

**PENERAPAN TEORI PERTURBASI SINGULAR
PADA ANALISIS SKALA WAKTU MODEL
METABOLISME ACETAMINOPHEN**

SKRIPSI



DIAN FADLU RAHMAN

H011201003

PROGRAM STUDI MATEMATIKA DEPARTEMEN MATEMATIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

MARET 2024

**PENERAPAN TEORI PERTURBASI SINGULAR
PADA ANALISIS SKALA WAKTU MODEL
METABOLISME ACETAMINOPHEN**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains
pada Program Studi Matematika Departemen Matematika Fakultas
Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin**

DIAN FADLU RAHMAN

H011201003

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA DEPARTEMEN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN**

MAKASSAR

MARET 2024

LEMBAR PERNYATAAN KEOTENTIKAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini menyatakan dengan sungguh-sungguh bahwa skripsi yang saya buat dengan judul:

Penerapan Teori Perturbasi Singular pada Analisis Skala Waktu Model Metabolisme Acetaminophen

adalah benar hasil karya saya sendiri, bukan hasil plagiat dan belum pernah dipublikasikan dalam bentuk apapun.

Makassar, 1 Maret 2024



Dian Fadlu Rahman

NIM. H011201003

**PENERAPAN TEORI PERTURBASI SINGULAR PADA
ANALISIS SKALA WAKTU MODEL METABOLISME
ACETAMINOPHEN**

disetujui oleh:

Pembimbing Utama

Prof. Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.

NIP. 198009042003122001

Pada 1 Maret 2024

HALAMAN PENGESAHAN

PENERAPAN TEORI PERTURBASI SINGULAR PADA ANALISIS SKALA WAKTU MODEL METABOLISME ACETAMINOPHEN

Disusun dan diajukan oleh

DIAN FADLU RAHMAN

H011201003

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin Pada tanggal 1 Maret 2024 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

Menyetujui

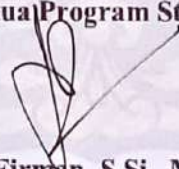
Pembimbing Utama



Prof. Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.

NIP. 198009042003122001

Ketua Program Studi



Dr. Firman, S.Si., M.Si.

NIP. 196804292002121001



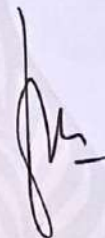
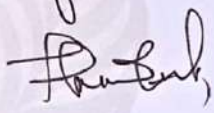

HALAMAN PENGESAHAN

Skripsi ini diajukan oleh:

Nama : Dian Fadlu Rahman
NIM : H011201003
Program Studi : Matematika
Judul Skripsi : Penerapan Teori Perturbasi Singular pada Analisis Skala Waktu Model Metabolisme Acetaminophen

Telah berhasil dipertahankan di hadapan Dewan Penguji dan diterima sebagai bagian dari persyaratan yang diperlukan untuk memperoleh gelar Sarjan Sains pada Program Studi Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.

DEWAN PENGUJI

1. Ketua : Prof. Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si. ()
2. Anggota : Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc. ()
3. Anggota : Dr. Firman, S.Si., M.Si. ()

Ditetapkan di : Makassar

Tanggal : 1 Maret 2024



KATA PENGANTAR

Puji syukur atas kehadiran Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada junjungan Nabi Muhammad SAW, sebagai Nabi yang telah menjadi suri tauladan bagi seluruh umatnya sehingga penyusunan skripsi yang berjudul "Penerapan Teori Perturbasi Singular pada Analisis Skala Waktu Model Metabolisme Acetaminophen" ini dapat diselesaikan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si) pada Program Studi Matematika Departemen Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak dapat terselesaikan tanpa adanya bantuan, dukungan, bimbingan, serta motivasi dari berbagai pihak. Oleh karena itu, pada kesempatan ini penulis menyampaikan rasa terima kasih yang sebesar-besarnya kepada kedua orang tua penulis, ayahanda dan ibunda tercinta **Syamsuddin** dan **Habisah** yang telah membesarkan dan mendidik penulis, serta senantiasa memberikan doa, dukungan, dan materi, sehingga penulis bisa sampai di titik ini. Terima kasih kepada kakak tersayang penulis **Muh. Hikmat Setiawan** dan adik tersayang penulis **Suci Salsabilah** serta seluruh keluarga yang telah memberikan doa dan dukungan dalam penyelesaian skripsi ini. Pada kesempatan ini pula, dengan segala kerendahan hati penulis ingin menyampaikan terima kasih kepada:

1. Bapak **Prof. Dr. Ir. Jamaluddin Jompa, M.Sc.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin beserta seluruh jajarannya, serta Bapak **Dr. Eng. Amiruddin, S.Si, M.Si.**, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam beserta jajarannya.
2. Bapak **Dr. Firman, S.Si, M.Si.**, selaku Ketua Departemen Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin sekaligus Tim Penguji. Terima kasih atas waktu yang telah diluangkan untuk memberikan masukan dan kritikan yang membangun terhadap penyempurnaan penulisan skripsi ini.

3. Ibu **Prof. Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.**, selaku Dosen Pembimbing sekaligus Dosen Penasehat Akademik penulis selama menempuh pendidikan sarjana yang dengan sabar, tulus, ikhlas memberikan banyak ilmu yang bermanfaat dan meluangkan waktu untuk membimbing dan memberikan masukan dalam penulisan skripsi ini.
4. Bapak **Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc.**, selaku Tim Penguji. Terima kasih atas waktu yang telah diluangkan untuk memberikan masukan dan kritikan yang membangun terhadap penyempurnaan penulisan skripsi ini.
5. Bapak dan Ibu Dosen Departemen Matematika yang telah memberikan banyak ilmu dan pengetahuan kepada penulis selama menjadi mahasiswa di Program Studi Matematika, serta Bapak dan Ibu Staf Departemen Matematika yang telah membantu dan memudahkan penulis dalam berbagai hal administrasi.
6. Teman-teman seperjuangan **Matematika 2020** yang senantiasa memberikan bantuan, dukungan morel, dan momen berharga bagi penulis selama masa studi sarjana.
7. Teman-teman seperjuangan penulis, **Indah Puspita Sari, Fatmawati, Gabriella Mega Lulun Bara, Fahira Farensia Ediyanto, Nur Atila Ayu, Wardah Hidayah H., Vira Anggraeni, Alifia Nurul Khairiyah, Adeline Mangenta, Ariqah Mumtazah, Ferdi, Eko Sura' Kapuangan, Hairun Multazam, Nurhalima, Febi Lestari, dan Aeron Luther Batara** yang senantiasa memberi dukungan, kebersamaan, menginspirasi, teman berbagi pikiran penulis selama masa studi sarjana.
8. Kakak **Muhammad Rifqy Adha Nurdiansyah** yang telah memberikan masukan dan informasi dalam mendukung penyusunan skripsi ini.
9. Seluruh pihak yang tidak dapat penulis sebut satu persatu, terima kasih untuk segala dukungan, doa, motivasi, inspirasi, dan partisipasi yang diberikan kepada penulis.

Akhir kata, penulis berharap semoga segala bentuk kebaikan yang telah diberikan bernilai ibadah dan mendapat balasan dari Allah SWT. Semoga skripsi ini membawa manfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan.

Makassar, 1 Maret 2024

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Dian Fadlu Rahman', written in a cursive style.

Dian Fadlu Rahman

**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Hasanuddin, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dian Fadlu Rahman
NIM : H011201003
Program Studi : Matematika
Departemen : Matematika
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Hasanuddin **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:


**“Penerapan Teori Perturbasi Singular pada Analisis Skala Waktu Model
Metabolisme Acetaminophen”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Terkait dengan hal di atas, maka pihak universitas berhak menyimpan, mengalih-media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Makassar pada Tanggal 1 Maret 2024

Yang menyatakan



Dian Fadlu Rahman

ABSTRAK

Acetaminophen adalah salah satu obat antipiretik dan analgesik yang sudah banyak digunakan di seluruh dunia. Namun jika dikonsumsi secara overdosis dapat menyebabkan hepatotoksisitas hingga kematian. Model matematika metabolisme acetaminophen telah dikaji dalam beberapa tahun terakhir. Pada penelitian ini, analisis skala waktu dilakukan untuk mendapatkan pemahaman mengenai urutan peristiwa biologi dalam metabolisme acetaminophen seiring waktu dan seberapa cepat atau lambat peristiwa tersebut terjadi. Selain itu, analisis skala waktu dilakukan untuk memperoleh nilai aproksimasi dari konsentrasi acetaminophen kritis dan konsentrasi total dari pembentukan protein kompleks (toksik) serta waktu terjadinya penipisan sulfat, pemulihan sulfat, penipisan GSH (glutathione), dan pemulihan GSH. Dalam simulasi numerik yang dilakukan, terdapat perbedaan dinamika pada sulfat dan GSH yaitu pada interval waktu yang sangat singkat terjadi penurunan konsentrasi secara cepat diikuti oleh peningkatan konsentrasi secara perlahan pada interval waktu lainnya. Untuk mendapatkan pemahaman analitik mengenai hal tersebut maka digunakan teori perturbasi singular. Model metabolisme acetaminophen yang dikaji melibatkan sifat enzim sebagai biokatalisator pada jalur utama pembentukan protein kompleks yang menginduksi kematian sel.

Kata Kunci: *Acetaminophen, Aproksimasi Asimptotik, Perturbasi Singular, Skala Waktu, Deret Pangkat ϵ .*

Judul : Penerapan Teori Perturbasi Singular pada Analisis
Skala Waktu Model Metabolisme Acetaminophen
Nama : Dian Fadlu Rahman
NIM : H011201003
Program Studi : Matematika

ABSTRACT

Acetaminophen is an antipyretic and analgesic drug that have been used widely throughout the world. However, if consumed in overdose, it can cause hepatotoxicity and even death. The Mathematical model of acetaminophen metabolism has been being studied in recent years. In this research, a timescale analysis was carried out to gain an understanding of the sequence of biological events in acetaminophen metabolism over time and how fast or slow these events occur. In addition, timescale analysis was carried out to obtain approximate values of the critical acetaminophen concentration and the total concentration of complex protein formation (toxic) as well as the time of sulfate depletion, sulfate recovery, GSH (glutathione) depletion, and GSH recovery. In the numerical simulations have been carried out, there are differences in the dynamics of sulfate and GSH, namely that at very short time intervals there is a rapid decrease in concentration followed by a slow increase in concentration at other time intervals. To gain an analytical understanding of this, singular perturbation theory is used. The model of acetaminophen metabolism researched involves the enzyme's characteristics as a biocatalyst in the main pathway for the formation of complex proteins that induce cell death.

Keywords: *Acetaminophen, Asymptotic Approximation, Singular Perturbation, Timescale, Power Series of ε .*

Title : Application of Singular Perturbation Theory to
Timescale Analysis of Acetaminophen Metabolism
Model
Name : Dian Fadlu Rahman
Student ID : H011201003
Study Program : Mathematics

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
LEMBAR PERNYATAAN KEOTENTIKAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	vi
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
DAFTAR ISI.....	xii
DAFTAR TABEL.....	xv
DAFTAR GAMBAR	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xix
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Batasan Masalah.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.6 Sistematika Penulisan.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	7
2.1 Metabolisme Obat	7
2.2 Acetaminophen.....	9
2.3 Sistem Persamaan Diferensial	12
2.4 Kinetika Michaelis-Menten	13

2.5 Teori Perturbasi Singular.....	16
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	25
3.1 Prosedur Penelitian.....	25
3.2 Diagram Alir.....	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Model Matematika Metabolisme Acetaminophen	28
4.2 <i>Non-dimesionalisation</i> Model	37
4.3 Simulasi Numerik.....	39
4.4 Penentuan Parameter Perturbasi	43
4.5 Analisis Skala Waktu	52
4.5.1 Skala Waktu $\tau = O(\varepsilon^3)$	53
4.5.2. Skala Waktu $\tau = O(\varepsilon)$	58
4.5.3 Skala Waktu $\tau = \varepsilon \left(\frac{1}{\alpha_S^* \phi_S^* p_S} \ln \frac{1}{\varepsilon} + O(1) \right)$	63
4.5.4 Skala Waktu $\tau = O(1)$	66
4.5.5 Perbedaan Kasus Dosis Aman dan Overdosis	69
4.5.6 Analisis Kasus Dosis Aman.....	71
4.5.7 Analisis Kasus Overdosis	73
4.6 Perbandingan antara Solusi Numerik dan Solusi Aproksimasi Asimptotik	82
4.6.1 Skala Waktu $\tau = O(\varepsilon^3)$	82
4.6.2 Skala Waktu $\tau = O(\varepsilon)$	84
4.6.3 Skala Waktu $\tau = \varepsilon \left(\frac{1}{\alpha_S^* \phi_S^* p_S} \ln \frac{1}{\varepsilon} + O(1) \right)$	86
4.6.4 Skala Waktu $\tau = O(1)$	88
4.7 Konsentrasi Acetaminophen Kritis.....	90
4.8 Waktu Penipisan dan Pemulihan Konsentrasi Sulfat	93

4.9 Waktu Penipisan dan Pemulihan Konsentrasi GSH serta Konsentrasi Total Protein Kompleks	97
BAB V PENUTUP.....	102
5.1 Kesimpulan.....	102
5.2 Saran.....	103
DAFTAR PUSTAKA	104
LAMPIRAN.....	107

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Deskripsi variabel pada sistem (4.12).	36
Tabel 4.2 Deskripsi parameter pada sistem (4.12).	37
Tabel 4.3 Deskripsi variabel baru pada <i>non-dimensionalisation</i> model.	38
Tabel 4.4 Deskripsi parameter baru pada <i>non-dimensionalisation</i> model.	39
Tabel 4.5 Deskripsi parameter v_1 , v_2 , v_3 , v_4 , dan v_5 pada sistem (4.25).	51
Tabel 4.6 Deskripsi parameter baru yang memuat ε	52
Tabel 1 Deskripsi parameter baru pada non-dimensionalisation model untuk $\varepsilon = 0,008$	115
Tabel 2 Nilai μ_1 pada setiap iterasi dengan menggunakan metode Newton-Rhapson.....	116

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Metabolisme acetaminophen (Katzung dkk., 2012).	12
Gambar 2.2 Mekanisme reaksi enzim secara umum.	14
Gambar 2.3 Mekanisme reaksi enzim secara irreversibel.	14
Gambar 2.4 Mekanisme reaksi enzim secara reversibel.....	16
Gambar 2.5 Grafik perbandingan antara solusi eksak dan solusi aproksimasi asimptotik pada Contoh 2.4 dengan (a) $\varepsilon = 0,1$; (b) $\varepsilon = 0,01$	24
Gambar 3.1 Diagram alir penelitian.	27
Gambar 4.1 Diagram proses metabolisme acetaminophen.	29
Gambar 4.2 Reaksi antara acetaminophen dan NAPQI.	31
Gambar 4.3 Mekanisme reaksi enzim CYP2E1.	31
Gambar 4.4 Mekanisme reaksi enzim CYP3A4.....	33
Gambar 4.5 Diagram model matematika metabolisme acetaminophen.	35
Gambar 4.6 Simulasi numerik untuk kasus dosis aman $p_0 = 1$ pada (a) acetaminophen; (b) sulfat; (c) NAPQI; (d) GSH; (e) protein kompleks.	40
Gambar 4.7 Simulasi numerik untuk kasus overdosis $p_0overdosis = 4$ pada (a) acetaminophen; (b) sulfat; (c) NAPQI; (d) GSH; (e) protein kompleks.	42
Gambar 4.8 Tingkat sensitivitas parameter terhadap pembentukan protein kompleks (berbanding lurus) pada kasus dosis aman.	44
Gambar 4.9 Tingkat sensitivitas parameter terhadap pembentukan protein kompleks (berbanding terbalik) pada kasus dosis aman.	45
Gambar 4.10 Parameter yang tidak sensitif terhadap pembentukan protein kompleks pada kasus dosis aman.	46
Gambar 4.11 Tingkat sensitivitas parameter terhadap pembentukan protein kompleks (berbanding lurus) pada kasus overdosis.	47
Gambar 4.12 Tingkat sensitivitas parameter terhadap pembentukan protein kompleks (berbanding terbalik) pada kasus overdosis.....	48
Gambar 4.13 Parameter yang tidak sensitif terhadap pembentukan protein kompleks pada kasus overdosis.	49
Gambar 4.14 Konsentrasi zat pada $\tau = 0,00104$ untuk (a) acetaminophen; (b) sulfat; (c) NAPQI; (d) GSH; (e) protein kompleks.	54

Gambar 4.15 Solusi aproksimasi asimptotik dan simulasi numerik untuk konsentrasi GSH pada kasus overdosis..... 70

Gambar 4.16 Grafik perbandingan antara solusi numerik dan solusi aproksimasi asimptotik pada skala waktu $\tau = O\epsilon^3$ untuk (a) acetaminophen; (b) sulfat; (c) NAPQI; (d) GSH; (e) protein kompleks. 83

Gambar 4.17 Grafik perbandingan antara solusi numerik dan solusi aproksimasi asimptotik pada skala waktu $\tau = O\epsilon$ untuk (a) acetaminophen; (b) sulfat; (c) NAPQI; (d) GSH; (e) protein kompleks. 85

Gambar 4.18 Grafik perbandingan antara solusi numerik dan solusi aproksimasi asimptotik pada skala waktu $\tau = \epsilon \ln 1/\epsilon \alpha S * \phi S * pS + O1$ untuk (a) acetaminophen; (b) sulfat; (c) NAPQI; (d) GSH; (e) protein kompleks..... 87

Gambar 4.19 Grafik perbandingan antara solusi numerik dan solusi aproksimasi asimptotik pada skala waktu $\tau = O1$ untuk (a) acetaminophen; (b) sulfat; (c) NAPQI; (d) GSH..... 89

Gambar 4.20 Grafik perbandingan antara solusi numerik dan solusi aproksimasi asimptotik pada skala waktu $\tau = O1$ dengan ϵ yang lebih kecil untuk (a) acetaminophen; (b) sulfat; (c) NAPQI; (d) GSH. 90

Gambar 4.21 Grafik hubungan antara dosis awal terhadap total protein kompleks dengan menggunakan (a) skala linear dan (b) skala logaritmik..... 91

Gambar 4.22 Grafik hubungan antara dosis awal terhadap total protein kompleks dengan perubahan nilai ϵ menggunakan (a) skala linear dan (b) skala logaritmik. 92

Gambar 4.23 Grafik saat konsentrasi sulfat mengalami penipisan dan pemulihan pada kasus dosis aman. 95

Gambar 4.24 Grafik pada kasus dosis aman dengan perubahan nilai ϵ saat konsentrasi sulfat mengalami (a) penipisan; (b) pemulihan. 96

Gambar 4.25 Grafik saat konsentrasi sulfat mengalami penipisan dan pemulihan pada kasus dosis aman dengan perubahan nilai ϵ menggunakan skala logaritmik. 96

Gambar 4.26 Grafik hubungan antara GSH dan protein kompleks..... 99

Gambar 4.27 Grafik pada kasus overdosis dengan perubahan nilai ε saat konsentrasi GSH mengalami penipisan dan pemulihan menggunakan (a) skala linear; (b) skala logaritmik..... 100

Gambar 4.28 Grafik konsentrasi protein kompleks dengan perubahan nilai ε .. 101

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Persamaan Diferensial Non-Eksak	108
Lampiran 2 Nilai Parameter pada <i>Non-Dimensionalisation</i> Model untuk $\varepsilon = 0,008$	115
Lampiran 3 Metode Newton-Rhapson	116
Lampiran 4 Sintaks Matlab	117

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Banyak hukum atau prinsip yang berkaitan dengan pernyataan atau hubungan yang melibatkan laju terjadinya sesuatu dalam mendasari perilaku alam atau masalah dalam dunia nyata. Jika dinyatakan dalam istilah matematika hubungan tersebut berupa persamaan dan laju yang terlibat di dalam hubungan tersebut berupa derivatif atau turunan. Persamaan yang memuat derivatif merupakan persamaan diferensial (Boyce & DiPrima, 2009). Masalah dalam dunia nyata sangat rumit dan kompleks sehingga hampir tidak mungkin direpresentasikan hanya dengan satu persamaan diferensial. Oleh sebab itu masalah-masalah tersebut direpresentasikan dengan beberapa persamaan diferensial yang membentuk sistem persamaan diferensial. Salah satu persoalan yang dapat dinyatakan dalam bentuk sistem persamaan diferensial yaitu persoalan metabolisme.

Metabolisme merupakan proses kompleks yang berkaitan dengan seluruh perubahan zat-zat kimia dengan jalur-jalur reaksi kimia yang terlibat, hubungan masing-masing zat kimia yang terlibat, mekanisme pengaturan reaksi-reaksi kimia, serta jalur perubahan dan transport zat-zat kimia dalam suatu proses reaksi. Reaksi-reaksi kimia tersebut terus berlangsung secara berkesinambungan di dalam setiap sel demi menjamin keberlangsungan sel (Syahrizal dkk., 2020). Cakupan pembahasan metabolisme sangat luas dan setiap jenis metabolisme memiliki prosesnya masing-masing. Metabolisme yang terjadi di dalam tubuh antara lain yaitu metabolisme karbohidrat, lemak, protein, dan vitamin. Selain itu, juga terjadi metabolisme makromineral dan mikromineral (Parakkasi & Amwila, 2006). Jika obat dikonsumsi maka akan terjadi metabolisme obat di dalam tubuh. Misalnya saat tubuh merasa nyeri terutama yang disebabkan oleh peradangan serta demam maka sering kali obat yang dikonsumsi yaitu obat analgesik dan antipiretik berupa acetaminophen (Samanthi, 2021).

Acetaminophen (*N-acetyl-para-aminophenol*, APAP, atau paracetamol) telah ada sejak tahun 1950 dan salah satu obat analgesik dan antipiretik yang

paling banyak digunakan di seluruh dunia (Ramachandran & Jaeschke, 2019). Obat ini ditoleransi dengan baik dan umumnya aman jika dikonsumsi pada dosis yang dianjurkan. Namun jika dikonsumsi secara overdosis dapat menyebabkan hepatotoksisitas hingga kematian. Di sebagian besar negara, acetaminophen merupakan obat yang paling sering menyebabkan gagal hati akut. PCC (*Poison Control Center*) di Australia menerima 13.322 panggilan terkait acetaminophen pada tahun 2015 (Cairns dkk., 2019). Di Amerika Serikat sekitar 56.000 orang berada di ruang gawat darurat, 2.600 orang rawat inap, dan hampir 500 kematian setiap tahunnya (Ben-Shachar dkk., 2012). Di Inggris 82.000 hingga 90.000 datang ke rumah sakit karena overdosis acetaminophen setiap tahunnya dan terdapat 150-250 kematian (Bateman dkk., 2014). Pada tahun 2002 sampai 2005, jumlah kasus keracunan acetaminophen di Indonesia yang dilaporkan ke Sentra Informasi Keracunan Badan POM yaitu sejumlah 201 kasus (Marlina, 2012).

Model matematika metabolisme acetaminophen telah dikaji dalam beberapa tahun terakhir. Pada tahun 2009, Reith dkk. melakukan penelitian mengenai kinetika Michaelis-Menten pada acetaminophen dengan jalur glukuronidasi dan sulfasi. Model matematika yang dikonstruksi yaitu sistem persamaan diferensial dengan empat belas variabel dan penyesuaian dengan data pasien. Dua puluh pasien dilibatkan dalam penelitian ini dengan mengambil sampel plasma dan urin setelah pemberian acetaminophen dengan dosis 60 dan 90 mg/kg pada pasien sehat yang menjalani pencabutan gigi molar ketiga.

Pada tahun 2012, Ben-Schachar dkk. membangun model matematika berkaitan dengan transportasi dan metabolisme acetaminophen dengan melibatkan beberapa kompartemen seperti usus, plasma, hati, jaringan, dan urin. Metabolisme acetaminophen di dalam kompartemen hati meliputi sulfasi, glukuronidasi, konjugasi dengan glutathione, produksi metabolit toksik, dan pengamatan terhadap kerusakan hati. Model ini digunakan untuk mempelajari tingkat kerusakan hati yang disebabkan overdosis, penipisan glutathione, serta pengaruh ukuran dosis dan waktu pemberian NAC (*N-acetyl-cysteine*) sebagai pengobatan. Model tersebut rumit dan sulit untuk dianalisis secara analitik karena terdiri dari 21 persamaan diferensial.

Pada tahun yang sama, Remien dkk. mengembangkan sistem persamaan diferensial untuk mendeskripsikan cedera hati akut akibat overdosis acetaminophen. Model kerusakan hati menggunakan pengukuran AST (*aspartate aminotransferase*), ALT (*alanine aminotransferase*), dan INR (*international normalized ratio*) pasien. Model matematika tersebut kemudian diuji pada 53 pasien dari Universitas Utah. Remien menyediakan metode untuk memperkirakan jumlah overdosis, waktu yang berlalu sejak overdosis, dan kemungkinan hidup pasien.

Reddyhoff dkk. mengkaji skala waktu dari model matematika metabolisme acetaminophen untuk mendeskripsikan urutan peristiwa biologi dalam metabolisme tersebut pada tahun 2015. Dalam simulasi numerik yang dilakukannya, terdapat perbedaan dinamika pada sulfat dan glutathione yaitu pada interval waktu yang sangat singkat terjadi penurunan konsentrasi secara cepat diikuti oleh peningkatan konsentrasi secara perlahan pada interval waktu lainnya. Untuk mendapatkan pemahaman analitik mengenai hal ini maka digunakan teori perturbasi singular. Reddyhoff menyajikan model berbasis sel yang lebih detail dari Remien tetapi jauh lebih sederhana jika dibandingkan dengan Ben-Schachar.

Berdasarkan studi literatur yang dilakukan, peneliti tertarik mengkaji lebih lanjut mengenai penerapan teori perturbasi singular pada skala waktu dari model metabolisme acetaminophen. Model yang dikembangkan oleh Reddyhoff dkk. (2015) belum mempertimbangkan sifat enzim sebagai biokatalisator yang terlibat di dalam reaksi metabolisme acetaminophen. Oleh sebab itu, peneliti akan mengembangkan model dengan melibatkan sifat enzim di dalam metabolisme acetaminophen ini, khususnya pada jalur utama pembentukan protein kompleks (toksik) yang menginduksi kematian sel. Kajian ini dituangkan dalam sebuah skripsi yang berjudul

**“Penerapan Teori Perturbasi Singular pada Analisis Skala Waktu Model
Metabolisme Acetaminophen”**

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang, maka rumusan masalah yang akan dikaji dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana mengembangkan model matematika dari metabolisme acetaminophen dengan mempertimbangkan sifat enzim sebagai biokatalisator pada jalur oksidasi yang reversibel?
2. Bagaimana menganalisis secara numerik perilaku solusi model matematika dari metabolisme acetaminophen untuk mengidentifikasi keberadaan *boundary layer*?
3. Bagaimana menentukan parameter perturbasi (ε) sebagai parameter yang sangat kecil melalui analisis sensitivitas parameter model matematika dari metabolisme acetaminophen?
4. Bagaimana menganalisis skala waktu menggunakan teori perturbasi singular pada model matematika dari metabolisme acetaminophen untuk menentukan konsentrasi acetaminophen kritis dan konsentrasi total dari pembentukan protein kompleks serta waktu terjadinya penipisan sulfat, pemulihan sulfat, penipisan GSH (glutathione) dan pemulihan GSH?
5. Bagaimana menganalisis perbandingan antara solusi numerik dan solusi aproksimasi asimptotik untuk beberapa orde ε ?

1.3 Batasan Masalah

Dalam penelitian ini, pemodelan metabolisme acetaminophen difokuskan pada satu hepatosit, yaitu sel utama di dalam hati yang berperan dalam proses metabolisme acetaminophen. Selain itu, metabolisme acetaminophen juga dikelompokkan dalam tiga jalur utama yaitu glukuronidasi, sulfasi, dan oksidasi.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, tujuan penelitian ini yaitu sebagai berikut:

1. Mengembangkan model matematika dari metabolisme acetaminophen dengan mempertimbangkan sifat enzim sebagai biokatalisator pada jalur oksidasi yang reversibel.

2. Menganalisis secara numerik perilaku solusi model matematika dari metabolisme acetaminophen untuk mengidentifikasi keberadaan *boundary layer*.
3. Menentukan parameter perturbasi (ε) sebagai parameter yang sangat kecil melalui analisis sensitivitas parameter model matematika dari metabolisme acetaminophen.
4. Menganalisis skala waktu menggunakan teori perturbasi singular pada model matematika dari metabolisme acetaminophen untuk menentukan konsentrasi acetaminophen kritis dan konsentrasi total dari pembentukan protein kompleks serta waktu terjadinya penipisan sulfat, pemulihan sulfat, penipisan GSH (glutathione) dan pemulihan GSH.
5. Menganalisis perbandingan antara solusi numerik dan solusi aproksimasi asimptotik untuk beberapa orde ε .

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat yang diharapkan dari penelitian ini yaitu sebagai salah satu bahan kajian pustaka dalam bidang matematika terapan, khususnya terkait dengan matematika biologi dan biokimia.

1.6 Sistematika Penulisan

Penulisan tugas akhir ini dibagi dalam 5 bab dengan rincian sebagai berikut.

BAB I PENDAHULUAN

Pada bab ini akan dibahas mengenai latar belakang masalah, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, dan sistematika penulisan yang memberikan deskripsi singkat dari konten tugas akhir ini.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini akan dibahas mengenai beberapa materi dan teori yang akan membantu dalam mengkaji masalah tugas akhir ini, yaitu metabolisme obat, acetaminophen, sistem persamaan diferensial, kinetika Michaelis-Menten, dan teori perturbasi singular.

BAB III METODOLOGI PENELITIAN

Pada bab ini akan dijelaskan mengenai prosedur dari penelitian dan diagram alir yang menunjukkan bagaimana penelitian ini berjalan.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada bab ini akan dijelaskan mengenai model yang dikembangkan dari Reddyhoff dkk. (2015) dengan mempertimbangkan sifat enzim sebagai biokatalisator. Setelah itu akan dianalisis secara numerik perilaku solusi model untuk mengidentifikasi keberadaan *boundary layer* dan akan ditentukan parameter perturbasi (ε) sebagai parameter yang sangat kecil pada model melalui analisis sensitivitas parameter. Berikutnya akan dipaparkan analisis skala waktu dengan menggunakan teori perturbasi singular. Terakhir, dilakukan perbandingan antara solusi numerik dan solusi aproksimasi asimptotik untuk beberapa orde ε .

BAB V PENUTUP

Pada bab ini akan diberikan kesimpulan berdasarkan hasil yang diperoleh dalam bab sebelumnya untuk menjawab masalah-masalah yang telah diidentifikasi pada penelitian ini serta memberikan beberapa rekomendasi untuk pengembangan penelitian ini.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Metabolisme Obat

Kata metabolisme berasal dari bahasa Yunani yaitu *metabolismos* yang berarti perubahan. Secara istilah, metabolisme adalah proses kompleks dengan melibatkan berbagai jalur lintasan reaksi kimia. Dalam ilmu kimia, metabolisme berkaitan dengan seluruh perubahan zat-zat kimia dengan jalur-jalur reaksi kimia yang terlibat, hubungan masing-masing zat kimia yang terlibat, mekanisme pengaturan reaksi-reaksi kimia, serta jalur perubahan dan transport zat-zat kimia dalam suatu proses reaksi. Reaksi-reaksi kimia tersebut terus berlangsung secara berkesinambungan di dalam setiap sel demi menjamin keberlangsungan sel (Syahrizal dkk., 2020).

Seberapa cepat dan berapa lama obat akan berada di organ sasaran ditentukan oleh proses-proses farmakokinetik penyerapan, distribusi, metabolisme, dan eliminasi. Setelah obat diserap menembus dinding usus, obat akan disalurkan oleh darah porta ke hati sebelum masuk ke sirkulasi sistemik (Wanadiatri, 2019).

Pada umumnya obat ditransformasikan oleh berbagai jalur dalam dua tahap yang berbeda, yaitu reaksi fase I dan II. Reaksi fase I yaitu memasukkan gugus fungsional yang sesuai ke dalam molekul obat sehingga mengubah obat menjadi bentuk yang lebih polar, yaitu bentuk yang lebih mudah diekskresikan. Reaksi yang digolongkan sebagai fase I meliputi oksidasi, reduksi, hidrolisis, hidrasi, detioasetilasi, dan isomerisasi. Berikutnya hasil metabolisme obat fase I dapat bertindak sebagai substrat untuk metabolisme fase II yang mengakibatkan konjugasi dengan substrat endogen, kenaikan kelarutan dan polaritas dalam air, serta kenaikan kelarutan eliminasi obat atau ekskresi dari tubuh. Reaksi yang digolongkan sebagai fase II yaitu glukuronidasi atau glukosidasi, sulfasi, metilasi, asetilasi, konjugasi asam amino, konjugasi glutathione, konjugasi asam lemak, dan kondensasi. Hati merupakan organ utama yang bertanggung jawab untuk reaksi metabolisme obat fase I dan II.

Sebagian besar penelitian metabolisme dilakukan terhadap model hewan karena pertimbangan etis yang jelas pada beberapa aspek. Laju dan jalur metabolisme obat dipengaruhi oleh banyak faktor, dibagi dalam dua faktor utama yaitu internal dan eksternal. Faktor internal di antaranya yaitu spesies, genetik, seks, umur, hormon, kehamilan, dan penyakit sedangkan faktor eksternal yaitu diet, faktor makanan, dan faktor lingkungan.

Penelitian mengenai berbagai perbedaan dalam metabolisme obat banyak terdapat pada literatur dan secara beragam dilakukan mulai dari sudut pandang pengembangan evolusi sampai pada pengaruh-pengaruh dari perbedaan metabolik ini terhadap toksisitas suatu senyawa. Perbedaan spesies terjadi dalam metabolisme fase I dan II, dapat berupa kuantitatif atau rute metabolik sama tetapi laju yang berbeda maupun kualitatif atau rute metabolik berbeda. Perbedaan spesies dalam metabolisme obat semakin penting karena model yang sesuai dengan toksisitas pada manusia dicari oleh industri farmasi dan industri lainnya. Untuk tujuan ini, model hewan diperlukan sedekat mungkin menyerupai metabolisme pada manusia.

Pada manusia kemungkinan memperlihatkan pengaruh genetik murni pada metabolisme obat cukup sulit sebab turut campurnya pengaruh dari lingkungan. Tidaklah mungkin mempertahankan manusia dengan kondisi terawasi dari lingkungan, diet, dan lain-lain dalam suatu periode kehidupan. Perbedaan seks pada tikus cenderung mengikuti pola umum, yaitu jantan memetabolisasi lebih cepat daripada betina. Manusia memperlihatkan pola perbedaan seks yang sama dengan tikus. Bayi yang baru lahir kurang dapat memetabolisme obat dibandingkan dengan orang dewasa sebab berkurangnya waktu paruh fenobarbital plasma dengan meningkatnya umur.

Perbedaan seks dan umur dalam metabolisme obat sudah menunjukkan peran utama hormon dalam kontrol metabolisme obat, khususnya hormon kelenjar pituitari dan kelenjar adrenal, serta organ seks. Keseimbangan hormon dari tubuh wanita menurun dengan pesat merupakan keadaan alamiah saat hamil. Siklus menstruasi dihentikan serta terdapat perubahan besar dalam kadar peptida darah dan hormon steroid. Tentu saja hal ini memengaruhi metabolisme obat.

Hati merupakan tempat utama metabolisme obat dalam tubuh sehingga penyakit yang memengaruhi hati adalah penyakit yang paling banyak memengaruhi metabolisme obat. Penyakit hati yang memengaruhi metabolisme obat di antaranya yaitu sirosis, penyakit hati alkoholik, hepatitis virus, dan hepatoma. Pada penyakit sirosis, sebagian hati ditempati oleh jaringan fibrous dan jumlah hepatosit yang berfungsi menjadi berkurang sehingga metabolisme obat diperlemah dalam kondisi ini. Pemberian alkohol kronis dapat menimbulkan suatu kondisi yang sama dengan sirosis yaitu sebagian besar hati ditempati oleh massa fibrous yang diikuti kematian sel-sel parenchym. Namun sebelum tahap ini dicapai, pemberian alkohol dapat mempengaruhi metabolisme obat secara nyata. Hanya sedikit hal yang diketahui dari pengaruh hepatitis virus, tetapi informasi apa pun yang tersedia mengemukakan bahwa kondisi ini menyebabkan penurunan dalam metabolisme obat hepatic. Hepatoma merupakan suatu pertumbuhan kanker yang diturunkan dari sel parenchym hati. Kapasitas memetabolisme obat dari sel tumor sangat jauh berkurang dibandingkan sel-sel normal yang bersangkutan (Aisyah & Joshita, 2006).

Faktor makanan dan lingkungan berkontribusi terhadap variasi individu dalam metabolisme obat. Makanan yang dipanggang dengan arang dan sayuran *cruciferous* diketahui menginduksi enzim CYP1A, sedangkan jus jeruk diketahui menghambat metabolisme CYP3A dari substrat berupa obat yang diberikan bersama. Perokok memetabolisme beberapa obat lebih cepat dibandingkan bukan perokok karena induksi enzim. Pekerja industri yang terpapar pestisida tertentu memetabolisme obat-obatan tertentu lebih cepat dibandingkan pekerja yang tidak terpapar. Perbedaan tersebut menyulitkan penentuan dosis obat yang efektif dan aman (Katzung dkk., 2012).

2.2 Acetaminophen

Acetaminophen adalah salah satu obat antipiretik dan analgesik yang sudah banyak digunakan di seluruh dunia dari tahun 1950. Acetaminophen salah satu obat bebas. Obat ini dikenal sebagai antipiretik yang umum di rumah tangga sebab ditoleransi dengan baik pada sifat farmakologi, efek samping yang sedikit, dan dapat diperoleh tanpa resep (Marlina, 2012). Acetaminophen biasa

dikomsumsi untuk meredakan sakit ringan hingga sakit sedang seperti nyeri arthritis, migrain, demam, serta haid. Acetaminophen yang dipasarkan dengan bebas sering menimbulkan kesalahan dalam penggunaannya hingga dapat menyebabkan keracunan (Nuriah dkk., 2023).

Acetaminophen adalah obat yang paling sering menyebabkan gagal hati akut di sebagian besar negara. *United States Regional Poisons Center* menyatakan bahwa lebih dari 100.000 kasus per tahun yang menghubungi pusat informasi keracunan (Marlina, 2012). Sekitar 56.000 orang berada di ruang unit gawat darurat, 2.600 orang dirawat inap, dan hampir 500 kematian setiap tahunnya (Ben-Shachar dkk., 2012). 82.000 hingga 90.000 datang ke rumah sakit karena overdosis acetaminophen setiap tahunnya dan terdapat 150-250 kematian di Inggris (Bateman dkk., 2014). PCC (*Poison Control Center*) di Australia menerima 13.322 panggilan terkait acetaminophen pada tahun 2015 (Cairns dkk., 2019). Jumlah kasus keracunan acetaminophen di Indonesia yang dilaporkan ke Sentra Informasi Keracunan Badan POM yaitu sejumlah 201 kasus pada tahun 2002 sampai 2005.

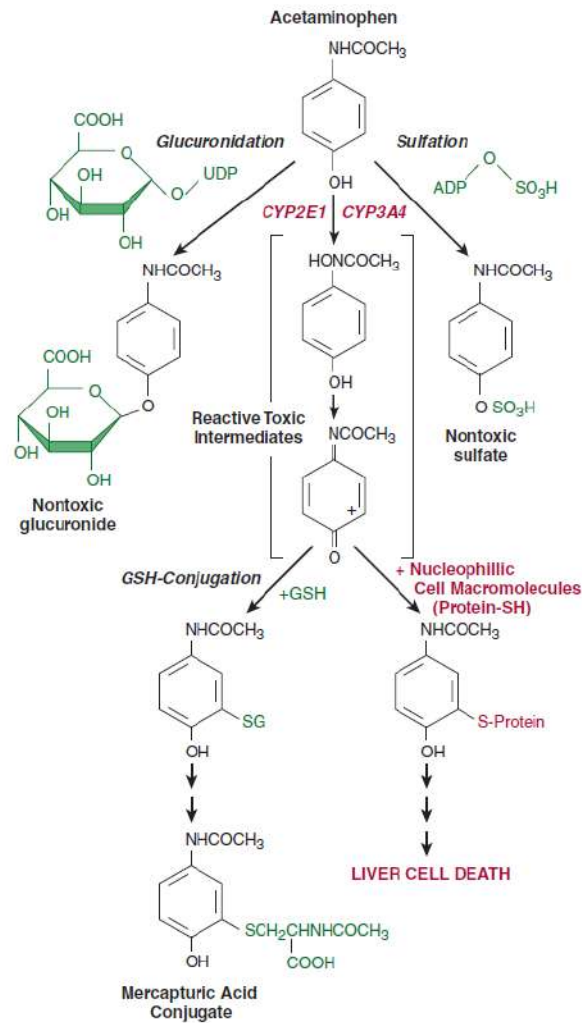
Selain menyebabkan gagal hati akut, penggunaan acetaminophen dalam dosis yang berlebihan atau dalam jangka waktu yang lama dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Toksisitas acetaminophen dapat menyebabkan nekrosis pada tubulus ginjal. Nekrosis paling mencolok terjadi di tubulus proksimal (Marlina, 2012).

Acetaminophen yang diberikan secara oral diserap cepat dan dalam waktu 30-120 menit mencapai kadar serum puncak. Secara umum dikatakan bahwa lebih dari 4 g acetaminophen dikonsumsi sekaligus dianggap sebagai overdosis. Penyerapan sediaan acetaminophen akan sedikit melambat jika terdapat makanan dalam lambung. Hampir seluruh jaringan tubuh acetaminophen terdistribusi dengan cepat. Acetaminophen dalam darah terikat pada protein plasma sebanyak kurang lebih 25%. Waktu paruh acetaminophen yaitu 1,25-3 jam. Penderita dengan kerusakan hati serta konsumsi acetaminophen dengan dosis toksik dapat memperpanjang waktu paruh acetaminophen. Zat ini diekskresi melalui urin sebagai metabolit, yaitu asetaminofen glukoronid, asetaminofen sulfat, merkaptat,

dan bentuk yang tidak berubah (3-5%) (Craig dkk., 2012; Sudarma & Subhaktiyasa, 2021).

Acetaminophen dimetabolisme di hati terutama oleh jalur sulfasi dan glukuronidasi, bersifat inert dan diekskresikan dalam urin. Tergantung pada dosis yang dikonsumsi, sebagian kecil acetaminophen yaitu sekitar 5% dimetabolisme melalui oksidasi dan membentuk zat yang berpotensi menjadi toksik yang sangat reaktif NAPQI (*N-acetyl p-benzoquinone imine*). Jalur sulfasi melibatkan konjugasi dari acetaminophen dengan kosubstrat PAPS (*3'-phosphoadenosine 5'-phosphosulfate*). Kosubstrat ini terbatas dalam sel hati. Acetaminophen dalam dosis besar (dosis beracun) dapat menyebabkan konsentrasi dari PAPS sangat berkurang dan mengarahkan acetaminophen dimetabolisme melalui jalur glukuronidasi dan oksidasi. Kosubstrat yang terkait dengan jalur glukuronidasi mempunyai kapasitas yang jauh lebih tinggi daripada jalur sulfasi dan asumsikan dalam model yang dikonstruksi bahwa jalur ini tidak jenuh pada dosis tinggi acetaminophen yang relevan secara klinis.

Melalui jalur oksidasi, acetaminophen dikatalis oleh enzim-enzim terpilih dari 'superfamily' enzim yang dikenal sebagai sitokrom P450. Enzim utama yang terlibat dalam reaksi sel manusia pada jalur ini yaitu CYP2E1, CYP3A4, dan CYP1A2. Metabolisme melalui oksidasi menghasilkan NAPQI dan secara efektif dapat didetoksifikasi melalui konjugasi dengan suatu antioksidan yaitu GSH (glutathione). Namun, acetaminophen dalam dosis besar akan membuat reaksi sulfasi menjadi jenuh dan penumpukan NAPQI menghabiskan GSH di hati. Hal ini tentu saja akan menyebabkan NAPQI terakumulasi dalam jumlah berlebih di dalam hati. NAPQI yang tidak terkonjugasi berikatan dengan protein membentuk suatu protein kompleks yang menginduksi kematian sel dan nekrosis secara cepat sehingga dapat menyebabkan gagal hati (Ben-Shachar dkk., 2012; Reddyhoff dkk., 2015).



Gambar 2.1 Metabolisme acetaminophen (Katzung dkk., 2012).

2.3 Sistem Persamaan Diferensial

Bentuk umum sistem linear dari dua persamaan diferensial orde satu dengan dua fungsi x dan y yang tidak diketahui yaitu

$$\begin{aligned}
 a_1(t) \frac{dx}{dt} + a_2(t) \frac{dy}{dt} + a_3(t)x + a_4(t)y &= F_1(t), \\
 b_1(t) \frac{dx}{dt} + b_2(t) \frac{dy}{dt} + b_3(t)x + b_4(t)y &= F_2(t).
 \end{aligned}
 \tag{2.1}$$

Solusi dari sistem (2.1) adalah pasangan terurut dari fungsi real (f, g) sedemikian sehingga $x = f(t), y = g(t)$ memenuhi kedua persamaan pada sistem (2.1) dengan interval real $a \leq t \leq b$.

Bentuk umum sistem linear dari tiga persamaan diferensial orde satu dengan tiga fungsi x , y dan z yang tidak diketahui yaitu

$$\begin{aligned} a_1(t) \frac{dx}{dt} + a_2(t) \frac{dy}{dt} + a_3(t) \frac{dz}{dt} + a_4(t)x + a_5(t)y + a_6(t)z &= F_1(t), \\ b_1(t) \frac{dx}{dt} + b_2(t) \frac{dy}{dt} + b_3(t) \frac{dz}{dt} + b_4(t)x + b_5(t)y + b_6(t)z &= F_2(t), \\ c_1(t) \frac{dx}{dt} + c_2(t) \frac{dy}{dt} + c_3(t) \frac{dz}{dt} + c_4(t)x + c_5(t)y + c_6(t)z &= F_3(t). \end{aligned} \quad (2.2)$$

Solusi dari sistem (2.2) adalah tiga fungsi real terurut (f, g, h) sedemikian sehingga $x = f(t), y = g(t), z = h(t)$ memenuhi semua persamaan pada sistem (2.2) dengan interval real $a \leq t \leq b$.

Bentuk standar dari kasus khusus pada sistem (2.1) yaitu

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= a_{11}(t)x + a_{12}(t)y + F_1(t), \\ \frac{dy}{dt} &= a_{21}(t)x + a_{22}(t)y + F_2(t). \end{aligned}$$

Bentuk ini disebut sebagai bentuk normal dari dua persamaan diferensial linear dengan dua fungsi yang tidak diketahui. Bentuk normal dari sistem linear dengan n persamaan diferensial dan n fungsi yang tidak diketahui x_1, x_2, \dots, x_n yaitu seperti berikut (Ross, 2004)

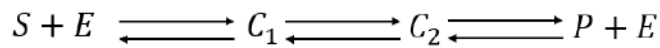
$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \dots + a_{1n}(t)x_n + F_1(t), \\ \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \dots + a_{2n}(t)x_n + F_2(t), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \dots + a_{nn}(t)x_n + F_n(t). \end{aligned}$$

2.4 Kinetika Michaelis-Menten

Enzim merupakan biomolekul berupa protein yang diproduksi oleh sel hidup. Sebagian besar total protein dalam sel disusun oleh enzim. Suatu sel dapat memuat 2000 jenis molekul enzim. Enzim berperan sebagai biokatalisator, yaitu mempercepat laju suatu reaksi tanpa ikut berubah menjadi produk, tetapi akan kembali ke bentuk asalnya setelah reaksi kimia selesai. Enzim mengubah molekul

substrat menjadi hasil reaksi atau produk yang molekulnya berbeda dari substrat (Susanti & Fibriana, 2017).

Leonor Michaelis dan Maud L. Menten mengajukan suatu teori umum tentang aksi dan kinetika enzim pada tahun 1913. Teori ini membahas alur dari reaksi enzimatik seperti yang dilihat pada Gambar 2.2.

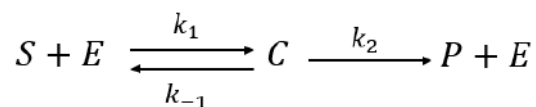


Gambar 2.2 Mekanisme reaksi enzim secara umum.

Reaksi pada Gambar 2.2 memperlihatkan enzim bebas (E) yang bereaksi dengan substrat (S) kemudian terbentuk suatu kompleks enzim-substrat (C_1). Setelah itu, terbentuk kompleks enzim-produk (C_2) dan terakhir akan dihasilkan enzim bebas dan produk (P). Reaksi-reaksi ini dianggap reversibel.

Dalam analisis awal, akan dibuat dua penyederhanaan. Pertama, menggabungkan dua kompleks enzim C_1 dan C_2 dengan asumsi bahwa konversi dari C_1 dan C_2 maupun sebaliknya sangat cepat. Kedua, diandaikan bahwa produk tidak pernah berikatan dengan enzim bebas. Hal ini membuat analisis lebih sederhana dan didasarkan pada fakta bahwa pengukuran laju reaksi di laboratorium biasanya dilakukan tanpa adanya produk.

Penyederhanaan ini menjelaskan reaksi irreversibel yang dikatalisis oleh enzim. Reaksi yang diperoleh yaitu seperti pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Mekanisme reaksi enzim secara irreversibel.

Misalkan konsentrasi dari substrat yaitu s , enzim bebas yaitu e , kompleks yaitu c , dan produk yaitu p , model sistem persamaan diferensial yang terbentuk dari reaksi tersebut yaitu sebagai berikut

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= -k_1se + k_{-1}c, \\
\frac{de}{dt} &= -k_1se + k_{-1}c + k_2c, \\
\frac{dc}{dt} &= -k_{-1}c + k_1se - k_2c, \\
\frac{dp}{dt} &= k_2c.
\end{aligned}
\tag{2.3}$$

Andaikan $e_T = e + c$ merupakan konsentrasi enzim total. Enzim tidak dikonsumsi dan diproduksi di dalam reaksi sehingga e_T konstan. Persamaan diferensial untuk e dapat dihilangkan dengan menuliskan $e = e_T - c$ sehingga (2.3) dapat dimodelkan sebagai berikut

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= -k_1s(e_T - c) + k_{-1}c, \\
\frac{dc}{dt} &= -k_{-1}c + k_1s(e_T - c) - k_2c, \\
\frac{dp}{dt} &= k_2c.
\end{aligned}
\tag{2.4}$$

Untuk sebagian besar reaksi metabolisme di dalam sel, jumlah substrat jauh lebih banyak dibandingkan enzim ($s \gg e_T$). Akibatnya kompleks enzim dengan cepat mencapai kesetimbangan sehubungan dengan substrat yang lebih melimpah. Dengan demikian, kompleks enzim c dapat dianggap dalam *quasi-steady state* yang dituliskan

$$\begin{aligned}
0 &= -k_{-1}c^{qst} + k_1s(e_T - c^{qst}) - k_2c^{qst}, \\
c^{qst} &= \frac{k_1e_Ts}{k_{-1} + k_2 + k_1s}.
\end{aligned}
\tag{2.5}$$

Substitusi persamaan *quasi-steady state* ke dalam model (2.4), diperoleh

$$\begin{aligned}
\frac{ds}{dt} &= -\frac{k_2k_1e_Ts}{k_{-1} + k_2 + k_1s}, \\
\frac{dp}{dt} &= \frac{k_2k_1e_Ts}{k_{-1} + k_2 + k_1s}.
\end{aligned}
\tag{2.6}$$

Didefinisikan konstanta Michaelis $K_M = (k_{-1} + k_2)/k_1$ yang merepresentasikan rasio konstan untuk pemecahan dan pembentukan kompleks enzim dan laju maksimal $V_{max} = k_2e_T$ yang merepresentasikan kecepatan yang

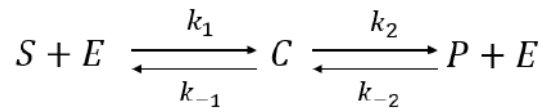
dicapai jika jumlah enzim total e_T dijumlahkan dengan substrat. Andaikan $v = dp/dt = k_2c$, berdasarkan (2.5) dan (2.6) maka

$$v = \frac{V_{\max} s}{K_M + s} \quad (2.7)$$

dikenal sebagai persamaan Michaelis-Menten yang menyatakan laju konversi s membentuk p .

Jika s sangat besar relatif terhadap K_M , Persamaan (2.7) dapat ditulis menjadi $v \approx V_{\max}$. Di sisi lain, jika s sangat kecil relatif terhadap K_M , Persamaan (2.7) dapat ditulis menjadi $v \approx V_{\max} s / K_M$ sebab kontribusinya terhadap penyebut dapat diabaikan.

Pada umumnya, tidak hanya terdapat reaksi irreversibel saja, melainkan terdapat juga reaksi reversibel. Enzim memungkinkan untuk mengkatalis substrat dengan dua arah. Perhatikan mekanisme reaksi pada Gambar 2.4.



Gambar 2.4 Mekanisme reaksi enzim secara reversibel.

Asumsikan bahwa kompleks c dalam *quasi-steady state* terhadap s dan p . Diperoleh laju konversi s membentuk p dalam reaksi reversibel yaitu sebagai berikut

$$v = \frac{V_f \frac{s}{K_s} - V_r \frac{p}{K_p}}{1 + \frac{s}{K_s} + \frac{p}{K_p}}$$

dengan parameter V_f dan V_r yang menyatakan laju maksimum untuk arah maju dan mundur, K_s dan K_p menyatakan konstantan Michaelis untuk s dan p (Ingalls, 2012; Maulany, 1995).

2.5 Teori Perturbasi Singular

Kata perturbasi berarti gangguan kecil pada suatu sistem fisik. Kajian mengenai masalah perturbasi penting sebab masalah tersebut muncul di beberapa bidang teknik dan matematika terapan. Metode perturbasi yaitu metode yang digunakan untuk memperoleh solusi perkiraan dari persamaan kompleks, baik itu aljabar maupun diferensial yang solusi eksaknya tidak mudah ditemukan.

Terutama masalah-masalah yang memuat setidaknya satu parameter kecil ε yang dikenal sebagai parameter perturbasi.

Masalah perturbasi dibagi menjadi dua berdasarkan pada sifatnya, yaitu perturbasi regular dan perturbasi singular. Masalah perturbasi dikatakan sebagai perturbasi regular bila orde (derajat) permasalahan perturbationnya tidak berubah saat ditetapkan $\varepsilon = 0$. Sebaliknya, masalah perturbasi dikatakan sebagai perturbasi singular bila orde permasalahan perturbationnya berkurang ketika ditetapkan $\varepsilon = 0$ (Satapathy, 2012).

Salah satu teorema yang paling penting dalam menyelesaikan masalah perturbasi yaitu teorema Taylor sebagai berikut.

Teorema 2.1 (Holmes, 2013)

Misalkan diberikan fungsi $f(\varepsilon)$ yang memiliki turunan ke- $(n+1)$, disimbolkan $f^{(n+1)}$, yang kontinu untuk setiap $\varepsilon_a < \varepsilon < \varepsilon_b$. Jika ε_0 dan ε adalah titik yang berada pada interval $(\varepsilon_a, \varepsilon_b)$, maka berlaku

$$f(\varepsilon) = f(\varepsilon_0) + (\varepsilon - \varepsilon_0)f'(\varepsilon_0) + \dots + \frac{1}{n!}(\varepsilon - \varepsilon_0)^n f^{(n)}(\varepsilon_0) + R_{n+1},$$

dengan

$$R_{n+1} = \frac{1}{(n+1)!}(\varepsilon - \varepsilon_0)^{n+1} f^{(n+1)}(\xi)$$

dan ξ yaitu titik antara ε_0 dan ε .

Contoh 2.1

Misalkan diberikan fungsi $f(\varepsilon) = e^\varepsilon / (1 - \varepsilon)$ dengan $\varepsilon_0 = 0$. Diperoleh

$$f'(\varepsilon) = \frac{e^\varepsilon}{1 - \varepsilon} + \frac{e^\varepsilon}{(1 - \varepsilon)^2},$$

$$f''(\varepsilon) = \frac{e^\varepsilon}{1 - \varepsilon} + \frac{2e^\varepsilon}{(1 - \varepsilon)^2} + \frac{2e^\varepsilon}{(1 - \varepsilon)^3}.$$

Berdasarkan Teorema 2.1, diperoleh ekspansi fungsi $f(\varepsilon)$ dalam deret pangkat ε yang dievaluasi di sekitar $\varepsilon_0 = 0$ yaitu

$$f(\varepsilon) = 1 + 2\varepsilon + 5\varepsilon^2 + \dots$$

Pada teori perturbasi, akan selalu ditemui simbol orde. Untuk memahami hal ini, perhatikan definisi dan teorema berikut.

Definisi 2.1 (Holmes, 2013)

1. $f = O(\phi)$ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$ berarti bahwa terdapat konstanta k_0 dan ε_1 yang tidak bergantung pada ε sehingga

$$|f(\varepsilon)| \leq k_0 |\phi(\varepsilon)|, \quad \varepsilon_0 < \varepsilon < \varepsilon_1.$$

Fungsi f dikatakan **big Oh** dari ϕ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$.

2. $f = o(\phi)$ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$ berarti bahwa untuk setiap bilangan positif δ terdapat ε_2 yang tidak bergantung pada ε sehingga

$$|f(\varepsilon)| \leq \delta |\phi(\varepsilon)|, \quad \varepsilon_0 < \varepsilon < \varepsilon_2.$$

Fungsi f dikatakan **little oh** dari ϕ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$.

Terdapat cara lain dalam menentukan orde yang sesuai jika $\phi(\varepsilon)$ bukan nol saat $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$.

Teorema 2.2 (Holmes, 2013)

1. Jika

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0} \frac{f(\varepsilon)}{\phi(\varepsilon)} = L, \quad \phi(\varepsilon) \neq 0,$$

dengan $-\infty < L < \infty$, maka $f = O(\phi)$ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$.

2. Jika

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0} \frac{f(\varepsilon)}{\phi(\varepsilon)} = 0, \quad \phi(\varepsilon) \neq 0, \tag{2.8}$$

maka $f = o(\phi)$ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$.

Contoh 2.2

Misalkan diberikan fungsi $f(\varepsilon) = \varepsilon^3$, $\phi_1 = \varepsilon^2$, dan $\phi_2 = -3\varepsilon^3 + 5\varepsilon^7$ dengan $\varepsilon_0 = 0$. Berdasarkan Teorema 2.2 maka

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{f(\varepsilon)}{\phi_1(\varepsilon)} = 0$$

sehingga $f = o(\phi_1)$. Selain itu, diperoleh bahwa

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{f(\varepsilon)}{\phi_2(\varepsilon)} = -\frac{1}{3}$$

sehingga $f = O(\phi_2)$.

Dalam membangun solusi perkiraan, penting untuk menyatakan secara tepat apa yang dimaksud dengan suatu perkiraan. Hal ini memunculkan definisi berikut.

Definisi 2.2 (Holmes, 2013)

Misalkan diberikan fungsi $f(\varepsilon)$ dan $\phi(\varepsilon)$. Fungsi $\phi(\varepsilon)$ adalah aproksimasi asimptotik dari $f(\varepsilon)$ jika $f = \phi + o(\phi)$ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$. Dalam hal ini ditulis $f \sim \phi$ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$.

Dalam kasus $\phi(\varepsilon)$ tidak bernilai nol untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$, maka Persamaan (2.8) berlaku. Secara khusus, $f \sim \phi$ untuk $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$ jika

$$\lim_{\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0} \frac{f(\varepsilon)}{\phi(\varepsilon)} = 1, \quad \phi(\varepsilon) \neq 0.$$

Contoh 2.3

Misalkan diberikan fungsi $f(\varepsilon) = \sin \varepsilon$ dengan $\varepsilon_0 = 0$. Aproksimasi dari $f(\varepsilon)$ dengan ekspansi di sekitar $\varepsilon = 0$ menggunakan teorema Taylor yaitu

$$f(\varepsilon) = \varepsilon - \frac{1}{6}\varepsilon^3 + \frac{1}{120}\varepsilon^5 \cos \xi.$$

Berdasarkan Definisi 2.2 diperoleh aproksimasi asimptotiknya yaitu $f \sim \varepsilon$ dan $f \sim \varepsilon - \frac{1}{6}\varepsilon^3$.

Definisi 2.2 menunjukkan bahwa aproksimasi asimptotik tidak unik. Terkait akurasi dari aproksimasi asimptotik dijelaskan dalam Definisi 2.3.

Definisi 2.3 (Holmes, 2013)

1. Fungsi $\phi_1(\varepsilon), \phi_2(\varepsilon), \dots$ membentuk barisan asimptotik saat $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$ jika dan hanya jika $\phi_{m+1} = o(\phi_m)$ saat $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$ untuk setiap m .
2. Jika $\phi_1(\varepsilon), \phi_2(\varepsilon), \dots$ merupakan barisan asimptotik, maka $f(\varepsilon)$ mempunyai ekspansi asimptotik untuk n suku, terhadap barisan tersebut, jika dan hanya jika

$$f = \sum_{k=1}^m a_k \phi_k + o(\phi_m), \quad m = 1, 2, \dots, n$$

saat $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$, dengan a_k tidak bergantung pada ε . Dalam hal ini dapat ditulis

$$f \sim a_1 \phi_1(\varepsilon) + a_2 \phi_2(\varepsilon) + \dots + a_n \phi_n(\varepsilon)$$

saat $\varepsilon \rightarrow \varepsilon_0$.

Untuk memahami perturbasi singular, diberikan permasalahan sebagai berikut.

Contoh 2.4

Misalkan diberikan persamaan diferensial

$$\varepsilon y'' + 2y' + 2y = 0, \quad 0 < x < 1, \quad 0 < \varepsilon \ll 1 \quad (2.9)$$

dengan

$$y(0) = 0, \quad y(1) = 1. \quad (2.10)$$

Solusi eksak dari permasalahan tersebut yaitu

$$y(x) = \frac{e^{\frac{-1+\sqrt{1-2\varepsilon}}{\varepsilon}x} - e^{\frac{-1-\sqrt{1-2\varepsilon}}{\varepsilon}x}}{e^{\frac{-1+\sqrt{1-2\varepsilon}}{\varepsilon}} - e^{\frac{-1-\sqrt{1-2\varepsilon}}{\varepsilon}}}.$$

Persamaan (2.9) memuat parameter ε sehingga persamaan tersebut merupakan permasalahan perturbasi. Permasalahan perturbasi (2.9) dikatakan sebagai permasalahan perturbasi singular sebab orde permasalahan perturbationnya berkurang ketika ditetapkan $\varepsilon = 0$. Dari permasalahan perturbasi singular tersebut, akan ditentukan solusi aproksimasi asimptotiknya.

Langkah 1: Solusi *outer*

Asumsikan bahwa solusinya dapat diperluas dalam deret pangkat dari ε ($0 < \varepsilon \ll 1$), yaitu

$$y(x) \sim y_0(x) + \varepsilon y_1(x) + \dots \quad (2.11)$$

Substitusikan Persamaan (2.11) ke dalam Persamaan (2.9), sehingga

$$\varepsilon(y_0'' + \varepsilon y_1'' + \dots) + 2(y_0' + \varepsilon y_1' + \dots) + 2(y_0 + \varepsilon y_1 + \dots) = 0.$$

Diperoleh persamaan $O(1)$ yaitu

$$y_0' + y_0 = 0. \quad (2.12)$$

Solusi umum dari Persamaan (2.12) yaitu

$$y_0(x) = ae^{-x}, \quad (2.13)$$

dengan a adalah sembarang konstanta. Perhatikan bahwa solusi pada (2.13) hanya memiliki satu konstanta sembarang, sedangkan terdapat dua kondisi batas dari persamaan diferensial (2.9) yaitu pada (2.10). Hal ini berarti bahwa solusi pada (2.13) dan asumsi pada (2.11) tidak mampu mendeskripsikan penyelesaian pada seluruh interval $0 < x < 1$. Tidak diketahui kondisi batas mana yang memenuhi. Solusi pada (2.13) menggambarkan solusi pada sebagian besar interval, namun terdapat *boundary layer* pada $x = 0$ atau $x = 1$ di mana perbedaan perkiraan harus digunakan. Asumsikan *boundary layer* terjadi pada $x = 0$ sebab jika

boundary layer pada $x = 1$ maka kita mungkin akan kehilangan suku pertama dalam perluasan solusi *outer*.

Langkah 2: *Boundary layer*

Misal diperkenalkan koordinat *boundary layer*, yaitu sebagai berikut

$$\bar{x} = \frac{x}{\varepsilon^\alpha}, \tag{2.14}$$

dengan $\alpha > 0$. Setelah mengubah variabel x menjadi \bar{x} , permasalahan yang awalnya bergantung terhadap x akan diubah menjadi permasalahan yang bergantung terhadap \bar{x} . Hal ini mempunyai efek meregangkan daerah dekat $x = 0$ sebab ε sangat kecil. Persamaan (2.14) kadang-kadang disebut sebagai transformasi regangan. Dari pengubahan variabel pada (2.14) dan aturan rantai, diperoleh bahwa

$$\frac{d}{dx} = \frac{d\bar{x}}{dx} \frac{d}{d\bar{x}} = \frac{1}{\varepsilon^\alpha} \frac{d}{d\bar{x}}.$$

Misalkan $Y(\bar{x})$ menyatakan solusi permasalahan ketika menggunakan koordinat *boundary layer*. Persamaan (2.9) ditransformasikan menjadi

$$\varepsilon^{1-2\alpha} \frac{d^2 Y}{d\bar{x}^2} + 2\varepsilon^{-\alpha} \frac{dY}{d\bar{x}} + 2Y = 0. \tag{2.15}$$

Berdasarkan pada (2.10), maka

$$Y(0) = 0. \tag{2.16}$$

Kondisi *boundary* pada $x = 0$ dipilih sebab *boundary layer* berada di ujung kiri interval.

Perluasan yang tepat untuk solusi *boundary layer* yaitu

$$Y(\bar{x}) \sim Y_0(\bar{x}) + \varepsilon^\gamma Y_1(\bar{x}) + \dots, \tag{2.17}$$

dengan $\gamma > 0$. Persamaan (2.15) dapat ditulis sebagai berikut berdasarkan Persamaan (2.17).

$$\underbrace{\varepsilon^{1-2\alpha} \frac{d^2}{d\bar{x}^2}}_{\textcircled{1}} (Y_0 + \dots) + 2\varepsilon^{-\alpha} \underbrace{\frac{d}{d\bar{x}}}_{\textcircled{2}} (Y_0 + \dots) + 2 \underbrace{(Y_0 + \dots)}_{\textcircled{3}} = 0. \tag{2.18}$$

Hal selanjutnya yang perlu dilakukan yaitu menentukan keseimbangan yang tepat antara dua suku pada (2.18).

- (i) ② ~ ③ dan ① adalah orde tertinggi.

Kondisi ② ~ ③ mengharuskan bahwa $-\alpha = 0$ sehingga $\alpha = 0$. Oleh karena itu ②, ③ = $O(1)$ dan ① = $O(\varepsilon)$. Dalam hal ini, kesimpulan yang diperoleh konsisten dengan asumsi, namun keseimbangan ini telah dipertimbangkan pada langkah 1, sehingga perlu dicari kemungkinan berikutnya.

- (ii) ① ~ ③ dan ② adalah orde tertinggi.

Kondisi ① ~ ③ mengharuskan bahwa $1 - 2\alpha = 0$ sehingga $\alpha = 1/2$. Oleh karena itu ①, ③ = $O(1)$ dan ② = $O(\varepsilon^{-1/2})$. Hal ini melanggar asumsi yang dibuat bahwa ② adalah orde tertinggi, sehingga kasus ini tidak memungkinkan.

- (iii) ① ~ ② dan ③ adalah orde tertinggi.

Kondisi ① ~ ② mengharuskan bahwa $1 - 2\alpha = -\alpha$ sehingga $\alpha = 1$. Oleh karena itu ①, ② = $O(\varepsilon^{-1})$ dan ③ = $O(1)$. Dalam hal ini, kesimpulan yang diperoleh konsisten dengan asumsi, dan inilah keseimbangan yang dicari.

Dari penentuan keseimbangan yang tepat antara dua suku, diperoleh masalah berikut yang perlu diselesaikan

$$O(\varepsilon^{-1}): Y_0'' + 2Y_0' = 0, \quad 0 < \bar{x} < \infty.$$

Berdasarkan pada (2.16), maka

$$Y_0(0) = 0.$$

Solusi umum dari masalah ini yaitu

$$Y_0(\bar{x}) = A(1 - e^{-2\bar{x}}), \tag{2.19}$$

dengan A adalah sembarang konstanta.

Perluasan *boundary layer* pada (2.17) dianggap menggambarkan solusi di sekitar titik $x = 0$. Oleh karena itu, solusi luarnya harus memenuhi kondisi batas di $x = 1$. Dari (2.10) dan (2.13) diperoleh

$$y_0(x) = e^{1-x}.$$

Langkah 3: Matching

Dalam tahap ini, akan ditentukan nilai dari konstanta A pada solusi *boundary layer* (2.19). Hal yang perlu diingat adalah bahwa perluasan solusi *inner* dan *outer*

merupakan perkiraan dari fungsi yang sama. Oleh karena itu, pada daerah transisi antara lapisan dalam dan lapisan luar diharapkan perluasan tersebut akan memberikan hasil yang sama. Hal ini dapat dicapai dengan mensyaratkan bahwa nilai dari Y_0 ketika keluar dari *boundary layer* (yaitu $\bar{x} \rightarrow \infty$) sama dengan nilai dari y_0 ketika memasuki *boundary layer* (yaitu $x \rightarrow 0$), yaitu sebagai berikut

$$\lim_{\bar{x} \rightarrow \infty} Y_0 = \lim_{x \rightarrow 0} y_0. \quad (2.20)$$

Berdasarkan (2.20) diperoleh bahwa nilai $A = e$, sehingga Persamaan (2.19) menjadi

$$Y_0(\bar{x}) = e - e^{1-2\bar{x}}.$$

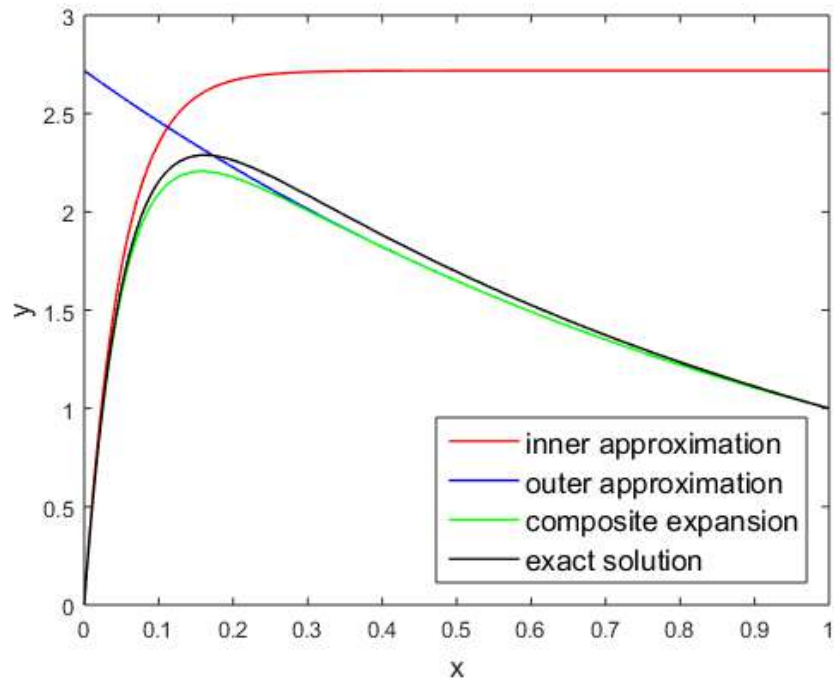
Langkah selanjutnya yaitu menggabungkan solusi *inner* dan *outer* menjadi satu ekspresi.

Langkah 4: Ekspansi komposit

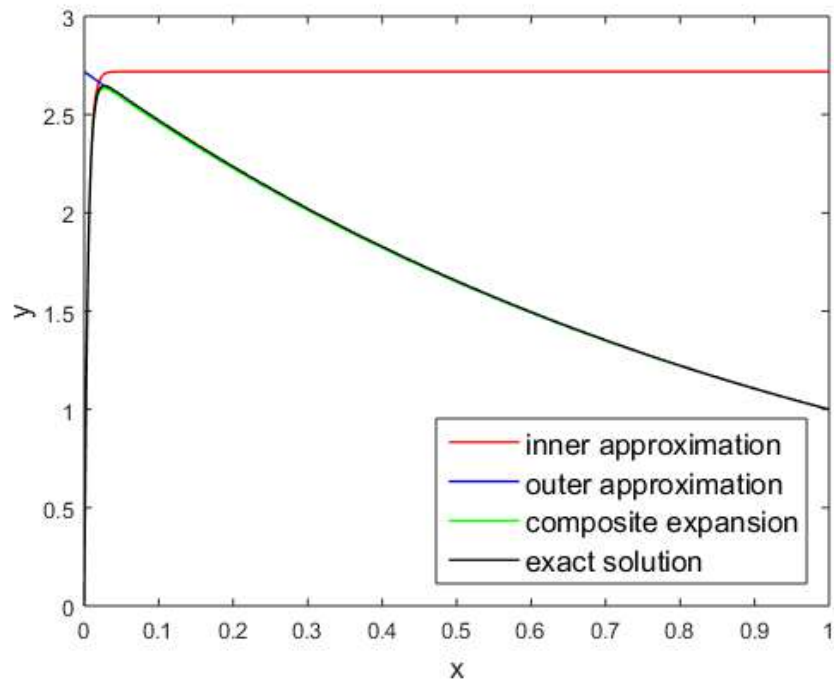
Solusi yang diperoleh terdiri dari dua bagian, terdapat solusi yang berlaku di sekitar $x = 0$ dan solusi yang berlaku pada daerah lainnya. Kedua solusi ini tidak dapat digunakan pada seluruh interval $0 \leq x \leq 1$. Hal yang dapat dilakukan yaitu menggabungkan kedua solusi untuk menghasilkan pendekatan yang dapat diterapkan pada keseluruhan interval. Solusi *inner* dan *outer* yaitu konstan di luar interval penerapannya serta nilai konstan untuk kedua solusi yaitu sama. Nilai konstan ini dapat ditulis sebagai $y_0(0)$ atau $Y_0(\infty)$. Kedua nilai konstan tersebut sama merupakan konsekuensi dari kondisi *matching* (2.20). Hal ini berarti dalam menggabungkan kedua solusi cukup menjumlahkan kedua solusi tersebut lalu mengurangi bagian konstan yang sama dari kedua solusi, yaitu sebagai berikut (Bender & Orszag, 1978; Holmes, 2013)

$$\begin{aligned} y &\sim y_0(x) + Y_0\left(\frac{x}{\varepsilon}\right) - y_0(0) \\ &\sim e^{1-x} - e^{1-\frac{2x}{\varepsilon}}. \end{aligned}$$

Gambar 2.5 menunjukkan perbandingan antara solusi eksak dan solusi aproksimasi asimptotik dengan $\varepsilon = 0,1$ dan $\varepsilon = 0,01$.



(a)



(b)

Gambar 2.5 Grafik perbandingan antara solusi eksak dan solusi aproksimasi asimtotik pada Contoh 2.4 dengan (a) $\epsilon = 0,1$; (b) $\epsilon = 0,01$.