

DAFTAR ISI

Halaman Judul	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERNYATAAN	iii
Halaman Persembahan	iv
Halaman Motto	v
PRAKATA	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR GAMBAR	x
DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN	xiii
INTISARI	xvi
ABSTRACT	xvii
I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang dan Permasalahan	1
1.2. Tujuan dan Manfaat Penelitian	7
1.3. Tinjauan Pustaka	8
1.4. Metodologi Penelitian	13
1.5. Sistematika Penulisan	16
1.6. Daftar Publikasi	16
II ACUTE MYELOID LEUKEMIA	18
2.1. Sel Darah dan Fungsinya	18
2.2. Hematopoiesis	19
2.3. Leukemia	23

2.4. Acute Myeloid Leukemia	24
2.4.1. Klasifikasi AML	26
2.4.2. Terapi AML	27
2.5. FMS like Tyrosine Kinase 3 (FLT3)	31
2.6. Target Terapi pada AML	34
III SISTEM DINAMIK	35
3.1. Pengertian Sistem Dinamik	35
3.2. Sistem Persamaan Diferensial	36
3.3. Kestabilan Titik Ekuilibrium	41
3.3.1. Linearisasi Sistem Nonlinear	44
3.4. Kestabilan lokal	50
3.5. Akar Polinomial	50
3.6. Aturan Descartes dan Kriteria Routh-Hurwitz	53
3.7. Analisis Bifurkasi	55
3.8. Bifurkasi saddle-node, transkritikal, dan Pitchfork	58
3.9. Manifold	62
3.10. Analisis Sensitifitas Lokal	67
3.11. Reaksi Enzimatik	69
3.12. Michaelis-Menten Kinetik	70
3.13. Kooperatifitas : Fungsi Hill	73
IV PEMODELAN MATEMATIKA JALUR PI3K/AKT/FOXO3A	
 PADA AML	76
4.1. Jalur PI3K/AKT	76
4.2. Deregulasi sinyal PI3K/AKT/FOXO3a pada AML	79
4.3. Pembentukan Model	80
4.4. Kepositifan dan Keterbatasan Solusi	85
4.5. Eksistensi Titik Ekuilibrium	88
4.6. Analisis Kestabilan Lokal Titik Ekuilibrium	98

4.7. Simulasi numerik	101
4.8. Analisis Sensitifitas Lokal	110
4.9. Ilustrasi Treatment melalui parameter p	112
V ANALISIS BIFURKASI	116
5.1. Eksistensi Bifurkasi Backward dan Forward	116
5.2. Diagram Bifurkasi	120
5.3. Aspek Medis Analisis Bifurkasi	124
VI KESIMPULAN DAN SARAN	126
6.1. Kesimpulan	126
6.2. Saran	128

DAFTAR GAMBAR

1.1 Kasus leukemia di USA.	3
1.2 Angka kesintasan 5 tahun pasien AML di USA dan Indonesia.	4
1.3 <i>Roadmap</i> Penelitian	12
1.4 Metodologi Penelitian	15
2.1 Hematopoiesis di sel induk HSC (https://cellbiology.med.unsw.edu.au/cell-biology/).	20
2.2 Jalur Bim1 - P53 (Warr dkk, 2011).	22
2.3 Jalur sinyal PI3K (Warr dkk, 2011).	22
2.4 Mutasi pada berbagai tingkatan sel (Martinez-Climent dkk, 2010).	23
2.5 Model leukemogenesis pada AML (Horton & Huntly, 2012).	25
2.6 Ilustrasi terjadinya translokasi dan inversi kromosom.	26
2.7 Prosedur pengobatan AML (Forsythe dkk, 2018).	28
2.8 Prosedur pengobatan untuk pasien yang mengalami kegagalan pengobatan/ <i>relapse/refractory</i> (Thol dkk, 2015).	29
2.9 Struktur reseptor FLT3 (Takahashi, 2011).	32
2.10 Skema jalur PI3K/AKT (Beagle & Fruman, 2015).	33
3.1 Titik ekuilibrium (0,0) stabil.	42
3.2 Titik ekuilibrium (0,0) stabil asimtotik.	43
3.3 Titik ekuilibrium (0,0) stabil asimtotik.	47
3.4 Titik ekuilibrium (0,0) tidak stabil.	48
3.5 Potret fase, separatrik, dan basin atraksi.	49
3.6 Potret fase dua sistem ekuivalen secara topologi.	56
3.7 Bifurkasi saddle-node (fold)	59
3.8 Diagram bifurkasi fold (saddle-node)	59
3.9 Bifurkasi transkritikal	60
3.10 Diagram bifurkasi transkritikal	61

3.11 Bifurkasi Pitchfork.	61
3.12 Diagram bifurkasi Pitchfork.	62
3.13 Manifold pusat untuk beberapa nilai k	65
3.14 Bifurkasi backward yang terjadi pada Sistem 3.25.	67
3.15 Model 'lock and key' reaksi enzim substrat (Ingalls, 2013).	69
3.16 Reaksi molekul X dan Y membentuk molekul Z	70
3.17 Konversi substrat menjadi produk dalam reaksi enzim substrat	71
3.18 Hukum Michaelis Menten pada reaksi enzim katalis.	73
3.19 Fungsi Hill. Semakin besar n bentuk kurva sigmoid semakin jelas.	74
4.1 Skema jalur PI3K/AKT (Park dkk, 2009).	77
4.2 Regulasi FOXO3a akibat aktivasi AKT (Kornblau dkk, 2010).	78
4.3 Jalur PI3K/AKT pada AML (Shen dkk, 2016).	80
4.4 Skema jalur sinyal PI3K-AKT-FOXO3a.	81
4.5 Konsentrasi protein-protein konvergen ke titik ekuilibrium bebas AML E_0 . .	103
4.6 Proyeksi potret fase menunjukkan bahwa semua trayektori menuju titik ekuilibrium E_0	104
4.7 Konsentrasi protein-protein konvergen ke titik ekuilibrium E_{11}^*	105
4.8 Proyeksi potret fase menunjukkan bahwa semua trayektori menuju titik ekuilibrium E_{11}^*	105
4.9 Konsentrasi protein-protein konvergen ke titik ekuilibrium E_{11}^* dan E_{12}^*	106
4.10 Proyeksi Potret fase menunjukkan semua trayektori menuju ke titik ekuilibri- um E_{11}^*	107
4.11 Proyeksi Potret fase menunjukkan semua trayektori menuju ke titik ekuilibri- um E_{12}^*	107
4.12 Diagram bidang fase yang menggambarkan tiga titik ekuilibrium.	109
4.13 Potret fase dengan nilai $p = 0, 4$	113
4.14 Potret fase dengan nilai $p = 0, 38$	113
4.15 Potret fase dengan nilai $p = 0, 352$	114
4.16 Potret fase dengan nilai $p = 0, 33$	114

5.1	Bifurkasi backward pada $p = p^* = 0,233778$	120
5.2	Bifurkasi forward pada $p = p^* = 0,3560000356$	122
5.3	Fenomena histeresis saat $0,36082380695 < p < 0,39278755124$	123
5.4	Bifurkasi forward pada $p = p^* = 0,196665933277$	124