

## DAFTAR ISI

<b>Halaman Judul</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERNYATAAN</b>	<b>iii</b>
<b>Halaman Persembahan</b>	<b>iv</b>
<b>Halaman Motto</b>	<b>v</b>
<b>PRAKATA</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR ISI</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR LAMBANG DAN SINGKATAN</b>	<b>xiii</b>
<b>INTISARI</b>	<b>xvi</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>xvii</b>
<b>I PENDAHULUAN</b>	<b>1</b>
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
<b>II ACUTE MYELOID LEUKEMIA</b>	<b>18</b>
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
<b>III SISTEM DINAMIK . . . . .</b>	<b>35</b>
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
<b>IV PEMODELAN MATEMATIKA JALUR PI3K/AKT/FOXO3A</b>	
<b>PADA AML . . . . .</b>	<b>76</b>
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
<b>V ANALISIS BIFURKASI . . . . .</b>	<b>116</b>
5.1. Eksistensi Bifurkasi Backward dan Forward . . . . .	116
5.2. Diagram Bifurkasi . . . . .	120
5.3. Aspek Medis Analisis Bifurkasi . . . . .	124
<b>VI KESIMPULAN DAN SARAN . . . . .</b>	<b>126</b>
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 ( <a href="https://cellbiology.med.unsw.edu.au/cell-biology">https://cellbiology.med.unsw.edu.au/cell-biology</a> ). . . . .	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 ekuilibrium $E_{11}^*$ . . . . .	107
4.11 Proyeksi Potret fase menunjukkan semua trayektori menuju ke titik ekuilibrium $E_{12}^*$ . . . . .	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