	1.2530	0.9397
93.7449	1.2532	0.9486
94.3649	1.2477	0.9370
97.4958	1.2345	0.9010
98.5395	1.2312	0.8880
99.0613	1.2330	0.8875
100.9006	1.2343	0.8835
102.2180	1.2418	0.9019
103.3560	1.2470	0.9153
104.4939	1.2502	0.9284
106.0895	1.2501	0.9365
108.3714	1.2465	0.9350
109.2464	1.2403	0.9155
110.1214	1.2380	0.9096
111.2342	1.2351	0.8990
112.3691	1.2332	0.8898
113.5039	1.2358	0.8922
115.2539	1.2396	0.8963
116.1289	1.2448	0.9141
117.0039	1.2469	0.9189
118.1046	1.2489	0.9275
119.2970	1.2501	0.9348
120.4895	1.2470	0.9302
122.2395	1.2429	0.9239
123.1145	1.2393	0.9092
124.2176	1.2363	0.9026
125.4603	1.2360	0.8974
126.8291	1.2361	0.8932
127.5135	1.2396	0.9007
128.1979	1.2406	0.9032
129.7283	1.2448	0.9129
130.4934	1.2460	0.9213
131.2586	1.2474	0.9237
132.5619	1.2486	0.9304
133.2136	1.2461	0.9267
135.6152	1.2422	0.9201
136.4902	1.2396	0.9086
137.3652	1.2380	0.9058
138.5668	1.2378	0.9002
139.2384	1.2374	0.8995
140.9004	1.2385	0.8983

Hari	S	N
143.9796	1.2465	0.9203
144.6882	1.2459	0.9232
145.3969	1.2466	0.9243
147.0082	1.2463	0.9274
148.6195	1.2422	0.9171
150.2180	1.2390	0.9089
151.0172	1.2390	0.9041
151.8165	1.2381	0.9032
153.4111	1.2380	0.8994
154.2084	1.2410	0.9058
155.0056	1.2417	0.9081
156.7296	1.2449	0.9159
157.5916	1.2450	0.9212
158.4535	1.2459	0.9219
160.0791	1.2460	0.9254
161.7046	1.2425	0.9171
163.4546	1.2394	0.9097
164.3296	1.2395	0.9047
165.2046	1.2386	0.9044
166.9048	1.2387	0.9012
167.7549	1.2416	0.9077
168.6050	1.2423	0.9102
170.3197	1.2451	0.9174
171.1771	1.2448	0.9211
172.0344	1.2455	0.9213
173.7844	1.2452	0.9237
174.6594	1.2424	0.9170
175.5344	1.2417	0.9145
177.2381	1.2391	0.9077
178.0899	1.2397	0.9049
180.6918	1.2397	0.9035
181.5668	1.2422	0.9101
184.1232	1.2453	0.9189
185.8046	1.2449	0.9205
187.5546	1.2441	0.9211
188.4296	1.2419	0.9149
189.3046	1.2412	0.9128
191.0207	1.2391	0.9067
192.7367	1.2397	0.9060
194.4867	1.2407	0.9061
195.3617	1.2427	0.9122
196.2367	1.2434	0.9140
198.1184	1.2454	0.9203
199.0592	1.2438	0.9202
200.0000	1.2441	0.9188

Lampiran 4

Solusi Numerik Model Proses Produksi Sel Darah dengan Perlambatan $\tau = 4.52$

Hari	S	N
0	1.4000	1.0000
0.7946	1.3440	0.9669
1.5892	1.2933	0.9097
2.5583	1.2326	0.8125
3.4958	1.1731	0.6922
5.4589	1.0501	0.3411
6.4709	1.0017	0.2059
7.4795	0.9797	0.1637
8.6499	0.9920	0.1914
9.5478	1.0331	0.2588
10.3284	1.0691	0.3196
11.6652	1.1043	0.3865
12.6863	1.1164	0.4154
13.5600	1.1360	0.4625
14.8074	1.1693	0.5501
15.8431	1.1896	0.6147
16.5169	1.1978	0.6477
17.7503	1.2125	0.7070
18.7077	1.2173	0.7382
19.9085	1.2189	0.7642
20.7901	1.2114	0.7557
21.6663	1.2048	0.7489
22.5425	1.1940	0.7223
23.6573	1.1807	0.6894
24.7720	1.1684	0.6458
25.5645	1.1620	0.6198
26.7175	1.1582	0.5951
27.9380	1.1576	0.5806
28.7742	1.1652	0.5946
29.9224	1.1751	0.6132
30.4964	1.1855	0.6460
31.0705	1.1918	0.6611
32.6070	1.2106	0.7207
33.3577	1.2167	0.7459
34.1794	1.2229	0.7722
35.0012	1.2236	0.7851
36.0629	1.2242	0.8009
37.1246	1.2158	0.7879
38.6488	1.2045	0.7699
39.4110	1.1931	0.7274
40.1731	1.1859	0.7117

Hari	S	N
41.6694	1.1725	0.6622
42.4991	1.1692	0.6435
43.3167	1.1664	0.6265
44.1344	1.1693	0.6260
45.3152	1.1735	0.6259
46.4959	1.1872	0.6608
47.2582	1.1957	0.6855
48.4945	1.2085	0.7226
49.2846	1.2148	0.7469
50.1115	1.2209	0.7708
51.9467	1.2239	0.7999
52.4508	1.2190	0.7922
55.0371	1.2061	0.7778
56.0782	1.1901	0.7154
57.1192	1.1821	0.6989
58.4313	1.1750	0.6626
59.7412	1.1704	0.6383
60.6138	1.1739	0.6402
61.9709	1.1794	0.6436
62.6495	1.1899	0.6744
63.3281	1.1947	0.6855
61.5049	1.1775	0.6424
62.3961	1.1860	0.6626
63.2872	1.1939	0.6817
64.1783	1.2029	0.7095
65.4107	1.2125	0.7448
65.8215	1.2156	0.7548
66.6917	1.2206	0.7760
67.1267	1.2195	0.7792
68.6764	1.2207	0.7965
69.7910	1.2127	0.7819
71.3118	1.2026	0.7628
72.0722	1.1936	0.7277
73.2009	1.1852	0.7016
74.5736	1.1757	0.6678
75.4592	1.1744	0.6553
76.3926	1.1734	0.6433
76.8593	1.1773	0.6503
77.3261	1.1783	0.6503
79.5861	1.1899	0.6670
80.7161	1.2061	0.7317

Hari	S	N
81.8461	1.2130	0.7440
82.7376	1.2162	0.7652
83.1879	1.2182	0.7728
84.2048	1.2201	0.7874
85.2218	1.2156	0.7831
87.4818	1.2059	0.7732
88.6118	1.1905	0.7138
89.7418	1.1837	0.6995
90.6728	1.1780	0.6747
91.1383	1.1781	0.6688
92.5733	1.1752	0.6498
93.5428	1.1799	0.6562
95.8028	1.1906	0.6715
96.9328	1.2054	0.7310
98.0628	1.2118	0.7423
99.4488	1.2158	0.7685
101.0580	1.2174	0.7850
102.2052	1.2105	0.7724
103.9257	1.2008	0.7543
104.7860	1.1920	0.7182
105.6462	1.1864	0.7064
106.3132	1.1827	0.6906
107.2525	1.1780	0.6708
108.1919	1.1776	0.6620
109.2361	1.1776	0.6534
110.2803	1.1837	0.6650
112.5429	1.2000	0.7104
113.2971	1.2048	0.7215
114.0287	1.2092	0.7379
115.4228	1.2140	0.7619
116.9876	1.2165	0.7795
117.5376	1.2122	0.7721
118.0876	1.2112	0.7715
120.3476	1.2009	0.7554
121.4776	1.1894	0.7044
122.6076	1.1833	0.6950
123.5801	1.1791	0.6730
124.5526	1.1792	0.6657
125.6652	1.1796	0.6584
126.2215	1.1845	0.6695
128.1526	1.1940	0.6886
129.5274	1.2044	0.7219
130.1272	1.2074	0.7352
131.5789	1.2144	0.7611
132.5521	1.2143	0.7683

Hari	S	N
133.7722	1.2140	0.7763
139.1831	1.1831	0.6875
140.1782	1.1796	0.6712
143.0373	1.1882	0.6790
144.8294	1.1977	0.7012
147.4518	1.2107	0.7509
152.4000	1.2033	0.7583
156.1842	1.1828	0.6795
157.8134	1.1810	0.6657
158.3740	1.1851	0.6741
158.9346	1.1863	0.6756
160.6415	1.1939	0.6900
161.4949	1.2011	0.7183
162.3484	1.2054	0.7275
162.5180	1.2057	0.7322
163.0299	1.2083	0.7397
164.0505	1.2123	0.7560
165.0710	1.2121	0.7621
166.3674	1.2116	0.7690
167.0156	1.2064	0.7571
169.1348	1.1973	0.7372
170.6059	1.1887	0.7078
176.4728	1.1946	0.6977
177.2653	1.1979	0.7055
178.4305	1.2040	0.7250
179.4476	1.2089	0.7421
180.4647	1.2107	0.7531
181.6208	1.2122	0.7644
182.1988	1.2090	0.7595
185.0369	1.2013	0.7500
186.1669	1.1918	0.7109
187.2969	1.1873	0.7028
188.4883	1.1831	0.6831
189.0186	1.1842	0.6812
190.8177	1.1841	0.6722
191.4522	1.1889	0.6840
192.0866	1.1907	0.6874
193.4110	1.1969	0.7021
194.0733	1.2009	0.7184
195.2142	1.2066	0.7341
196.2568	1.2092	0.7470
197.1926	1.2111	0.7575
198.1284	1.2098	0.7588
199.0642	1.2084	0.7598
200.0000	1.2042	0.7507

Lampiran 5

Solusi Numerik Model Proses Produksi Sel Darah dengan Perlambatan $\tau = 5.5$

Hari	S	N
0	1.4000	1.0000
0.7746	1.3440	0.9649
1.5491	1.2930	0.9066
2.5016	1.2315	0.8076
3.6768	1.1549	0.6397
4.7313	1.0851	0.4567
5.5000	1.0305	0.2939
6.4208	0.9698	0.1516
8.4178	0.8921	0.0871
9.4362	0.8999	0.1216
10.2967	0.9321	0.1614
11.3270	0.9701	0.1946
12.3787	0.9809	0.1848
13.2389	0.9599	0.1452
14.1132	0.9436	0.1273
15.3688	0.9515	0.1533
16.3575	0.9767	0.1882
17.4205	1.0066	0.2229
18.4936	1.0188	0.2305
19.2895	1.0201	0.2254
20.3973	1.0175	0.2171
21.0353	1.0217	0.2244
22.1874	1.0431	0.2620
23.1415	1.0585	0.2891
24.3147	1.0746	0.3200
25.3581	1.0864	0.3429
26.0738	1.0914	0.3544
27.4669	1.1035	0.3829
28.1214	1.1099	0.3990
29.3877	1.1200	0.4261
30.5366	1.1277	0.4484
31.6854	1.1316	0.4622
32.7529	1.1355	0.4762
33.8203	1.1365	0.4822
35.2450	1.1376	0.4898
36.6697	1.1346	0.4837
38.0022	1.1322	0.4791
39.3348	1.1289	0.4697
40.7206	1.1259	0.4609
41.4135	1.1256	0.4582
42.1064	1.1246	0.4559

Hari	S	N
43.9182	1.1233	0.4499
44.8241	1.1259	0.4559
45.7299	1.1262	0.4565
47.4277	1.1285	0.4617
48.2766	1.1304	0.4683
50.8078	1.1341	0.4785
51.6490	1.1341	0.4801
52.4902	1.1348	0.4820
54.8843	1.1355	0.4864
56.0813	1.1332	0.4795
57.2784	1.1327	0.4792
59.4135	1.1308	0.4740
60.4811	1.1307	0.4717
61.5487	1.1301	0.4714
64.2987	1.1298	0.4682
65.6737	1.1318	0.4753
67.0487	1.1326	0.4748
69.7987	1.1343	0.4817
71.1737	1.1330	0.4784
72.5487	1.1328	0.4783
75.2987	1.1315	0.4754
76.6737	1.1312	0.4722
78.0487	1.1307	0.4736
80.4905	1.1307	0.4708
81.7114	1.1322	0.4775
82.9323	1.1332	0.4765
85.2278	1.1349	0.4830
86.3756	1.1341	0.4815
87.5233	1.1341	0.4820
90.0937	1.1329	0.4800
91.3789	1.1319	0.4749
92.6640	1.1312	0.4755
95.4140	1.1302	0.4702
96.7890	1.1321	0.4766
98.1640	1.1328	0.4759
100.9140	1.1345	0.4822
102.2890	1.1333	0.4797
103.6640	1.1332	0.4793
106.4140	1.1320	0.4770
107.7890	1.1315	0.4729
109.1640	1.1308	0.4743

Hari	S	N
111.5831	1.1305	0.4706
112.7926	1.1321	0.4772
114.0022	1.1330	0.4762
116.2794	1.1348	0.4826
117.4180	1.1342	0.4819
118.5566	1.1343	0.4823
121.1226	1.1333	0.4812
122.4056	1.1322	0.4758
123.6887	1.1314	0.4762
126.4387	1.1303	0.4705
127.8137	1.1320	0.4762
129.1887	1.1326	0.4756
131.9387	1.1342	0.4811
133.3137	1.1334	0.4801
134.6887	1.1334	0.4794
137.4387	1.1325	0.4785
138.8137	1.1316	0.4734
140.1887	1.1309	0.4748
142.6180	1.1303	0.4703
143.8327	1.1319	0.4766
145.0473	1.1328	0.4756
147.3569	1.1346	0.4818
148.5116	1.1341	0.4817
149.6664	1.1343	0.4820
152.4164	1.1335	0.4815
153.7914	1.1322	0.4754
155.1664	1.1313	0.4763
157.9164	1.1303	0.4704
159.2914	1.1323	0.4775
160.6664	1.1331	0.4765
163.4164	1.1349	0.4834
164.7914	1.1335	0.4803
166.1664	1.1333	0.4799
168.9164	1.1319	0.4769
170.2914	1.1314	0.4726
171.6664	1.1307	0.4741
174.0096	1.1304	0.4704
175.1813	1.1321	0.4772
176.3529	1.1330	0.4762
178.5303	1.1349	0.4827
179.6190	1.1345	0.4826
180.7077	1.1347	0.4833
182.9948	1.1340	0.4830
184.1384	1.1328	0.4780

Hari	S	N
185.2819	1.1321	0.4779
188.0319	1.1304	0.4718
189.4069	1.1315	0.4740
190.7819	1.1316	0.4743
193.0864	1.1325	0.4760
194.2387	1.1331	0.4792
195.3910	1.1336	0.4789
197.6955	1.1343	0.4823
198.8477	1.1335	0.4798
200.0000	1.1332	0.4800