

**ANALISIS PERILAKU MODEL
B CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
DENGAN RESPON SEL IMUN**

SKRIPSI

**OLEH
MAR'ATUS SHOLIHATUL AZIZAH
NIM. 13610092**



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2018**

**ANALISIS PERILAKU MODEL
B CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
DENGAN RESPON SEL IMUN**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**Oleh
Mar'atus Sholihatul Azizah
NIM. 13610092**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2018**

**ANALISIS PERILAKU
MODEL B CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
DENGAN RESPON SEL IMUN**

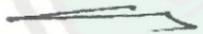
SKRIPSI

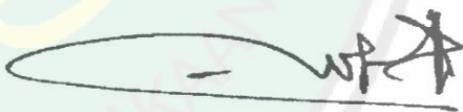
**OLEH
MAR'ATUS SHOLIHATUL AZIZAH
NIM. 13610092**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 06 Desember 2017

Pembimbing I,

Pembimbing II,


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


H. Wahyu H. Irawan, M.Pd
NIP. 19710420 200003 1 003

Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika



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

**ANALISIS PERILAKU MODEL
B CELL CHRONIC LYMPHOCYTIC LEUKEMIA
DENGAN RESPON SEL IMUN**

SKRIPSI

Oleh
Mar'atus Sholihatul Azizah
NIM. 13610092

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

Tanggal 20 Februari 2018

Penguji Utama : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si

Ketua Penguji : Mohammad Jamhuri, M.Si

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Anggota Penguji : H. Wahyu H. Irawan, M.Pd

.....

.....

.....

.....

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414200312 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mar'atus Sholihatul Azizah

NIM : 13610092

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Perilaku Model *B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia*
dengan Respon Sel Imun

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

Malang, 5 Februari 2018

Yang membuat pernyataan,




Mar'atus Sholihatul Azizah
NIM. 13610092

MOTO

IT IS BETTER TO TRY THAN NOTHING

“Lebih Baik Mencoba Daripada Tidak Sama Sekali”



PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Abi tercinta Sulani dan Umi tercinta Husnul Mar ati yang senantiasa ikhlas mendoakan, mendukung, membimbing, serta memberikan motivasi dan semangat kepada penulis dalam menuntut ilmu dan berjuang dalam menggapai impian yang dimiliki penulis.

Teruntuk adik-adik tersayang yang selalu memberi semangat kepada penulis, serta seluruh keluarga besar, terima kasih atas segala doa dan dukungannya.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah, segala puji bagi Allah Swt yang telah melimpahkan rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan dengan baik penyusunan skripsi yang berjudul “Analisis Perilaku Model *B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia* dengan Respon Sel Imun”.

Shalawat serta salam semoga tetap terlimpahkan kepada Nabi Muhammad Saw, yang telah menuntun kita dari zaman yang gelap ke zaman yang terang benderang yakni Ad-Diin al-Islam. Semoga kita tergolong orang-orang yang akan mendapat syafaatnya di hari kiamat nanti.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Dalam proses penyusunannya tidak mungkin dapat diselesaikan dengan baik tanpa bantuan, bimbingan serta arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. Abdul Haris, M.Ag, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku ketua Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, dan juga dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan arahan, bimbingan, motivasi, dan berbagi pengalaman yang berharga kepada penulis.
4. H. Wahyu H. Irawan, M.Pd, selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan arahan dan bersedia berbagi ilmunya dengan penulis.
5. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.
6. Abi dan umi yang selalu memberikan motivasi, dorongan, dan semangat kepada penulis.

7. Teman-teman dekat yang senantiasa memberi dukungan dan semangat, terima kasih banyak.
8. Teman-teman SABSET, Jurusan Matematika angkatan 2013 yang telah bersedia berbagi waktu dan kenangan indah selama menuntut ilmu sembari menggapai cita.
9. Seluruh pihak yang secara langsung maupun tidak langsung telah ikut memberikan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini baik moril maupun materiil.

Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini akan memberikan manfaat bagi penulis dan pembaca. Amin ya Rabbal'alam.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, Februari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN MOTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	xiv
ملخص	xv
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.5 Batasan Masalah	7
1.6 Metode Penelitian	8
1.7 Sistematika Penulisan	8
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Persamaan Diferensial Biasa	10
2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Tak Linier	10
2.3 Analisis Kestabilan	12
2.3.1 Titik Tetap	13
2.3.2 Linierisasi	14
2.3.3 Nilai Eigen	14
2.3.4 Kestabilan Titik Tetap	15
2.3.5 Kriteria <i>Routh-Hurwitz</i>	18
2.4 <i>Chronic Lymphocytic Leukemia</i> (CLL)	21
2.5 Sistem Imun	22
2.5.1 Respon Sel Imun terhadap Infeksi secara Umum	23
2.5.2 Sel T dan Perkembangan Sel T	24
2.5.3 Sel NK	25

2.5.4 Respon Sel Imun terhadap Leukemia Limfositik Kronis Sel B	26
2.6 Sistem Persamaan Diferensial pada Sel B-CLL dengan Respon Imun ..	28
2.8 Kesehatan dalam Islam	29

BAB III PEMBAHASAN

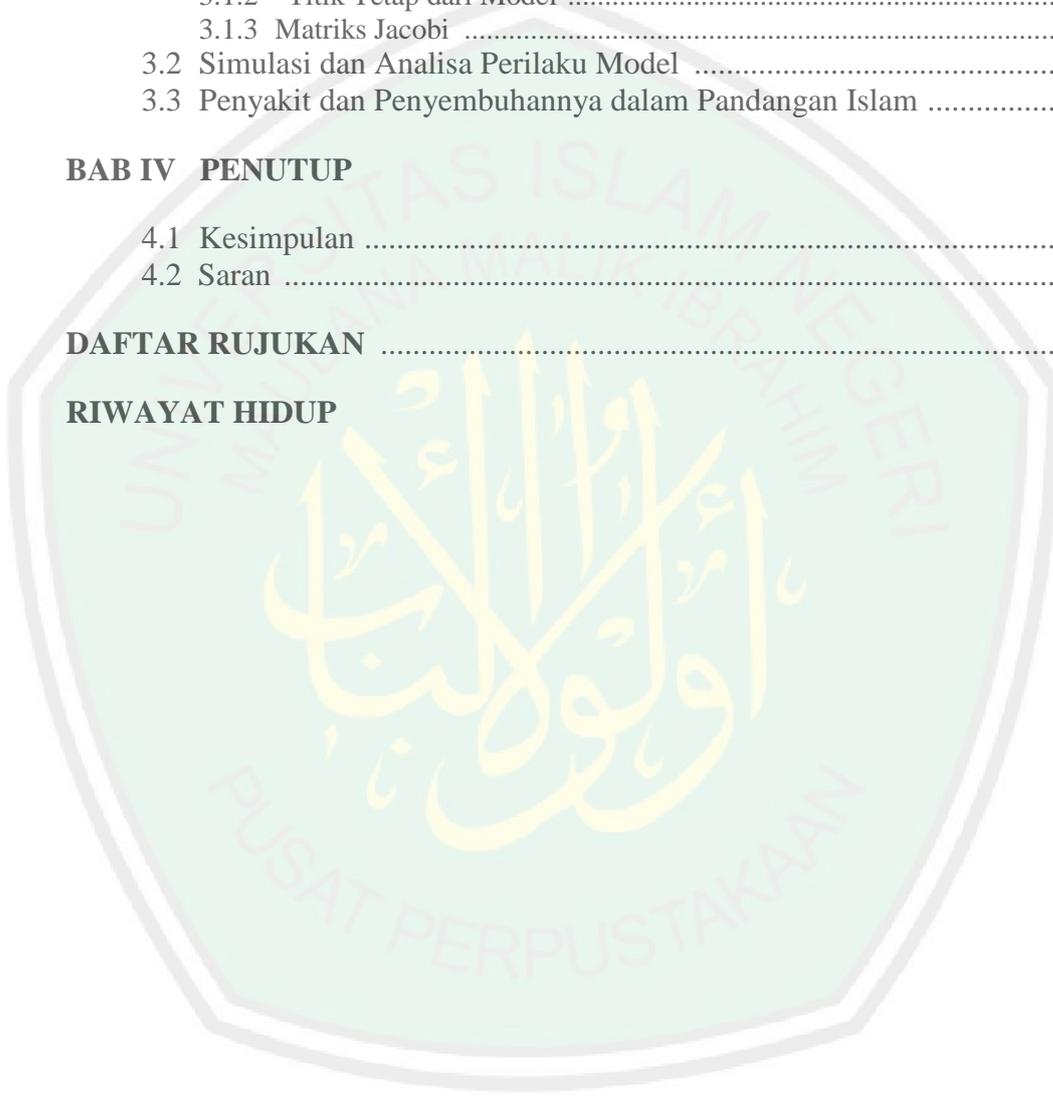
3.1 Sifat Kestabilan Model B-CLL dengan Respon Sel Imun	32
3.1.1 Identifikasi Variabel dan Parameter Model Sel B-CLL dengan Respon Sel Imun	32
3.1.2 Titik Tetap dari Model	34
3.1.3 Matriks Jacobi	43
3.2 Simulasi dan Analisa Perilaku Model	60
3.3 Penyakit dan Penyembuhannya dalam Pandangan Islam	77

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan	80
4.2 Saran	82

DAFTAR RUJUKAN	83
-----------------------------	----

RIWAYAT HIDUP



DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Kestabilan Titik Keseimbangan Sistem Dinamik (Boyce dan DiPrima, 2000: 494)	16
Tabel 2.2	Parameter Jurnal Nanda dan Radunskaya (2013)	28
Tabel 3.1	Nilai Awal dan Variabel Jurnal Nanda dan Radunskaya (2013)	32
Tabel 3.2	Parameter Pasien A, B dan C	34



ABSTRAK

Azizah, Mar'atus Sholihatul. 2018. **Analisis Perilaku Model *B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia* dengan Respon Sel Imun**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) H. Wahyu H. Irawan, M.Pd.

Kata Kunci: leukemia, *chronic lymphocytic leukemia*, B-CLL, sel imun.

Model *B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia* dengan respon sel imun menjelaskan tentang pertumbuhan populasi sel *B Chronic Lymphocytic Leukemia* atau disebut sel B-CLL dipengaruhi oleh respon sel-sel imun. Model ini berisi empat persamaan yang terdiri dari empat populasi sel, yaitu populasi sel B-CLL, populasi sel pembunuh alami atau sel NK, populasi sel T CD8⁺, dan populasi sel T CD4⁺. Penelitian ini difokuskan pada analisis perilaku model dengan respon sel imun disesuaikan.

Analisis yang dilakukan dalam penelitian ini adalah mengamati perilaku fungsi bergantung waktu atau sel B-CLL, sel NK, sel T-CD8⁺, dan sel T-CD4⁺. Analisis model yang dilakukan yakni identifikasi parameter dan variabel terkait serta satuannya. Pada hasil analisis kestabilannya diperoleh bahwa model B-CLL dengan respon sel imun bersifat stabil karena $\forall \lambda_i < 0$, sehingga diperoleh hasil perkalian λ_i , misalkan $\lambda_1 \cdot \lambda_2$ adalah positif. Analisis perilaku dilakukan terutama pada sel B-CLL saat dengan asumsi perubahan nilai awal dari sel-sel imun dengan dua kaidah (1) $B(t)$ sel kanker pasif dan (2) $B(t)$ sel kanker aktif. Simulasi-simulasi dilakukan menggunakan program Maple dan MATLAB. Grafik yang diperoleh stabil menuju titik tetap. Model telah memenuhi syarat-syarat kriteria *Routh-Hurwitz* orde empat. Selain itu dilakukan simulasi pada sistem dengan jumlah populasi sel imun yang berbeda dan diperoleh bahwa model stabil menuju ke titik tetap pada hari tertentu. Berdasarkan hasil simulasi ditemukan bahwa yang memiliki pengaruh cukup signifikan dalam sistem adalah jumlah populasi sel NK, dimana dengan ketidakberadaan sel tersebut membuat perubahan dalam sistem yaitu meningkatnya sel B-CLL dan menurunnya sel T-CD8⁺. Sehingga disarankan bahwa untuk menekan jumlah sel B-CLL sebaiknya diawali dengan meningkatkan jumlah sel NK.

ABSTRACT

Azizah, Mar'atus Sholihatul. 2018. **Behavior Analysis of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia Model with Immune Response**. Thesis. Departement of Mathematics, Faculty of Science and Technology, State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) H. Wahyu H. Irawan, M.Pd.

Key Words: leukemia, chronic lymphocytic leukemia, B-CLL, immune system.

Model of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia with immune response describes the growth of B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia or known as B-CLL cell affected by immune response. This model contains four equations that consist of four cell populations, those are the population of B-CLL cell, the population of natural killer or NK cell, the population of T CD8⁺ cell, and the population of T CD4⁺ cell. This study focused on the behavior analysis with adjusted immune response.

The analysis conducted in this study is to analyze the behavior of the time-dependant functions of system or B-CLL cell, NK cell, T CD8⁺ cell, and T CD4⁺ cell. Model analysis conducted is parameters and variables identifications and its units. For the stability analysis, we get that the model is stable for $\forall \lambda_i < 0$ such that the multiplication of λ_i , for example $\lambda_1 \cdot \lambda_2$ is positive. The analysis conducted especially to B-CLL cell while differs the initial condition of immune responses using two difference (1) passive B-CLL cell and (1) active B-CLL cell. The simulations used from Maple. The graph obtained is stable to the fixed points. The model already has compiled the criterias of *Routh-Hurwitz* fourth order. Other than that, the simulation of system using different number of immune population resulting the graph to be stable to the fixed points for some specific days. Based on the simulations, found that the cell that has the most significant effect on system is NK cell, where the non-existence of the cell made changes on system. Those are the increasing of B-CLL cell and the decreasing of T CD8⁺ cell. So it might be advisable to increase the NK cell in case of holding the number of B-CLL cell.

ملخص

عزيزة، مارءتص صالححتل. 2018. تحليل السلوكية من الخلايا اللمفاوية المزمن نموذج خلية اللوكيميا مع الاستجابة المناعية. أطروحة. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة الدولة الإسلامية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المستشار: (1) الدكتور عثمان باغلاي، ماجستير. (إي) الوحي هينكي إراوان، ماجستير.

الكلمات الرئيسية: اللوكيميا، سرطان الدم الليمفاوي المزمن، B-CLL، الخلايا المناعية.

نموذج B خلية سرطان الدم الليمفاوي المزمن مع استجابة الخلايا المناعية يصف النمو السكاني للخلايا اللمفاوية المزمنة سرطان الدم B أو تسمى خلايا B-CLL تتأثر استجابة الخلايا المناعية. يحتوي النموذج على أربعة معادلات تتكون من أربعة سكان الخلية، وهي السكان خلية B-CLL ، السكان الخلية القاتلة الطبيعية أو الخلايا نك، $CD8 + T$ السكان الخلية، و $CD4 + T$ السكان الخلية. ركزت هذه الدراسة على التحليل السلوكي مع أو بدون استجابة الخلايا المناعية. كان التحليل الذي أجري في هذه الدراسة هو مراقبة سلوك الوظائف المعتمدة على الوقت أو خلايا B - CLL ، وخلايا NK ، وخلايا $CD8 + T$ ، وخلايا $CD4 + T$. يتم إجراء تحليل النموذج ، وتحديد المعالم والمتغيرات والوحدات ذات الصلة. تظهر نتائج تحليل الاستقرار أن نموذج B-CLL مع استجابة خلية مناعية مستقر لأن $\forall \lambda_i < 0$ ، بحيث يتم مضاعفة نتيجة λ_i ، على سبيل المثال $\lambda_1 \cdot \lambda_2$ إيجابي. يتم إجراء التحليل السلوكي بشكل أساسي في خلايا B-CLL عند افتراض تغييرات في القيم الأولية للخلايا المناعية مع قاعدتين (1) $B(t)$ من الخلايا السرطانية السلبية و (2) $B(t)$ خلايا سرطانية نشطة. تتم المحاكاة باستخدام برنامج Maple. الرسم البياني الذي تم الحصول عليه ثابت باتجاه نقطة ثابتة. يفى النموذج بمعايير Routh-Hurwitz من الدرجة الرابعة. وبالإضافة إلى ذلك أجريت عمليات محاكاة على النظام مع السكان خلية نك كونها أقل من السكان العاديين. واستنادا إلى نتيجة المحاكاة، وجد أن وجود تأثير كبير في النظام هو عدد السكان خلية نك، حيث مع غياب الخلية إجراء تغييرات في النظام الذي يزيد خلايا B-CLL وتخفيض الخلايا $CD8 + T$. لذلك فمن المستحسن أن لقمع عدد الخلايا B-CLL يجب أن يسبقه زيادة عدد الخلايا نك.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Allah Swt telah menciptakan manusia sebagai makhluk yang sempurna dan dalam bentuk yang sebaik-baiknya. Salah satu bentuk kesempurnaan yang dimiliki manusia yakni adalah sistem imun, sehingga manusia dapat mencegah penyakit dan menyembuhkannya. Allah Swt menjelaskan penciptaan manusia yang sebaik-baiknya dalam al-Qur'an surat at-Tiin ayat 2-4:

وَطُورِ سَيْنِينَ ۲ وَهَذَا الْبَلَدِ الْأَمِينِ ۳ لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَنِ تَقْوِيمٍ ۴

“(2) Dan demi bukit Sinai. (3) Dan demi kota ini yang aman. (4) Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya.”

Ayat di atas dijelaskan dalam Tafsir Ibnu Katsir, “Dan demi bukit Sinai.” Ka’ab al-Ahbar dan lain-lain mengatakan: “Yaitu bukit dimana Allah berbicara langsung dengan Nabi Musa as. “Dan demi kota ini yang aman.” Yakni kota Makkah. Firman Allah Swt, “Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya.” Dan inilah yang menjadi obyek sumpah, bahwa Allah Swt telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya, dengan perawakan yang sempurna dan anggota badan yang normal (Abdullah, 2004: 501). Sesungguhnya telah Kami ciptakan manusia dalam bentuk yang paling baik. Kami ciptakan dia dengan ukuran tinggi yang memadai, dan memakan makanan dengan tangannya, tidak seperti makhluk lain yang mengambil dan memakan makanannya dengan mulutnya. Lebih dari itu, Kami istimewa manusia dengan akalnyanya, agar dapat berpikir dan menimba berbagai ilmu

pengetahuan serta bisa mewujudkan segala inspirasinya yang dengannya manusia bisa menguasai segala makhluk. Manusia memiliki kekuatan dan pengaruh yang dengan keduanya bisa menjangkau segala sesuatu (Al-Maraghi, 2004: 322).

Merujuk pada Al-Qur'an surat at-Tiin ayat 2-4 di atas, Allah Swt melengkapkan manusia dengan sistem imun sebagai upaya pencegahan penyakit yang dalam penelitian ini adalah penyakit kanker. *Chronic Lymphocytic Leukemia* (CLL) merupakan suatu tipe kanker yang berawal dari sel-sel yang menjadi sel darah putih tertentu (disebut limfosit) pada sumsum tulang. CLL atau juga disebut B-CLL pada literatur ditandai dengan banyaknya jumlah sel darah putih (sel B) pada darah, sumsum tulang, limpa, dan kelenjar getah bening. Berdasarkan model matematika oleh Nanda dkk (2013) sel B-CLL merupakan suatu kanker yang memiliki kaitan erat dengan sistem imun, baik itu dengan sel NK maupun sel T-CD8⁺, dan secara tidak langsung berkaitan dengan sel T-CD4⁺. Model matematika tersebut berupa sistem persamaan diferensial biasa empat variabel bergantung waktu, dimana tiap variabel digambarkan sebagai pertumbuhan tingkat populasi sel tumor dan sel-sel imun.

Sistem imun merupakan gabungan sel, molekul, dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi. Berikut sel-sel imun yang terdapat dalam sistem imun: sel *Natural Killer* atau sel NK, sel T-CD8⁺ atau sel T sitotoksik, dan sel T-CD4⁺ atau sel T pembantu. Sel *Natural Killer* atau disebut dengan sel NK merupakan turunan limfosit yang memiliki peran besar dalam sistem imun bawaan. Sel NK dinamakan pembunuh alami karena sel-sel tersebut dapat langsung bereaksi tanpa memerlukan aktivasi. Selain sel NK, juga terdapat sel T dalam sistem imun. Sel T merupakan suatu sel yang diturunkan dari timus yang ikut serta dalam

berbagai reaksi imun berperantara sel. Sel T terdiri dari sel T-CD8⁺ dan sel T-CD4⁺. Sel pembunuh T atau sel T-CD8⁺ adalah sel T yang terdapat dalam sumsum tulang belakang manusia dan jaringan limfoid usus. Sel ini merupakan sel sitotoksik yang dapat membunuh sel terinfeksi virus, sel tumor, dan sel alograf. Sel pembantu T atau sel T-CD4⁺ merupakan sel T yang banyak terdapat dalam timus manusia, tonsil, dan darah. Sel T-CD4⁺ berperan sebagai pengelola serta mengarahkan respon imun. Sel-sel ini juga mengeluarkan limfokin yang merangsang sel T-CD8⁺ dan sel B untuk tumbuh, membelah diri, memicu netrofil, dan memicu kemampuan makrofag untuk menelan dan merusak mikroba.

Sel B-CLL disimbolkan $B(t)$ merupakan sel kanker yang berkembang perlahan dari darah yang mengandung terlalu banyak limfosit sehingga limfosit tidak bisa berfungsi maksimal. B-CLL diketahui tidak memiliki obat untuk penyembuhan, namun diperbolehkan adanya perawatan intensif. Mereka mempelajari kaitan $B(t)$ dengan tiga respon imun lainnya yaitu $N(t)$, $T(t)$, dan $H(t)$. Sel B yang termasuk dalam model Nanda dkk (2013) hanya merupakan sel leukemia dan bukan sel B normal. Keseluruhan variabel tersebut memiliki peran dalam membendung pertumbuhan B-CLL. Populasi $B(t)$ bertambah secara konstan sebanyak a dari dalam tubuh pasien, kemudian mengalami perubahan disebabkan reproduksi sel B-CLL dan kematian alami sel B-CLL yang diekspresikan sebagai $wB(t)$. Populasi sel mengalami penurunan yang disebabkan oleh interaksi antara $B(t)$ dengan sistem imun yang diekspresikan sebagai $-gB(t)N(t) - hB(t)T(t)$.

Sel NK disimbolkan $N(t)$ yang termasuk dalam sistem imun bawaan merupakan sel pembunuh alami yang akan menyerang sel dengan protein sel berbeda. Populasi $N(t)$ bertambah secara konstan sebesar c yang merupakan

populasi $N(t)$ dalam tubuh manusia. Populasi sel ini berkurang dikarenakan kematian alami $N(t)$ sebesar f dan interaksi dengan $B(t)$ yang menonaktifkan $N(t)$ dan diekspresikan sebagai $-fN(t) - iN(t)B(t)$.

Sel T-CD8⁺ disimbolkan $T(t)$ merupakan bagian dari sel T yang banyak terdapat dalam sumsum tulang belakang manusia dan jaringan limfoid usus. Populasi $T(t)$ bertambah secara konstan sebesar u , yaitu populasi $T(t)$ dalam tubuh manusia, dan juga oleh rangsangan yang dilakukan oleh sel T-CD4⁺ yang berinteraksi dengan konstanta k dan konstanta aktivasi p bersama dengan persamaan saturasi $\frac{B(t)}{s+B(t)}$ yang diekspresikan sebagai $c + kp \frac{B(t)}{s+B(t)} H(t)$. Berkurangnya populasi $T(t)$ disebabkan oleh kematian alami sel sebesar j dan interaksi dengan $B(t)$ yang menonaktifkan $T(t)$ yang diekspresikan sebagian $-jT(t) - mT(t)B(t)$.

Sel T-CD4⁺ disimbolkan $H(t)$ merupakan bagian dari sel T yang banyak terdapat dalam timus manusia, tonsil, dan darah. Populasi $H(t)$ bertambah secara konstan sebesar b dan konstanta aktivasi p dengan persamaan saturasi $\frac{B(t)}{s+B(t)}$ yang diekspresikan sebagai $b + p \frac{B(t)}{s+B(t)}$. Penurunan populasi $H(t)$ disebabkan oleh kematian alami sel T-CD4⁺ sebesar n yang diekspresikan sebagai $-nH(t)$.

Berdasarkan paparan di atas, Nanda dkk (2013) membuat model B-CLL dengan respon sel imun. Model tersebut terdiri dari empat persamaan diferensial biasa bergantung waktu, yaitu satu persamaan diferensial untuk populasi sel kanker dan tiga yang lain berupa populasi sel-sel imun. Model yang dimaksud terdiri dari variabel bebas, variabel terikat, dan beberapa parameter. Variabel bebasnya adalah

waktu t dan variabel terikatnya adalah populasi $B(t)$, populasi $N(t)$, dan populasi $H(t)$.

Sedangkan parameter-parameter terkait yaitu laju konstan pertumbuhan $B(t)$ sebesar $a \frac{\text{sel}/\mu\text{L}}{\text{hari}}$, laju konstan pertumbuhan $N(t)$ sebesar $c \frac{\text{sel}/\mu\text{L}}{\text{hari}}$, laju konstan pertumbuhan $T(t)$ sebesar $u \frac{\text{sel}/\mu\text{L}}{\text{hari}}$, laju konstan pertumbuhan $H(t)$ sebesar $b \frac{\text{sel}/\mu\text{L}}{\text{hari}}$, kadar konstan reproduksi $B(t)$ sebesar $\frac{r}{\text{hari}}$, kadar konstan kematian $B(t)$ sebesar $\frac{e}{\text{hari}}$, kadar konstan kematian $N(t)$ sebesar $\frac{f}{\text{hari}}$, kadar konstan kematian $T(t)$ sebesar $\frac{j}{\text{hari}}$, kadar konstan kematian $H(t)$ sebesar $\frac{n}{\text{hari}}$, laju konstan kematian $B(t)$ oleh interaksi dengan $N(t)$ sebesar $i \left(\frac{\mu\text{L}}{\text{sel}}\right)^{-1} (\text{hari})^{-1}$, laju konstan kematian $B(t)$ oleh interaksi dengan $T(t)$ sebesar $h \left(\frac{\mu\text{L}}{\text{sel}}\right)^{-1} (\text{hari})^{-1}$, laju konstan kematian $N(t)$ oleh interaksi dengan $B(t)$ sebesar $i \left(\frac{\mu\text{L}}{\text{sel}}\right)^{-1} (\text{hari})^{-1}$, laju konstan kematian $T(t)$ oleh interaksi dengan $B(t)$ sebesar $m \left(\frac{\mu\text{L}}{\text{sel}}\right)^{-1} (\text{hari})^{-1}$, kadar penambahan populasi $H(t)$ oleh persamaan saturasi $\frac{B(t)}{s+B(t)}$ sebesar $\frac{p}{\text{hari}}$, kadar konstan kematangan $T(t)$ oleh $H(t)$ dengan persamaan saturasi $p \frac{B(t)}{s+B(t)}$ sebesar k (Nanda dkk, 2013:1069-1070).

Masalah yang diangkat dalam penelitian ini adalah bagaimana analisis perilaku model B-CLL dengan respon sel imun dengan pengambilan asumsi perubahan satu atau lebih respon sel imun dalam model dan membandingkannya dengan model secara lengkap. Perilaku dinamik model diharapkan dapat digunakan untuk mengontrol jumlah sistem imun tambahan yang dibutuhkan untuk menekan atau membendung pertumbuhan populasi $B(t)$.

Analisis model yang akan dilakukan mencakup deskripsi variabel dan parameter yang digunakan dalam model, menentukan sifat kestabilan dari model. Penelitian ini difokuskan pada analisis perilaku dari model B-CLL dengan respon imun dan diharapkan dapat memberi kontribusi dalam pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya dalam bidang matematika terapan, pemodelan, dan kesehatan. Berdasarkan uraian tersebut, skripsi ini mengambil judul “Analisis Perilaku Model *B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia* dengan Respon Sel Imun”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini yaitu

1. Bagaimana analisis kestabilan dan sifat kestabilan model B-CLL dengan respon sel imun?
2. Bagaimana simulasi dan interpretasi model B-CLL dengan respon sel imun?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu

1. Untuk menganalisis kestabilan dan sifat kestabilan model B-CLL dengan respon sel imun.
2. Untuk mengetahui simulasi dan analisa perilaku model B-CLL dengan respon sel imun.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang ingin didapatkan dari penelitian ini yaitu

- 1) Dengan mengetahui kestabilan dan sifat kestabilan model B-CLL dengan respon sel imun, maka akan dapat diketahui perilaku model dan kestabilannya.
- 2) Dengan mengetahui simulasi model dan perilaku B-CLL dengan respon sel imun maka akan terlihat pengaruh sistem imun terhadap model serta analisa perilaku model.

1.5 Batasan Masalah

Model yang digunakan dalam penelitian ini adalah model yang dirumuskan oleh Nanda dan Radunskaya (2013). Adapun sistem persamaan tersebut adalah sebagai berikut:

$$\frac{dB(t)}{dt} = a - wB(t) - gB(t)N(t) - hB(t)T(t) \quad (1.1)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = c - fN(t) - iN(t)B(t) \quad (1.2)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = u - j(t) - mT(t)B(t) + kp \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) \quad (1.3)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = b - nH(t) + p \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) \quad (1.4)$$

dengan nilai awal $E(B_0, N_0, T_0, H_0)$ dimana $B_0, N_0, T_0, H_0 > 0$.

$B(t)$ merupakan jumlah populasi sel B-CLL dalam model terhadap waktu, $N(t)$ adalah jumlah populasi sel NK terhadap waktu, $T(t)$ adalah jumlah populasi sel T-CD8⁺ terhadap waktu, dan $H(t)$ adalah jumlah populasi sel T-CD4⁺ terhadap waktu. Simulasi dilakukan dengan menggunakan dua kaidah: (1) diasumsikan $B(t)$

pasif dengan nilai $B(t) < 100 \frac{sel}{\mu L}$, dan (2) diasumsikan $B(t)$ aktif dengan nilai $B(t) > 100 \frac{sel}{\mu L}$.

1.6 Metode Penelitian

Langkah-langkah yang diambil pada penelitian ini adalah menganalisis model B-CLL dengan respon imun, yaitu:

1. Menganalisis sifat kestabilan model B-CLL dengan respon sel imun
 - a. Menentukan titik tetap yang sesuai dengan model.
 - b. Melakukan linierisasi dan menentukan matriks Jacobiannya.
 - c. Mencari nilai Eigen.
 - d. Menganalisis sifat kestabilan titik-titik.
 - e. Menentukan vector Eigen.
2. Melakukan simulasi dengan tahap-tahap:
 - a. Simulasi ketika $B(t)$ pasif, digunakan untuk melihat kestabilan model pada saat populasi sel B-CLL berada pada jumlah populasi sel kanker pasif.
 - b. Simulasi ketika $B(t)$ aktif, untuk melihat kestabilan model pada saat nilai populasi sel B-CLL mencapai jumlah populasi sel kanker aktif.

1.7 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan dan pembahasan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

BAB I Pendahuluan

Pendahuluan meliputi latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

BAB II Kajian Pustaka

Bagian ini terdiri dari konsep-konsep yang mendukung bagian pembahasan. Konsep-konsep tersebut adalah dasar-dasar teori yang digunakan sebagai acuan dalam penulisan skripsi ini, antara lain persamaan diferensial, analisis kestabilan, pemodelan matematika, leukemia limfositik kronis, sel imun, dan kesehatan dalam Islam.

BAB III Pembahasan

Bab ini akan menguraikan keseluruhan langkah-langkah yang disebutkan dalam metode penelitian.

BAB IV Penutup

Bab ini akan memaparkan kesimpulan dari hasil penelitian dan saran untuk penelitian selanjutnya.



BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial Biasa

Persamaan yang menyangkut satu atau lebih fungsi (peubah tak bebas) beserta turunannya terhadap satu atau lebih peubah bebas disebut persamaan diferensial (Patmunjak dan Santosa, 1990:11). Persamaan diferensial biasa yaitu suatu persamaan diferensial yang memuat derivatif-derivatif dari variabel terikat terhadap satu variabel bebas. Persamaan diferensial biasa dapat dilihat dari persamaan sebagai berikut:

$$\frac{dB(t)}{dt} = a + wB(t) - gB(t)N(t) - hB(t)T(t) \quad (2.1)$$

Dengan $B(t)$, $N(t)$ dan $T(t)$ secara berturut-turut menyatakan sel darah normal yang terinfeksi dan sel-sel imun terhadap waktu t . Sedangkan a , w , g , dan h merupakan parameter yang diberikan. Persamaan (2.1) memuat turunan biasa dan disebut persamaan diferensial biasa, karena variabel terikat $B(t)$ hanya bergantung pada variabel bebas t (Strauss, 2007:1).

Secara umum persamaan diferensial biasa dinyatakan dalam bentuk:

$$F\left(t, x, \frac{dx}{dt}, \frac{d^2x}{dt^2}, \frac{d^3x}{dt^3}, \dots, \frac{d^nx}{dt^n}\right) = F(t, x, \dot{x}, \ddot{x}, \dots, x^{(n)}) = 0 \quad (2.2)$$

(Waluya, 2006:5).

2.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Tak Linier

Menurut Waluya (2006:5), persamaan diferensial biasa yang berbentuk $F(t, x, \dot{x}, \ddot{x}, \dots, x^{(n)}) = 0$ dikatakan linier jika F adalah linier dalam variabel-

variabel $t, x, \dot{x}, \ddot{x}, \dots, x^{(n)}$. Secara umum persamaan diferensial biasa linier dapat diberikan sebagai berikut:

$$a_n(t)x^n + a_{n-1}(t)x^{n-1} + \dots + a_1(t)\dot{x} + a_0(t)x = f(t) \quad (2.3)$$

Persamaan (2.3) merupakan persamaan diferensial orde- n dikatakan linier jika memiliki ciri-ciri sebagai berikut:

- Variabel terikat dan derivatifnya hanya berderajat satu.
- Tidak ada perkalian antara variabel terikat yang satu dengan yang lain.
- Variabel terikat bukan merupakan fungsi transenden.

Dimisalkan bahwa koefisien-koefisien $a_n(t), a_{n-1}(t), \dots, a_0(t)$ dan fungsi $f(t)$ merupakan fungsi-fungsi yang kontinu. Jika fungsi $f(t) = 0$ maka persamaan (2.2) disebut persamaan linier homogen. Jika fungsi $f(t) \neq 0$ maka persamaan (2.2) disebut persamaan linier tak homogen. Bila semua koefisien $a_n(t), a_{n-1}(t), \dots, a_0(t)$ adalah suatu konstanta, maka persamaan (2.3) disebut persamaan linier koefisien konstanta, jika semua variabelnya berupa fungsi maka disebut persamaan linier koefisien variabel (Finizio dan Ladas, 1988:58).

Apabila suatu persamaan tidak memenuhi syarat yang telah disebutkan sebagai syarat dinyatakan suatu persamaan tersebut linier, maka persamaan tersebut merupakan persamaan tak linier. Contoh persamaan diferensial biasa tak linier adalah sebagai berikut:

$$\frac{dN(t)}{dt} = c - fN(t) - iN(t)B(t) \quad (2.4)$$

Persamaan (2.4) merupakan persamaan diferensial tak linier karena terdapat variabel terikat $N(t)$ pada bentuk $iN(t)B(t)$ yang merupakan perkalian variabel terikat dengan variabel terikat lainnya yaitu $B(t)$.

Suatu sistem persamaan diferensial dikatakan linier apabila sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan linier yang saling terkait. Sedangkan koefisiennya dapat berupa konstanta ataupun fungsi. Sedangkan sistem persamaan diferensial dikatakan tak linier apabila sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan tak linier yang saling terkait (Boyce dan DiPrima, 2000:263).

2.3 Analisis Kestabilan

Menurut Boyce dan DiPrima (2000:487), kestabilan titik tetap dari sistem persamaan diferensial biasa nonlinier ditentukan dengan terlebih dahulu melakukan linierisasi di sekitar titik tetapnya. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk pelinieran adalah deret Taylor. Selanjutnya, kestabilan titik tetap dan jenis kestabilan ditentukan berdasarkan nilai Eigen yang dihasilkan dari persamaan.

Keadaan seimbang pertumbuhan populasi dikenal dengan istilah titik tetap. Kondisi titik tetap mempunyai dua keadaan yaitu stabil dan tidak stabil. Istilah kestabilan sangat umum digunakan untuk menggambarkan keadaan dinamika suatu sistem yang tidak mengalami gejolak. Perubahan-peubahan yang berlangsung dalam sistem dianggap sangat kecil dan tidak terlihat gejolak-gejolak yang berarti (Darmawansyah, 2012).

Suatu sistem dikatakan stabil jika adanya peralihan yang menurun menuju nol terhadap pertambahan waktu. Hal ini berarti bahwa untuk mendapatkan suatu sistem yang stabil, koefisien-koefisien dari suku eksponensial yang terdapat dalam tanggapan peralihan harus merupakan bilangan-bilangan riil yang negatif atau bilangan kompleks dengan bagian riil adalah negatif. Ini menunjukkan bahwa jika nilai Eigen yang dihasilkan memiliki bagian riil yang positif, maka mengakibatkan perubahan akan bertambah besar terhadap pertambahan waktu. Dengan kata lain,

titik tetap dari suatu sistem persamaan diferensial dikatakan stabil jika semua bagian riil dari nilai Eigen matriks *Jacobian* adalah negatif (Tu, 1994).

Jika suatu sistem memiliki titik tetap yang unik (tunggal), maka diduga bahwa stabilitas global dan lokal dari suatu sistem adalah ekuivalen. Sebuah sistem dikatakan stabil secara lokal jika sejumlah ukuran gangguan yang sedikit berubah-ubah terhadap titik tetap, sistem tetap di dekat titik tetap, dan sistem dalam suatu *region* yang tertentu. Selanjutnya jika sistem menuju titik tetap, dikatakan bahwa sistem stabil secara lokal dan asimtotikal. Sedangkan secara global terjadi, jika sejumlah ukuran gangguan yang sedikit berubah-ubah terhadap titik tetap, sistem di dekat titik tetap, dan relative terhadap keseluruhan sistem (Darmawansyah, 2012).

2.3.1 Titik Tetap

Misal diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x(t), y(t)) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x(t), y(t))\end{aligned}\tag{2.6}$$

dengan f dan g merupakan fungsi kontinu dari x dan y , serta derivatif parsial pertamanya juga kontinu. Titik kritis sistem (2.6) adalah titik (x^*, y^*) dari (x, y) sedemikian hingga $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. Titik tetap x^* dan y^* diperoleh jika $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut keadaan setimbang, sehingga titik kritis tersebut disebut titik tetap (Edward dan Penney, 2008). Titik tetap juga bisa disebut sebagai titik stationer (tetap) atau suatu posisi yang mantap (*steady state*) dari variabel, maka (x^*, y^*) adalah titik tetap.

2.3.2 Linierisasi

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

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)\end{aligned}\quad (2.7)$$

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

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

Sistem di atas tersebut dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = \mathbf{A}_0 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \text{ dimana } \mathbf{A}_0 = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix}$$

dimana \mathbf{A}_0 pada $x = x^*, y = y^*$. Matriks tersebut disebut matriks *Jacobian* (Boyce dan DiPrima, 2000:117-119).

2.3.3 Nilai Eigen

Jika \mathbf{A} adalah matriks $n \times n$, maka sebuah vektor tak nol \mathbf{x} di dalam \mathbb{R}^n , dinamakan vektor Eigen dari \mathbf{A} jika $\mathbf{A}\mathbf{x}$ adalah kelipatan skalar dari \mathbf{x} , yakni

$$\mathbf{A}\mathbf{x} = \lambda\mathbf{x}$$

Untuk suatu skalar λ yang dinamakan nilai Eigen dari \mathbf{A} . Dalam hal ini dikatakan \mathbf{x} adalah vektor Eigen yang bersesuaian dengan nilai Eigen λ (Anton dan Rorres, 2004:99-101).

Andaikan bahwa λ adalah nilai Eigen dari matriks \mathbf{A} , dan \mathbf{x} adalah vektor Eigen yang terkait dengan nilai Eigen λ , maka $\mathbf{Ax} = \lambda\mathbf{x} = \lambda\mathbf{Ix}$ dimana \mathbf{I} adalah matriks identitas $n \times n$, sedemikian hingga $(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I})\mathbf{x} = 0$ karena $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n$ tidak nol, sehingga diperoleh hasil sebagai berikut:

$$\det(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I}) = 0 \quad (2.9)$$

atau dengan kata lain

$$\mathbf{A} = \begin{bmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

Persamaan di atas disebut persamaan karakteristik matriks \mathbf{A} . Skalar-skalar yang memenuhi persamaan ini adalah nilai Eigen dari \mathbf{A} . Apabila diperluas lagi, determinan $(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I})$ adalah sebuah polinomial p dalam variabel λ yang disebut sebagai polinomial karakteristik matriks \mathbf{A} . Persamaan di atas adalah persamaan polinomial. Untuk menyelesaikan persamaan tersebut, diberikan nilai Eigen dari matriks \mathbf{A} , atau sebarang nilai Eigen λ dari matriks \mathbf{A} , himpunan $\{\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n : (\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I})\mathbf{x} = 0\}$ adalah ruang nol dari matriks $(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I})$.

2.3.4 Kestabilan Titik Tetap

Penentuan kestabilan titik tetap dapat diperoleh dengan melihat nilai-nilai Eigennya, yaitu $\lambda_i, i = 1, 2, 3, \dots, n$ yang diperoleh dari persamaan karakteristik dari

\mathbf{A} , yaitu $(\mathbf{A} - \lambda \mathbf{I}) = 0$. Secara umum kestabilan titik tetap mempunyai tiga perilaku sebagai berikut:

1. Stabil

Suatu titik tetap x^* stabil jika:

- a. Setiap nilai Eigen riil adalah negatif ($\lambda_i < 0, i = 1, 2, \dots, n$).
- b. Setiap komponen nilai Eigen kompleks, bagian riilnya lebih kecil atau sama dengan nol, $Re(\lambda_i \leq 0, \text{ untuk setiap } i)$.

2. Tidak stabil

Suatu titik tetap x^* tidak stabil jika:

- a. Setiap nilai Eigen riil adalah positif ($\lambda_i > 0, \text{ untuk setiap } i$).
- b. Setiap komponen nilai Eigen kompleks, bagian riilnya lebih besar atau sama dengan nol, ($Re(\lambda_i > 0, \text{ untuk setiap } i)$).

3. Pelana (*saddle*)

Suatu titik tetap x^* dari suatu sistem otonomus adalah pelana jika perkalian dua nilai Eigen riil adalah negative ($\lambda_i \lambda_j < 0, \text{ untuk setiap } i \text{ dan } j \text{ sebarang}$) (Finizio dan Ladas, 1988:21).

Adapun kestabilan titik ekuilibrium dari sistem dinamik ditunjukkan pada tabel sebagai berikut.

Tabel 2.1 Kestabilan Titik Kesetimbangan Sistem Dinamik (Boyce, dkk., 2000: 494).

No.	Nilai Eigen	Kestabilan	Jenis
	$\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}$		
1.	$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Tidak Stabil	Node/Simpul
2.	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Stabil Asimtotik	Node/Simpul
3.	$\lambda_2 < 0 < \lambda_1$	Tidak Stabil	Saddle/Pelana
4.	$\lambda_1 = \lambda_2 > 0$	Tidak Stabil	Node/Simpul
5.	$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Stabil Asimtotik	Node/Simpul
	$\lambda_{1,2} = a + bi \in \mathbb{C}$		
6.	$a > 0$	Tidak Stabil	Spiral
7.	$a < 0$	Stabil Asimtotik	Spiral
8.	$a = 0$	Stabil	Terpusat/Center

Secara umum x^* merupakan titik tetap dari sistem kontinu $\dot{x} = f(x)$, karena x^* merupakan titik tetap, maka $f(x^*) = 0$. Pertama, dimisalkan $f'(x^*) > 0$. Karena f' sistem kontinu untuk semua nilai x mendekati x^* , sehingga di sekitar x^* , f merupakan fungsi yang akan semakin bertambah. Karena $f(x^*) = 0$, dan terdapat $x < x^*$ maka diperoleh $f(x) < 0$, dan saat $x > x^*$ maka diperoleh $f(x) > 0$, sehingga sistem menurun dan menjauh dari x^* . Dan demikian pula, untuk x di atas x^* maka diperoleh $\dot{x} = f(x) > 0$, sehingga sistem ini meningkat dan menjauh dari x^* . Jadi titik tetap x^* merupakan titik tetap yang tidak stabil. Kedua, dimisalkan $f'(x^*) < 0$. Karena f' sistem kontinu untuk semua nilai x mendekati x^* . Sehingga di sekitar x^* , f merupakan fungsi yang akan semakin berkurang. Kemudian untuk $x < x^*$ maka diperoleh $\dot{x} = f(x) > 0$, dan untuk $x > x^*$ maka diperoleh $\dot{x} = f(x) < 0$. Hal ini berarti bahwa untuk x di sekitar x^* yang semakin mendekati x^* , maka x^* merupakan titik tetap yang stabil (Scheinerman, 2004:81).

Menurut Scheinerman (2004:81), apabila terdapat suatu sistem persamaan yang sulit diselesaikan karena masing-masing variabel tergantung satu sama

lainnya, misalkan $\dot{x} = Ax$ dengan $x(0) = x_0$ mempunyai solusi sederhana yaitu $x = e^{At}x_0$. Maka analisis kestabilan sistem persamaan ini adalah sebagai berikut:

1. Mencari titik tetap dari sistem persamaan.
2. Mencari nilai Eigen yaitu $\det(\lambda I - A) = 0$.
3. Menyelesaikan solusi sederhana yaitu $x = e^{At}x_0$.
4. Jika A merupakan matriks diagonal maka $A = S\lambda S^{-1}$ sehingga didapati $e^{At} = S \exp(\lambda t) S^{-1}$, dimana S merupakan vektor Eigen dari $\dot{x} = Ax$, dan λ merupakan nilai Eigen dari $\dot{x} = Ax$.
5. Jika $\dot{x} = Ax + b$ dengan $x(0) = x_0$ maka $\dot{x} = (S\lambda S^{-1})x + b$. $u = S^{-1}x$, dan $\dot{u} = S^{-1}\dot{x}$ sehingga $\dot{u} = \lambda u + c$ dengan $u(0) = u_0$, dimana $c = S^{-1}b$ dan $u_0 = S^{-1}x_0$.
6.
$$u_j(t) = \begin{cases} e^{\lambda_j t} \left(u_j(0) + \frac{c_j}{\lambda_j} \right) - \frac{c_j}{\lambda_j}, & \lambda_j \neq 0 \\ c_j t + u_j(0), & \lambda_j = 0 \end{cases}$$

Fungsi $u_j(t)$ diaplikasikan untuk mencari solusi umum dari suatu persamaan, sehingga diperoleh

$$x_j(t) = [S][u_j(t)]$$

Disubstitusikan nilai waktu t pada persamaan di atas. Apabila hasil dari perhitungannya memperoleh nilai mendekati nilai titik tetapnya maka persamaan tersebut stabil, namun jika hasil dari perhitungan menjauh dari nilai titik tetapnya maka persamaan tersebut tidak stabil.

2.3.5 Kriteria Routh-Hurwitz

Nilai-nilai eigen suatu matriks dapat ditentukan melalui persamaan karakteristiknya. Namun, permasalahan yang muncul yaitu ketika menentukan

nilai eigen untuk persamaan yang memiliki orde tinggi. Oleh karena itu, diperlukan kriteria yang dapat menjamin bahwa akar-akar persamaan karakteristiknya bernilai negatif atau ada yang bernilai positif. Kriteria tersebut adalah kriteria *Routh-Hurwitz*.

Untuk menentukan nilai eigen dengan menggunakan kriteria *Routh-Hurwitz*, maka berikut ini diberikan persamaan karakteristik berderajat n

$$\lambda^n + p_1\lambda^{n-1} + \dots + p_{n-1}\lambda + p_n = 0 \quad (2.11)$$

dengan A_n adalah koefisien yang merupakan bilangan riil dan $n = 1, 2, \dots$ persamaan karakteristik pada persamaan (2.11) tersebut merupakan polinomial pembuat nol yang mempunyai bagian riil negatif dengan $A_1 > 0, A_2 > 0, \dots, A_n > 0$ (Hahn, 1967). Berdasarkan persamaan tersebut diperoleh n matriks *Hurwitz* (H_k) yang didefinisikan sebagai berikut

$$H_k = \begin{bmatrix} p_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 & 1 & \dots & 0 \\ p_5 & p_4 & p_3 & p_2 & \dots & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & \vdots \\ p_{2n-3} & p_{2n-4} & p_{2n-5} & p_{2n-6} & \dots & p_{n-2} \\ p_{2n-1} & p_{2n-2} & p_{2n-3} & p_{2n-4} & \dots & p_n \end{bmatrix}$$

dengan syarat setiap unsur (l, m) pada matriks H_k adalah

$$H_{l,m} = \begin{cases} p_{2l-m} & , & \text{untuk } 0 < 2l - m \leq k, \\ 1 & , & \text{untuk } 2l = m, \\ 0 & , & \text{untuk } 2l < m \text{ atau } 2l > k + m. \end{cases}$$

Akar-akar dari persamaan (2.11) bernilai negatif atau mempunyai bagian negatif jika dan hanya jika

$$\det(H_k) > 0, \quad k = 1, 2, \dots, n$$

(Merkin, 1997)

Sehingga, untuk memahami kriteria *Routh-Hurwitz* tersebut, maka diberikan contoh *Routh-Hurwitz* dengan derajat $n = 4$, bentuk persamaan karakteristiknya adalah

$$\lambda^4 + p_1\lambda^3 + p_2\lambda^2 + p_3\lambda + p_4 = 0 \quad (2.12)$$

Persamaan karakteristik pada persamaan (2.12) tersebut dapat dinyatakan dalam bentuk matriks *Hurwitz*h yaitu

$$\begin{aligned} \mathbf{H}_1 &= [p_1] & \mathbf{H}_2 &= \begin{bmatrix} p_1 & 1 \\ 0 & p_2 \end{bmatrix} \\ \mathbf{H}_3 &= \begin{bmatrix} p_1 & 1 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 \\ 0 & 0 & p_3 \end{bmatrix} & \mathbf{H}_4 &= \begin{bmatrix} p_1 & 1 & 0 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 & 1 \\ 0 & p_4 & p_3 & p_2 \\ 0 & 0 & 0 & p_4 \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Oleh karena menurut kriteria *Routh-Hurwitz* akar-akar persamaan karakteristik pada persamaan (2.12) akan negatif jika dan hanya jika $\det(\mathbf{H}_1) > 0$, $\det(\mathbf{H}_2) > 0$, $\det(\mathbf{H}_3) > 0$, dan $\det(\mathbf{H}_4) > 0$, maka berlaku empat syarat yang dapat dinyatakan dengan p_1, p_2, p_3, p_4 berikut

- a. $\det(\mathbf{H}_1) = |p_1| > 0$, diperoleh $p_1 > 0$
- b. $\det(\mathbf{H}_2) = \begin{vmatrix} p_1 & 1 \\ 0 & p_2 \end{vmatrix} > 0$, diperoleh $p_1 \cdot p_2 > 0$ yang mengakibatkan $p_1 > 0$ dan $p_2 > 0$
- c. $\det(\mathbf{H}_3) = \begin{vmatrix} p_1 & 1 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 \\ 0 & 0 & p_3 \end{vmatrix} > 0$, diperoleh $p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 - p_3^2 > 0$, yang

mengakibatkan dua kondisi yaitu

- 1) $p_3 > 0$ dan $p_1 \cdot p_2 - p_3 > 0$
- 2) $p_3 < 0$ dan $p_1 \cdot p_2 - p_3 < 0$

Namun, untuk kondisi 2) tidak mungkin terjadi karena jika $p_3 < 0$ maka tidak akan terpenuhi $p_1 \cdot p_2 - p_3 < 0$.

$$d. \det(\mathbf{H}_4) = \begin{bmatrix} p_1 & 1 & 0 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 & 1 \\ 0 & p_4 & p_3 & p_2 \\ 0 & 0 & 0 & p_4 \end{bmatrix} > 0, \text{ diperoleh } p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 \cdot p_4 - p_3^2 \cdot p_4 -$$

$p_1^2 \cdot p_4^2 > 0$, yang mengakibatkan dua kondisi yaitu

- 1) $p_4 > 0$ dan $p_3(p_1 \cdot p_2 - p_3) - p_1^2 \cdot p_4 > 0$.
- 2) $p_4 < 0$ dan $p_3(p_1 \cdot p_2 - p_3) - p_1^2 \cdot p_4 < 0$

Namun, untuk kondisi 2) tidak mungkin terjadi karena jika $p_4 < 0$ maka tidak akan terpenuhi $p_3(p_1 \cdot p_2 - p_3) - p_1^2 \cdot p_4 < 0$.

Berdasarkan uraian untuk kriteria *Routh-Hurwitz* dengan derajat $n = 4$ tersebut, maka dapat disimpulkan bahwa akar-akar persamaan karakteristik pada persamaan (2.12) akan negatif atau mempunyai bagian riil negative jika dan hanya jika memenuhi tiga kondisi berikut:

1. $p_1 > 0, p_2 > 0, p_3 > 0$, dan $p_4 > 0$.
2. $p_1 \cdot p_2 - p_3 > 0$.
3. $p_3(p_1 \cdot p_2 - p_3) - p_1^2 \cdot p_4 > 0$

2.4 Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)

Menurut *medicalcenter.osu.edu*, leukemia limfositik kronis atau dikenal dengan *Chronic Lymphocytic Leukemia (CLL)* adalah kanker yang perlahan-lahan berkembang dari darah yang terlalu banyak limfosit, diproduksi oleh sumsum tulang dan oleh organ-organ dari sistem getah bening sehingga kondisi limfosit tidak dapat berfungsi maksimal.

CLL biasanya menyerang orang tua yang terjadi karena adanya gangguan atau rusaknya limfosit yang diproduksi dalam tubuh, sehingga tidak dapat bekerja dengan baik. Selama lebih dari 20 tahun, para ahli telah mendiagnosis bahwa leukemia disebabkan karena stimulasi sel-sel B dan beberapa faktor luar. Studi terbaru yang dilaporkan dalam jurnal *Blood* pun menyatakan bahwa para ilmuwan kini sedang berusaha untuk mencari antigen yang bisa menempel pada sel leukemia dan mengidentifikasi protein pada virus *cytomegalovirus*.

CLL memiliki perkembangan yang lebih lambat dibanding dengan jenis leukemia lain. Efeknya adalah sistem kekebalan tubuh menjadi lemah sehingga sering sulit menangkal virus penyakit dari luar dan tubuh gampang terinfeksi. Selain itu, gejala umum dari *Chronic Lymphocytic Leukemia* adalah pembesaran pada node getah bening, demam, turunnya berat badan, lemah, berkeringat, dan sering mengalami infeksi.

2.5 Sistem Imun

Sistem imun merupakan gabungan sel, molekul, dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi. Reaksi yang dikordinasi sel-sel, molekul-molekul, dan bahan lainnya terhadap mikroba disebut respon imun. Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang ditimbulkan oleh berbagai bahan dalam lingkungan hidup (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009:29).

Bagian penting pada sistem imun adalah mampu membedakan antara benda diri sendiri dan benda asing. Jika sistem imun gagal menjalankan fungsi ini, maka kejadian buruk menimpa inang. Pada tingkat individu, sangat mudah membedakan antara hewan atau manusia dengan mikroba. Namun pada tingkat molekular,

perbedaan itu tidak nampak jelas. Manusia dan mikroba terdiri atas pondasi protein, gula, lemak, dan asam nukleotida. Oleh karena itu, inang harus mampu membedakan makromolekul-makromolekul mana yang berasal dari mikroba asing. Sistem imun manusia terdiri atas populasi sel-sel limfosit yang secara kolektif mampu merespon dan membedakan makromolekul-makromolekul yang berasal dari diri sendiri maupun dari antigen.

Antigen adalah molekul yang dapat menimbulkan respon imun di dalam inang dengan berinteraksi dengan reseptor spesifik antigen pada membran limfosit inang. Karena sistem imun merupakan bagian penting dalam resistensi terhadap infeksi, sehingga terdapat beberapa respon imun terhadap mikroba (Kresno, 2003).

2.5.1 Respon Sel Imun terhadap Infeksi secara Umum

Terhadap beberapa gambaran umum respon imun terhadap mikroba yang dapat dirangkum sebagai berikut:

1. Pertahanan terhadap mikroba diperantarai oleh mekanisme efektor imunitas bawaan (nonspesifik) maupun imunitas didapat (spesifik). Berbagai jenis mikroba dapat melawan respon imun nonspesifik, dan dalam keadaan demikian proteksi terhadap mikroba tersebut sangat bergantung pada respon imun spesifik, dalam artian bahwa respon imun spesifik meningkatkan fungsi sistem imun nonspesifik.
2. Respon imun nonspesifik terhadap mikroba memegang peranan penting dalam menentukan respon imun spesifik yang akan bergantung.
3. Dalam upaya melawan mikroba secara efektif, sistem imun memberikan respon yang spesialistik dan berbeda terhadap berbagai jenis mikroba.

4. Survival dan patogenesis mikroba sangat dipengaruhi oleh kemampuan mikroba untuk menghindar dari respon sistem imun.
5. Kerusakan jaringan dan penyakit sebagai konsekuensi infeksi pada umumnya disebabkan oleh respon sistem imun terhadap mikroba serta produknya dan bukan disebabkan oleh mikroba bersangkutan (Kresno, 2003:162-163).

2.5.2 Sel T dan Perkembangan Sel T

Sel T adalah suatu sel yang diturunkan dari timus yang ikut serta dalam berbagai reaksi imun berperantara sel. Dalam timus, sel progenitor sel T mengalami diferensiasi (di bawah pengaruh hormon timus) menjadi subpopulasi sel T. Sel T berdiferensiasi dalam timus menjadi sel yang terlibat dalam pengekspresian reseptor sel spesifik dan menjadi sel T-CD4⁺ atau sel T-CD8⁺. Sel T-CD4⁺ dan sel T-CD8⁺ adalah protein permukaan sel yang menentukan subpopulasi utama sel T, sel T-CD4⁺, dan sel T-CD8⁺. Setelah terdiferensiasi di dalam sel timus, sel T mengalami proses seleksi yang mengakibatkan retensi hanya sel-sel tersebut dengan reseptor yang paling berguna. Akibat dari proses seleksi adalah terdapat sekitar 95% timosit mati dalam timus. Hanya sedikit sel T berkembang yang mengekspresi reseptor yang sesuai (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009:112).

Sel T terdiri dari CD4⁺ dan CD8⁺. Sel CD4⁺ banyak terdapat dalam timus manusia, tonsil, dan darah. Sel CD8⁺ banyak terdapat dalam sumsum tulang manusia dan jaringan limfoid usus. Jumlah sel T yang khusus untuk satu antigen tunggal hanya sekitar 1 dalam 10⁵ untuk mencapai reaktivasi umum, sedikit sel ini mengeluarkan limfokin yang dapat larut, yang mengaktifkan sejumlah besar limfosit lain. Sel T merupakan 65% sampai 80% dari kelompok limfosit kecil yang beredar kembali. Masa hidupnya relatif panjang sampai beberapa tahun.

Limfosit CD4⁺ merupakan limfosit yang mencakup subpopulasi utama sebagai berikut:

- a. Sel-sel penolong bagi sel B untuk berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibody.
- b. Sel-sel penolong bagi sel CD8⁺ untuk menjadi matang secara fungsional dan mampu melakukan sitotilik.
- c. Sel-sel yang mengaktivasi makrofag berisi bakteri intraseluler, sehingga memudahkan menghancurkan sel-sel bakteri.
- d. Sel-sel efektor untuk reaksi hipersensitivitas tipe lambat.

Sel ini berperan sebagai pengelola serta mengarahkan respon imun. Sel-sel ini mengeluarkan limfokin yang merangsang sel pembunuh T (sel T-CD8⁺) dan sel B untuk tumbuh, membelah diri, memicu netrofil, dan memicu kemampuan makrofag untuk menelan dan merusak mikroba.

Limfosit CD8⁺ merupakan limfosit yang mencakup subpopulasi utama sebagai berikut:

- a. Sel-sel sitotoksik yang dapat membunuh sel yang terinfeksi virus, sel tumor, dan sel alograf.
- b. Sel-sel supresor yang menghambat produksi antibody dan reaksi hipersensitivitas lambat (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009:116).

2.5.3 Sel NK

Sel NK (bahasa Inggris: *natural killer cell*, *NK cell*) adalah turunan limfosit yang mempunyai andil sangat besar dalam sistem imun bawaan. Jumlah sel NK adalah 10-15% dari semua limfosit perifer darah. Sel NK termasuk dalam kelompok

innate lymphoid cells (ILC) yaitu kelompok sel limfoid namun bekerja pada sistem imun bawaan. Sel NK mengekspresikan reseptor yang berbeda dengan turunan limfosit pada umumnya yaitu tidak memiliki TCR, CD3, dan reseptor Ig. Protein marker dari sel NK adalah molekul CD16 dan CD56.

Sel NK tidak menyerang sel yang mempunyai ekspresi protein MHC (sama seperti sel T *CD8*), tetapi menyerang sel yang tidak memiliki ekspresi protein MHC tubuh. Sel-sel ini dinamakan sel pembunuh alami karena sel-sel bisa langsung beraksi tanpa membutuhkan aktivasi. Sel target akan mengalami apoptosis dan hancur, akibat sekresi sel NK dari granula toksik yang mengandung protein jenis perforin dan granzim.

Sel NK manusia adalah populasi heterogen. Berbagai studi telah dilakukan dan diungkap bahwa sel NK dapat dibedakan berdasarkan densitas molekul permukaan CD56. Sekitar 90% sel NK manusia mengekspresikan CD56 densitas rendah ([[sel NK CD56dim]]) dan sisanya sekitar 10% mengekspresikan CD56 dalam jumlah yang tinggi (sel NK CD56bright dan CD16dim/-). CD56 adalah suatu isoform molekul adhesi neural-sel, dengan fungsi yang tidak diketahui pada sel NK. Jenis sel NKdim dan NKbright memiliki fungsi yang berbeda. Perbedaan keduanya tampak pada potensi sitotoksik, kapasitas produksi sitokin, dan respon terhadap aktivasi sitokin.

2.5.4 Respon Sel Imun terhadap Leukemia Limfositik Kronis Sel B

Leukemia limfositik kronis (CLL), atau juga disebut B-CLL pada literatur dikarakterkan dengan banyak jumlah sel darah putih (sel B) pada darah, sumsum tulang, limpa, dan kelenjar getah bening. Hingga saat ini, dipercaya bahwa B-CLL merupakan perkembangan penyakit secara lambat dari akumulasi sel-sel B yang

abnormal yang ditantang secara imunologi dan bukan merupakan suatu penyakit perkembangbiakan sel. Dapat dipahami bahwa B-CLL merupakan suatu penyakit heterogeneous dimana sel-sel dibedakan secara fungsional dan dapat terus berkembangbiak, dengan dinamika berbeda dari suatu pasien ke pasien lain.

Respon imun terhadap B-CLL dijabarkan dalam bentuk model matematika yang mencakup beberapa variabel penting yaitu: B-CLL (leukemia limfositik kronis), sel NK (sel pembunuh alami), sel pembunuh T, dan sel pembantu T. keseluruhan variabel tersebut memiliki peran dalam membendung pertumbuhan B-CLL.

Persamaan diferensial biasa yang digunakan telah dipakai untuk mempelajari bermacam gangguan hematologi selain pada B-CLL. Kegunaan dari setiap model terletak pada sebaik apa model tersebut meniru rentang dari fenomena yang diamati pada penyakit. Suatu model respon imun biologikal terhadap B-CLL yang akan disajikan secara eksplisit melacak bawaan, pembantu, dan respon imun spesifik dengan tiga populasi sel berbeda.

Tantangan signifikan dalam model matematika adalah identifikasi maksud dari nilai parameter, kontribusi penting pada model ini adalah penggambaran nilai hasil akhir simulasi nyata secara biologis. Parameter-parameter dari model ini diperoleh melalui suatu proses dengan hati-hati dari perkembangan dan pengecekan ulang literature-literatur medis.

Model matematika yang digunakan menggunakan sistem persamaan diferensial biasa yang mewakilkan interaksi populasi sel B-CLL dan tiga respon imun dalam aliran darah. Masukan sel NK yang dicakupkan merupakan jumlah

yang terdapat dalam tubuh tiap waktu dan tidak spesifik terhadap sel B-CLL, sedangkan untuk sel T $CD4^+$ yang merupakan bagian dari respon imun spesifik.

2.6 Sistem Persamaan Diferensial pada Sel B-CLL dengan Respon Imun

Pada penelitian sebelumnya oleh Nanda, dkk (2013) dalam *B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia with Immune Response* telah dirumuskan model matematika pada sel B-CLL dengan respon imun yaitu:

$$\frac{dB(t)}{dt} = a - wB(t) - gB(t)N(t) - hB(t)T(t) \quad (2.13)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = c - fN(t) - iN(t)B(t) \quad (2.14)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = u - jT(t) - mT(t)B(t) + kp \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) \quad (2.15)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = b - nH(t) + p \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) \quad (2.16)$$

Deskripsi dari bentuk model di atas adalah sebagai berikut:

$B(t)$: banyaknya populasi sel B-CLL terhadap waktu t

$N(t)$: banyaknya populasi sel NK terhadap waktu t

$T(t)$: banyaknya populasi sel pembunuh T atau sel T- $CD8^+$ terhadap waktu t

$H(t)$: banyaknya populasi sel pembantu T atau sel T- $CD4^+$ terhadap waktu t

Parameter-parameter yang digunakan merupakan parameter Nanda dkk (2013).

Tabel 2.2 Parameter Nanda dkk (2013)

Parameter	Deskripsi parameter	Satuan
a	Laju konstan pertumbuhan sel B-CLL	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right) (hari)^{-1}$
w	Konstanta reproduksi B-CLL yang berkurang karena adanya konstanta kematian alami sel B-CLL	$(hari)^{-1}$
b	Laju konstan pertumbuhan sel T-CD4 ⁺	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right) (hari)^{-1}$
c	Laju konstan pertumbuhan sel NK	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right) (hari)^{-1}$
u	Laju konstan pertumbuhan sel T-CD8 ⁺ , secara alami dan berdasarkan terapi	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right) (hari)^{-1}$
f	Konstanta kematian alami sel NK	$(hari)^{-1}$
g	Konstanta kematian sel B-CLL disebabkan sel NK	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right)^{-1} (hari)^{-1}$
h	Konstanta kematian sel B-CLL disebabkan sel T-CD8 ⁺	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right)^{-1} (hari)^{-1}$
i	Konstanta penonaktifan sel NK disebabkan interaksi dengan sel B-CLL	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right)^{-1} (hari)^{-1}$
j	Konstanta kematian alami sel T-CD8 ⁺	$(hari)^{-1}$
m	Konstanta ketidak-aktifan dari sel T-CD8 ⁺ disebabkan sel B-CLL	$(hari)^{-1}$
n	Konstanta kematian alami sel T-CD4 ⁺	$(hari)^{-1}$
s	Level setengah saturasi pada syarat penyesuaian	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right)$
k	Faktor pembanding < 1	Tanpa satuan
p	Sel T-CD4 ⁺ yang diaktivasi oleh sel B-CLL	$(hari)^{-1}$

2.8 Kesehatan dalam Islam

Kesehatan merupakan hal yang mutlak dalam menjalani aktivitas kehidupan manusia, bila tubuh manusia dalam keadaan sehat, mereka bisa melakukan aktivitas ibadah (hubungan manusia dengan Tuhannya), aktivitas sosial (hubungan dengan sesama manusia), serta aktivitas dunia (hubungan manusia dengan alam). Oleh karena itu menjaga kesehatan merupakan kewajiban bagi setiap umat, baik jasmani maupun rohani. Dalam hal ini Rasulullah Saw bersabda sebagai berikut:

“Mukmin yang kuat lebih dicintai Allah daripada mukmin yang lemah. (Diriwayatkan oleh Muslim dalam Kitab al-Qadar, bab. Iman lil-Qadari wal-Idz’aan lahu) (Fuady dan Abidin, 2006).”

Maksud dari hadits di atas yang berarti mukmin yang kuat yaitu bukanlah mukmin yang memiliki tubuh yang besar dan kuat melainkan mukmin yang kuat secara jasmani dan rohani. Kuat secara jasmani berarti mampu menjaga kesehatannya, sedangkan kuat secara rohani berarti mampu menjaga kesehatannya. Hadits ini menunjukkan bahwa Rasulullah Saw menghimbau agar umat muslim agar dapat menjaga keimanan dan kesehatan.

Menjaga tubuh tetap sehat, jauh dari segala macam penyakit, baik penyakit yang sudah menimpa tubuh maupun belum sampai mengenai tubuh. Terdapat beberapa cara untuk menjaga tubuh tetap sehat, salah satunya dengan memelihara kesehatan. Banyak hal yang dapat dilakukan untuk menjaga kesehatan. Pemeliharaan kesehatan agar tidak terserang penyakit, hal ini dilakukan pada orang yang sehat, salah satunya dengan menjaga kebersihan dalam kehidupan sehari-hari. Seperti yang tercantum dalam firman Allah Swt dalam surat al-Muddassir ayat 4 sebagai berikut:

وَتِيَابَكَ فَطَهِّرْ

“dan pakaianmu bersihkanlah,”

Dari ayat di atas menunjukkan bahwa Allah Swt menghimbau kepada umat muslim untuk menjaga kebersihan yang dimulai dari kebersihan pakaian. Dengan menjaga kebersihan dapat mencegah tubuh dari berbagai macam penyakit. Pembahasan mengenai penyakit tentunya tidak akan lepas dari sistem pertahanan tubuh manusia. Dalam tubuh manusia terdapat sistem pertahanan tubuh dari benda-benda asing yang disebut dengan sistem imun tubuh.

Sistem imun merupakan salah satu bentuk penyempurnaan oleh Allah Swt terhadap bentuk fisik (kejadian) manusia. Sistem imun diberikan Allah Swt kepada manusia sebagai kekebalan tubuh alami dari berbagai zat yang menyerang tubuh. Sistem imun tersebut diciptakan Allah Swt sebagai penyeimbang dalam tubuh. Mekanisme makhluk berjalan dengan sempurna dengan keseimbangan yang terjaga. Keseimbangan ini diatur oleh sistem yang saling bekerja sama. Seperti yang tercantum dalam firman Allah Swt dalam surat al-Infithaar ayat 7-8 sebagai berikut:

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ۖ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ ۝

“(7) Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang. 8) Dalam bentuk apa saja yang Ia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu.”

Kata *fa'adalaka* terambil dari kata *'adl* yang antara lain seimbang. Kata ini selain dapat berarti menjadikan anggota tubuh manusia seimbang, serasi, sehingga tampak harmonis, dapat juga menjadikan manusia memiliki kecenderungan untuk bersikap adil. Sayyid Qutub menyatakan beberapa keistimewaan jasmani manusia. Tetapi organ-organ tubuh manusia yang sedemikian hebat itu boleh jadi dimiliki oleh binatang dalam salah satu bentuk, namun manusia memiliki kekhususannya yaitu akal dan jiwanya yang merupakan keistimewaan yang ditekankan sebagai anugerah-Nya (Shihab, 2003).

Mekanisme sistem imun yang ada di dalam tubuh manusia bekerja sedemikian rapi dan sempurna sehingga terciptalah suatu keseimbangan mekanisme yang luar biasa, dimana terjadi interaksi antara sistem imun benda asing yang ada di dalam tubuh. Sehingga menimbulkan respon dari sistem imun tersebut. Dari beberapa ayat di atas cukup menunjukkan bahwa sungguh besar kuasa Allah Swt dalam menciptakan segala sesuatu.

BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Sifat Kestabilan Model B-CLL dengan Respon Sel Imun

Berdasarkan sifat-sifat dari persamaan diferensial biasa nonlinier orde satu yang telah dijelaskan pada kajian pustaka bahwa model B-CLL dengan respon sel imun merupakan suatu sistem persamaan diferensial biasa nonlinier orde satu. Menurut Boyce dan DiPrima (2000: 479-483), kestabilan titik ekuilibrium dari sistem nonlinier ditentukan dengan melakukan linierisasi di sekitar titik ekuilibriumnya. Deret Taylor digunakan untuk linierisasi dari sistem persamaan diferensial biasa nonlinier. Istilah kestabilan umum dipakai untuk menggambarkan keadaan dinamika suatu sistem yang tidak mengalami gejolak. Kondisi titik ekuilibrium memiliki dua keadaan yaitu stabil dan tidak stabil (Wiggins, 1990).

Untuk menganalisis titik kestabilan, maka perlu untuk menentukan titik ekuilibrium. Titik-titik ekuilibrium diperoleh dengan mencari nilai B^* , N^* , T^* , dan H^* . Ketika diperoleh titik ekuilibrium, maka laju perubahan populasi pada sel B-CLL, sel NK, sel T $CD8^+$, dan sel T $CD4^+$ akan tetap. Dapat pula dikatakan tidak ada lagi perubahan pada jumlah populasi.

3.1.1 Identifikasi Variabel dan Parameter Model Sel B-CLL dengan Respon Sel Imun

Model yang digunakan dalam skripsi ini adalah sistem persamaan diferensial biasa nonlinier empat variabel oleh Nanda dkk (2013:1054) dalam *B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia with Immune Response*.

Adapun sistem persamaannya yaitu sebagai berikut:

$$\frac{dB(t)}{dt} = a - wB(t) - gB(t)N(t) - hB(t)T(t) \quad (3.1)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = c - fN(t) - iN(t)B(t) \quad (3.2)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = u - jT(t) - mT(t)B(t) + kp \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) \quad (3.3)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = b - nH(t) + p \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) \quad (3.4)$$

Berikut diberikan nilai awal dan variabel tiap pasien yang digunakan pada model Nanda dkk (2013) , dimana diambil tiga data dari enam data pasien dimana pasien-pasien tersebut memiliki sel B-CLL baik yang aktif maupun tidak aktif dalam bentuk tabel sebagai berikut.

Tabel 3.1 Nilai Awal dan Variabel Nanda dkk (2013)

Nilai Awal	Pasien A	Pasien B	Pasien C	Satuan
$B(0)$	34	41.6	240	$sel/\mu L$
$N(0)$	504	253	35.3	$sel/\mu L$
$T(0)$	2.0	2.0	84.9	$sel/\mu L$
$H(0)$	1	1	1427	$sel/\mu L$

Data yang akan digunakan merupakan data pasien A, pasien B, dan pasien C. Dimana nilai-nilai parameter ketiga pasien diambil dari Nanda dkk (2013). Nilai Parameter pasien A, B dan C:

Tabel 3.2 Parameter Pasien Nanda dkk (2013)

Parameter	Parameter Pasien A	Parameter Pasien B	Parameter Pasien C	Satuan
a	14.9	9.81	145	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right) (hari)^{-1}$
b	10.4	10.4	10.4	$(hari)^{-1}$
c	3.98	3.98	3.98	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right) (hari)^{-1}$
u	1.67	5.48	142	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right) (hari)^{-1}$
f	0.0159	0.0159	0.0159	$(hari)^{-1}$
g	$8.81 \cdot 10^{-4}$	$1.19 \cdot 10^{-3}$	$2.3 \cdot 10^{-4}$	$(hari)^{-1}$
h	$6.58 \cdot 10^{-4}$	$5.46 \cdot 10^{-4}$	$6.69 \cdot 10^{-4}$	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right)^{-1} (hari)^{-1}$
i	10^{-4}	10^{-4}	10^{-4}	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right)^{-1} (hari)^{-1}$
j	0.0354	0.0924	$5.12 \cdot 10^{-3}$	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right)^{-1} (hari)^{-1}$
m	0.0175	0.01	$8.74 \cdot 10^{-4}$	$(hari)^{-1}$
n	0.01	0.001	0.01	$(hari)^{-1}$
k	0.477	0.499	0.454	Tanpa satuan
w	$1.91 \cdot 10^{-3}$	$1.82 \cdot 10^{-3}$	0.0422	$(hari)^{-1}$
p	$1.42 \cdot 10^{-3}$	$4.21 \cdot 10^{-4}$	$6.02 \cdot 10^{-3}$	$(hari)^{-1}$
s	10^4	10^4	10^4	$\left(\frac{sel}{\mu L}\right)$

3.1.2 Titik Tetap dari Model

Titik tetap dari sistem persamaan (3.1), (3.2), (3.3), dan (3.4) diperoleh saat $\frac{dB(t)}{dt} = 0$, $\frac{dN(t)}{dt} = 0$, $\frac{dT(t)}{dt} = 0$, dan $\frac{dH(t)}{dt} = 0$. Pada saat titik tetap diperoleh, maka laju perubahan populasi dari tiap persamaan akan tetap. Dengan kata lain, tidak terdapat perubahan jumlah populasi (keadaan stabil). Dari sistem persamaan (3.1-3.4) dicari titik tetap tanpa nilai awal parameter dengan menggunakan program Maple diperoleh hasil yang panjang. Notasi yang akan digunakan untuk titik tetap dari tiap persamaan adalah $B(t)^*$, $N(t)^*$, $T(t)^*$, dan $H(t)^*$.

Secara analitik, untuk mencari nilai titik tetap pertama misal di substitusikan

$$\frac{dB(t)}{dt} = 0, \frac{dN(t)}{dt} = 0, \frac{dT(t)}{dt} = 0, \text{ dan } \frac{dH(t)}{dt} = 0 \text{ pada persamaan (3.1), (3.2), (3.3),}$$

dan (3.4).

$$0 = a + wB(t) - gB(t)N(t) - hB(t)T(t) \quad (3.5a)$$

$$0 = c - fN(t) - iN(t)B(t) \quad (3.5b)$$

$$0 = u - jT(t) - mT(t)B(t) + kp \frac{B(t)}{s + B(t)} H \quad (3.5c)$$

$$0 = b - nH(t) + p \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) \quad (3.5d)$$

Sehingga dari persamaan (3.5b) diperoleh

$$0 = c - fN(t) - iN(t)B(t)$$

$$c = fN(t) + iN(t)B(t)$$

$$c = N(t)(f + iB(t))$$

$$N(t) = \frac{c}{f + iB(t)} \quad (3.6)$$

Dari persamaan (3.5d) diperoleh

$$0 = b - nH(t) + p \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t)$$

$$b = nH(t) - p \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t)$$

$$b = \left(n - p \frac{B(t)}{s + B(t)} \right) H(t)$$

$$H(t) = \frac{b}{n - \frac{pB(t)}{s + B(t)}} \quad (3.7)$$

Dari persamaan (3.5c) dengan substitusikan persamaan (3.7) didapat

$$0 = u - jT(t) - mT(t)B(t) + kp \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t)$$

$$u + kp \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) = jT(t) + mT(t)B(t)$$

$$u + kp \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t) = T(t)(j + mB)$$

$$T(t) = \frac{1}{j + mB(t)} \left(u + \frac{kpB(t)}{s + B(t)} H(t) \right) \quad (3.8)$$

Persamaan (3.5a) menjadi

$$0 = a + (r - e)B(t) - gB(t)N(t) - hB(t)T(t)$$

$$a = gB(t)N(t) + hB(t)T(t) - wB(t)$$

$$a = B(t)(gN(t) + hT(t) - w)$$

$$B(t) = \frac{a}{gN(t) + hT(t) - w} \quad (3.9)$$

Kemudian substitusikan persamaan (3.6)-(3.8) ke persamaan (3.9)

$$B(t) = \frac{a}{g \left(\frac{c}{f + iB(t)} \right) + h \left(\frac{1}{j + mB(t)} \left(u + \frac{kpB(t)}{s + B(t)} H(t) \right) \right) - w}$$

$$= \frac{a}{\frac{gc}{f + iB(t)} + \frac{h}{j + mB(t)} \left(u + \frac{kpB(t)}{s + B(t)} H(t) \right) - w}$$

$$= \frac{a}{\frac{gc}{f + iB(t)} + \frac{h}{j + mB(t)} \left(u + \frac{kpB(t)}{s + B(t)} \left(\frac{b}{n - \frac{pB(t)}{s + B(t)}} \right) \right) - w}$$

$$B(t) = \frac{a}{\frac{gc}{f + iB(t)} + \frac{h}{j + mB(t)} \left(u + \frac{bkpB(t)}{(s + B(t)) \left(n - \frac{pB(t)}{s + B(t)} \right)} \right) - w}$$

$$= \frac{a}{\frac{gc}{f + iB(t)} + \frac{h}{j + mB(t)} \left(u + \frac{bkpB(t)}{\left(n(s + B(t)) - \frac{pB(t)(s + B(t))}{s + B(t)} \right)} \right) - w}$$

$$= \frac{a}{\frac{gc}{f + iB(t)} + \frac{h}{j + mB(t)} \left(u + \frac{bkpB(t)}{(n(s + B(t)) - pB(t))} \right) - w}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{a}{\frac{gc}{f+iB(t)} + \frac{h}{j+mB(t)} \left(\frac{u(n(s+B(t))-pB(t))+bkpB(t)}{(n(s+B(t))-pB(t))} \right) - w} \\
&= \frac{a}{\frac{gc}{f+iB(t)} + \frac{hu(n(s+B(t))-pB(t))+hbkpB(t)}{(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))} - w} \\
&= \frac{a}{\frac{gc(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))}{(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))} + \frac{(f+iB(t))(hun(s+B(t))-hupB(t)+hbkpB(t))}{(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))} - w} \\
&= \frac{a}{\frac{gc(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))}{(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))} + \frac{(f+iB(t))(hun(s+B(t))-hupB(t)+hbkpB(t))}{(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))} - \frac{w(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))}{(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))}} \\
&= \frac{a(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))}{gc(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t)) + (f+iB(t))(hun(s+B(t))-hupB(t)+hbkpB(t)) - w(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))} \\
&= \frac{a(f+iB(t))(j+mB(t))(n(s+B(t))-pB(t))}{gcjns + (gcj(n-p) + gcmns)B(t) + gcm(n-p)B^2(t) + fhuns + (fhun - fhup + fhbkp)B(t) + hunsi + (huni - hupi + ihbkp)B^2(t)} \\
&\quad - \left(\begin{aligned} &wfjns + (wijns + wfmns + wimns + wfj(n-p))B(t) \\ &+ (wij(n-p) + wfm(n-p) + wim(n-p))B^2(t) \\ &- wim(n-p)B^3(t) \end{aligned} \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \frac{(afj + afmB(t) + aijB(t) + aimB^2(t))(ns + (n - p)B(t))}{gcjns + (gcj(n - p) + gcmns)B(t) + gcm(n - p)B^2(t) + fhuns + (fhun - fhup + fhbkp)B(t) + hunsi + (huni - hupi + ihbkp)B^2(t) - wfjns - (wijns + wfmns + wimns + wfj(n - p))B(t) - (wij(n - p) + wfm(n - p) + wim(n - p))B^2(t) - wim(n - p)B^3(t)} \\
&= \frac{(afj + afmB(t) + aijB(t) + aimB^2(t))(ns + (n - p)B(t))}{(gcj + fhu - wfj + hui)ns + \left(gcj(n - p) + gcmns + fhu(n - p) + fhbkp \right) B(t) - ns(wij + wfm + wim) - wfj(n - p)} \\
&\quad + (huni - hupi + ihbkp - (-gcm + wij + wfm + wim)(n - p))B^2(t) - wim(n - p)B^3(t) \\
&= \frac{\left(afjns + afmnsB(t) + aijnsB(t) + aimnsB^2(t) + afj(n - p)B(t) + afm(n - p)B^2(t) + aij(n - p)B^2(t) + aim(n - p)B^3(t) \right)}{(gcj + fhu - wfj + hui)ns + \left(gcj(n - p) + gcmns + fhu(n - p) + fhbkp \right) B(t) - ns(wij + wfm + wim) - wfj(n - p)} \\
&\quad + (huni - hupi + ihbkp - (-gcm + wij + wfm + wim)(n - p))B^2(t) - wim(n - p)B^3(t) \\
&= \frac{\left(afjns + (afmns + aijns + afj(n - p))B(t) + (aimns + afm(n - p) + aij(n - p))B^2(t) + aim(n - p)B^3(t) \right)}{(gcj + fhu - wfj + hui)ns + \left(gcj(n - p) + gcmns + fhu(n - p) + fhbkp \right) B(t) - ns(wij + wfm + wim) - wfj(n - p)} \\
&\quad + (huni - hupi + ihbkp - (-gcm + wij + wfm + wim)(n - p))B^2(t) - wim(n - p)B^3(t) \\
B &= \frac{\left(afjns + a(fmns + ijns + fj(n - p))B(t) + a(imns + fm(n - p) + ij(n - p))B^2(t) + aim(n - p)B^3(t) \right)}{(gcj + fhu - wfj + hui)ns + \left(gcj(n - p) + gcmns + fhu(n - p) + fhbkp \right) B(t) - ns(wij + wfm + wim) - wfj(n - p)} \\
&\quad + (huni - hupi + ihbkp - (-gcm + wij + wfm + wim)(n - p))B^2(t) - wim(n - p)B^3(t)} \tag{3.11}
\end{aligned}$$

Selanjutnya dapat dihitung nilai $B(t)$ dengan merujuk pada Tabel 3.2.

Diperoleh $B_A(t)$ dimana $B_A(t)$ adalah nilai $B(t)$ dari parameter pasien A, $B_B(t)$

adalah nilai $B(t)$ dengan parameter pasien B, dan $B_C(t)$ adalah nilai $B(t)$ untuk parameter pasien C.

Berdasarkan parameter-parameter pasien yang terdapat dalam Tabel 3.2, dicari nilai $B(t)$, $N(t)$, $T(t)$, dan $H(t)$ sebagai berikut:

(1) $B(t)$ pasif, dimana populasi sel kanker berada pada jumlah normal sehingga tidak membahayakan.

Dengan menggunakan data parameter dan nilai awal pasien A, penyelesaian persamaan 3.11 diperoleh:

$$B_A(t) = \{113.7167181, -2.031161157, -10688.32656, -11845.39471\}$$

dimana terdapat empat nilai $B(t)$. Diperoleh bahwa $B_A(t) = 113.7167181$ eksis sedangkan saat $B_A(t) = -2.031161157, -10688.32656, -11845.39471$ tidak eksis. Dengan menggunakan Matlab, diketahui bahwa error perhitungan nilai $B_A(t)$ yaitu 8.5263×10^{-9} .

Selanjutnya nilai $B_A(t) = 113.7167181$ disubstitusikan ke persamaan (3.6) untuk mencari nilai $N_A(t)$,

$$N_A(t) = \frac{c}{f + iB_A(t)} = \frac{3.98}{0.0159 + 0.0001(113.7167181)} = 145.9389812$$

dan diperoleh $N_A(t) = 145.9389812$.

Nilai $B_A(t)$ disubstitusikan ke persamaan (3.7) untuk mencari nilai $H_A(t)$,

$$H_A(t) = \frac{b}{\left(n - \left(\frac{pB_A(t)}{s + B_A(t)}\right)\right)} = \frac{10.4}{0.01 - \frac{0.00142(113.7167181)}{10000 + (113.7167181)}} = 1041.663141$$

dan diperoleh $H_A(t) = 1041.663141$.

Nilai $B_A(t)$ dan $H_A(t)$ kemudian disubstitusikan ke persamaan (3.8) untuk mencari nilai $T_A(t)$,

$$\begin{aligned}
T_A(t) &= \frac{1}{j + mB_A(t)} \left(u + \frac{kpB_A(t)H_A(t)}{(s + B_A(t))} \right) \\
&= \frac{1}{0.0354 + 0.0175(113.7167181)} \left(1.67 \right. \\
&\quad \left. + \frac{(0.477)(1.42 \times 10^{-3})(113.7167181)(1041.663141)}{(10000 + 113.7167181)} \right) \\
&= 0.8284279256
\end{aligned}$$

Sehingga diperoleh $T_A(t) = 0.8284279256$.

Dari hasil perhitungan di atas diperoleh titik tetap pertama

$$\begin{aligned}
E_1(B_A^*(t), N_A^*(t), T_A^*(t), H_A^*(t)) = \\
(113.7167181; 145.9389812; 0.8284279256; 1041.663141).
\end{aligned}$$

Kemudian, dengan menggunakan data parameter dan nilai awal pasien B, penyelesaian persamaan 3.11 diperoleh:

$$B_B(t) = \{39.86550931, -9.460714833, -11623.57558, -21053.21445\}$$

dimana terdapat empat nilai $B(t)$. Diketahui bahwa saat $B_B(t) = 39.86550931$ eksis sedangkan saat $B_B(t) = -9.460714833, -11623.57558, -21053.21445$ tidak eksis. Dengan menggunakan Matlab, diketahui bahwa error perhitungan nilai $B_B(t)$ yaitu 1.4408×10^{-9} .

Selanjutnya nilai $B_B(t) = 39.86550931$ disubstitusikan ke persamaan (3.6) untuk mencari nilai $N_B(t)$,

$$N_B(t) = \frac{c}{f + iB_B(t)} = \frac{3.98}{0.0159 + 0.0001(39.86550931)} = 200.1352579$$

dan diperoleh $N_B(t) = 200.1352579$.

Nilai $B_B(t)$ disubstitusikan ke persamaan (3.7) untuk mencari titik nilai H_B ,

$$H_B(t) = \frac{b}{\left(n - \left(\frac{pB_B(t)}{s + B_B(t)}\right)\right)} = \frac{10.4}{0.001 - \frac{0.000142(39.86550931)}{10000 + (39.86550931)}}$$

$$= 10405.86726$$

dan didapat $H_B(t) = 10405.86726$.

Nilai $B_B(t)$ dan $H_B(t)$ kemudian disubstitusikan ke persamaan (3.8) untuk mencari nilai $T_B(t)$,

$$T_B(t) = \frac{1}{j + mB_B(t)} \left(u + \frac{kpB_B(t)H_B(t)}{(s + B_B(t))} \right)$$

$$= \frac{1}{0.0924 + 0.01(39.86550931)} \left(5.48 \right.$$

$$\left. + \frac{(0.499)(4.21 \times 10^{-4})(39.86550931)(10405.86726)}{(10000 + 39.86550931)} \right)$$

$$= 11.16560615$$

Sehingga diperoleh $T_B(t) = 11.16560615$.

Dari hasil perhitungan di atas diperoleh titik ekuilibrium

$$E_2(B_B^*(t), N_B^*(t), T_B^*(t), H_B^*(t)) =$$

$$(39.86550931; 200.1352579; 11.16560615; 10405.86726)$$

(2) $B(t)$ aktif, dimana jumlah populasi sel B-CLL di atas normal sehingga membahayakan.

Dengan menggunakan data parameter dan nilai awal pasien C, penyelesaian persamaan 3.11 diperoleh:

$$B_C(t) = \{701.3618217, -22.29155739, -203.6807631, -25251.98865\}$$

dimana terdapat empat nilai $B(t)$. Diketahui bahwa saat $B_C(t) = 701.3618217$ maka $B(t)$ eksis, sedangkan saat

$B_C(t) = -22.29155739, -203.6807631, -25251.98865$ maka $B(t)$ tidak eksis. Dengan menggunakan Matlab, diketahui bahwa error perhitungan nilai $B_C(t)$ yaitu 4.7612×10^{-10} .

Selanjutnya nilai $B_C(t) = 701.3618217$ disubstitusikan ke persamaan (3.6) untuk mencari nilai $N_C(t)$,

$$N_C(t) = \frac{c}{f + iB_C(t)} = \frac{3.98}{0.0159 + 0.0001(701.3618217)} = 46.25960730$$

dan diperoleh $N_C(t) = 46.25960730$.

Nilai $B_C(t)$ disubstitusikan ke persamaan (3.7) untuk mencari nilai $H_C(t)$,

$$\begin{aligned} H_C(t) &= \frac{b}{\left(n - \left(\frac{pB_C(t)}{s + B_C(t)}\right)\right)} = \frac{10.4}{0.001 - \frac{0.00602(701.3618217)}{10000 + (701.3618217)}} \\ &= 1082.718411 \end{aligned}$$

dan didapat $H_C(t) = 1082.718411$.

Nilai B_C dan H_C kemudian disubstitusikan ke persamaan (3.8) untuk mencari nilai T_C ,

$$\begin{aligned} T_C(t) &= \frac{1}{j + mB_C(t)} \left(u + \frac{kpB_C(t)H_C(t)}{(s + B_C(t))} \right) \\ &= \frac{1}{0.0354 + 0.000874(701.3618217)} \left(5.48 \right. \\ &\quad \left. + \frac{(0.454)(6.02 \times 10^{-3})(701.3618217)(1082.718411)}{(10000 + 701.3618217)} \right) \\ &= 230.0462509 \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh $T_C(t) = 230.0462509$.

Dari hasil perhitungan di atas diperoleh titik ekuilibrium

$$E_3(B_C^*(t), N_C^*(t), T_C^*(t), H_C^*(t)) = (701.3618217; 46.25960730; 230.0462509; 1082.718411)$$

3.1.3 Matriks Jacobi

a) Linierisasi dan Nilai Eigen

Sistem persamaan diferensial dari empat variabel model B-CLL dengan respon sel imun merupakan sistem persamaan diferensial nonlinier sehingga diperlukan untuk melinierkan persamaan tersebut. Sehingga nanti akan dapat ditentukan kestabilannya di sekitar titik ekuilibrium. Menurut Boyce dan DiPrims (2000), linierisasi adalah proses pendekatan persamaan diferensial nonlinier dengan persamaan diferensial linier untuk membantu memahami persamaan diferensial nonlinier. Berdasarkan hal tersebut, akan dicari pendekatan sistem persamaan diferensial model B-CLL dengan respon sel imun dengan menggunakan deret Taylor.

Berikut penjelasan untuk mengetahui bentuk linierisasi pada model B-CLL dengan respon sel imun dengan menggunakan deret Taylor. $B(t)$ disimbolkan B , $N(t)$ disimbolkan N , $T(t)$ disimbolkan T , dan $H(t)$ disimbolkan H . Sehingga, dimisalkan sistem persamaan (3.1)-(3.4) sebagai berikut:

$$\frac{dB}{dt} = f_1(B, N, T)$$

$$\frac{dN}{dt} = f_2(B, N)$$

$$\frac{dT}{dt} = f_3(B, T, H)$$

$$\frac{dH}{dt} = f_4(B, H)$$

Kemudian akan dicari pendekatan sistem linier di sekitar titik ekuilibrium B^* , N^* , T^* , dan H^* dengan menggunakan deret Taylor dan dipotong sampai orde satu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} f_1(B, N, T) &= f_1(B^*, N^*, T^*) + \frac{\partial f_1}{\partial B}(B^*, N^*, T^*)(B - B^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_1}{\partial N}(B^*, N^*, T^*)(N - N^*) + \frac{\partial f_1}{\partial T}(B^*, N^*, T^*)(T - T^*) \\ f_2(B, N) &= f_2(B^*, N^*) + \frac{\partial f_2}{\partial B}(B^*, N^*)(B - B^*) + \frac{\partial f_2}{\partial N}(B^*, N^*)(N - N^*) \\ f_3(B, T, H) &= f_3(B^*, T^*, H^*) + \frac{\partial f_3}{\partial B}(B^*, T^*, H^*)(B - B^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial T}(B^*, T^*, H^*)(T - T^*) + \frac{\partial f_3}{\partial H}(B^*, T^*, H^*)(H - H^*) \\ f_4(B, H) &= f_4(B^*, H^*) + \frac{\partial f_4}{\partial B}(B^*, H^*)(B - B^*) + \frac{\partial f_4}{\partial H}(B^*, H^*)(H - H^*) \end{aligned}$$

Diperoleh matriks Jacobian sebagai berikut:

$$J(E^*) = \begin{bmatrix} w - gN - hT & -gB & -hB & 0 \\ -iN & -f - iB & 0 & 0 \\ -mT + \frac{2kpBH}{B^2 + s} - \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & -j - mB & \frac{kpB^2}{B^2 + s} \\ \frac{2pBH}{B^2 + s} - \frac{2pB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & 0 & -n + \frac{pB^2}{B^2 + s} \end{bmatrix}$$

Jika titik kesetimbangan $E_0^* = \{0,0,0,0\}$ disubstitusikan pada $J(E^*)$, maka diperoleh matriks Jacobian sebagai berikut:

$$J(E_0^*) = \begin{bmatrix} w - gN - hT & -gB & -hB & 0 \\ -iN & -f - iB & 0 & 0 \\ -mT + \frac{2kpBH}{B^2 + s} - \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & -j - mB & \frac{kpB^2}{B^2 + s} \\ \frac{2pBH}{B^2 + s} - \frac{2pB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & 0 & -n + \frac{pB^2}{B^2 + s} \end{bmatrix}$$

dengan

$$E_1^* = (B_A^*, N_A^*, T_A^*, H_A^*)$$

$$E_2^* = (B_B^*, N_B^*, T_B^*, H_B^*)$$

$$E_3^* = (B_C^*, N_C^*, T_C^*, H_C^*).$$

Persamaan karakteristik yang diperoleh dari $|J(E_n^* - \lambda I)| = 0$ yaitu

$$\begin{aligned}
 & |J(E_n^* - \lambda I)| \\
 &= \begin{vmatrix} (w - gN - hT) - \lambda & -gB & -hB & 0 \\ -iN & (-f - iB) - \lambda & 0 & 0 \\ -mT + \frac{2kpBH}{B^2 + s} - \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & (-j - mB) - \lambda & \frac{kpB^2}{B^2 + s} \\ \frac{2pBH}{B^2 + s} - \frac{2pB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & 0 & \left(-n + \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) - \lambda \end{vmatrix} \\
 &= -\lambda \begin{vmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{vmatrix} \begin{vmatrix} (w - gN - hT) - \lambda & -gB & -hB & 0 \\ -iN & (-f - iB) - \lambda & 0 & 0 \\ -mT + \frac{2kpBH}{B^2 + s} - \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & (-j - mB) - \lambda & \frac{kpB^2}{B^2 + s} \\ \frac{2pBH}{B^2 + s} - \frac{2pB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & 0 & \left(-n + \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) - \lambda \end{vmatrix} \\
 &= \begin{vmatrix} (w - gN - hT) - \lambda & -gB & -hB & 0 \\ -iN & (-f - iB) - \lambda & 0 & 0 \\ -mT + \frac{2kpBH}{B^2 + s} - \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & (-j - mB) - \lambda & \frac{kpB^2}{B^2 + s} \\ \frac{2pBH}{B^2 + s} - \frac{2pB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & 0 & \left(-n + \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) - \lambda \end{vmatrix} \\
 &= \begin{vmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{vmatrix}
 \end{aligned}$$

$$= \begin{vmatrix} (w - gN - hT) - \lambda & -gB & -hB & 0 \\ -iN & (-f - iB) - \lambda & 0 & 0 \\ -mT + \frac{2kpBH}{B^2 + s} - \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & (-j - mB) - \lambda & \frac{kpB^2}{B^2 + s} \\ \frac{2pBH}{B^2 + s} - \frac{2pB^3H}{(B^2 + s)^2} & 0 & 0 & \left(-n + \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) - \lambda \end{vmatrix}$$

$$= ((w - gN - hT) - \lambda)((-f - iB) - \lambda)((-j - mB) - \lambda) \left(\left(-n + \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) \right.$$

$$\left. - \lambda \right) - (-hB)((-f - iB) - \lambda)$$

$$\left(-mT + \frac{2kpBH}{B^2 + s} - \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \left(\left(-n + \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) - \lambda \right)$$

$$= (-(-w + gN + hT) - \lambda)(-(f + iB) - \lambda)(-(j + mB)$$

$$- \lambda) \left(-\left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) - \lambda \right) - (-hB)(-(f + iB) - \lambda)$$

$$\left(-\left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2}\right) \right) \left(-\left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) - \lambda \right)$$

$$= ((-w + gN + hT) + \lambda)((f + iB) + \lambda)((j + mB) + \lambda) \left(\left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) + \lambda \right)$$

$$- (hB)((f + iB) + \lambda) \left(\left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2}\right) \right) \left(\left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) + \lambda \right)$$

$$= ((-w + gN + hT) + \lambda)((f + iB) + \lambda)((j + mB) + \lambda) \left(\left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) + \lambda \right)$$

$$- (hB)((f + iB) + \lambda) \left(\left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2}\right) \right) \left(\left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s}\right) + \lambda \right)$$

$$\begin{aligned}
&= (\lambda^2 + \lambda(-w + gN + hT) + \lambda(f + iB) + (f + iB)(-w + gN + hT)) \\
&\quad \left(\lambda^2 + \lambda(j + mB) + \lambda \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) + (j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right) \\
&\quad - \left(\lambda^2 + \lambda \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) + \lambda(f + iB) + (f + iB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right) \\
&\quad \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \\
&= (\lambda^2 + \lambda(-w + gN + hT + f + iB) + (f + iB)(-w + gN + hT)) \\
&\quad \left(\lambda^2 + \lambda \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) + (j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right) \\
&\quad - \left(\lambda^2 + \lambda \left(f + iB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) + (f + iB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right) \\
&\quad \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left(\lambda^4 + \lambda^3 \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) + \lambda^2(j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
&\quad + \lambda^3(-w + gN + hT + f + iB) \\
&\quad + \lambda^2(-w + gN + hT + f + iB) \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \\
&\quad + \lambda(j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) + \lambda^2(f + iB)(-w + gN + hT) \\
&\quad + \lambda(f + iB)(-w + gN + hT) \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \\
&\quad \left. + (f + iB)(-w + gN + hT)(j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right) \\
&\quad - \left(\lambda^2 \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right. \\
&\quad + \lambda \left(f + iB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \\
&\quad \left. + (f + iB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left(\lambda^4 + \lambda^3 \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} - w + gN + hT + f + iB \right) \right. \\
&\quad + \lambda^2 \left((j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
&\quad + (-w + gN + hT + f + iB) \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \\
&\quad \left. \left. + (f + iB)(-w + gN + hT) \right) \right) \\
&\quad + \lambda \left((j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
&\quad + (f + iB)(-w + gN + hT) \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right) \\
&\quad + (f + iB)(-w + gN + hT)(j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \\
&\quad - \left(\lambda^2 \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right. \\
&\quad + \lambda \left(f + iB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \\
&\quad \left. \left. + (f + iB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right) \right)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= \left(\lambda^4 + \lambda^3 \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} - w + gN + hT + f + iB \right) \right. \\
&\quad + \lambda^2 \left((j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
&\quad + (-w + gN + hT + f + iB) \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \\
&\quad \left. \left. + (f + iB)(-w + gN + hT) - \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right) \right) \\
&\quad + \lambda \left((j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
&\quad + (f + iB)(-w + gN + hT) \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \\
&\quad \left. - \left(f + iB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right) \\
&\quad + (f + iB)(-w + gN + hT)(j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \\
&\quad \left. - (f + iB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right)
\end{aligned}$$

Diketahui bahwa

$$\begin{aligned}
 p_4 &= (f + iB)(-w + gN + hT)(j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \\
 &\quad - (f + iB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \\
 p_3 &= \left((j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
 &\quad \left. + (f + iB)(-w + gN + hT) \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
 &\quad \left. - \left(f + iB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right) \\
 p_2 &= \left((j + mB) \left(n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
 &\quad \left. + (-w + gN + hT + f + iB) \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} \right) \right. \\
 &\quad \left. + (f + iB)(-w + gN + hT) \right. \\
 &\quad \left. - \left(hB \left(mT - \frac{2kpBH}{B^2 + s} + \frac{2kpB^3H}{(B^2 + s)^2} \right) \right) \right) \\
 p_1 &= \left(j + mB + n - \frac{pB^2}{B^2 + s} - w + gN + hT + f + iB \right)
 \end{aligned}$$

Dengan persamaan karakteristiknya yaitu:

$$\lambda^4 + p_1\lambda^3 + p_2\lambda^2 + p_3\lambda + p_4 = 0$$

Dimana p_n adalah koefisien yang merupakan bilangan riil dan $n = 1,2,3$. Diperoleh n matriks Hurwitz (H_k)

$$H_1 = [p_1] \quad H_2 = \begin{bmatrix} p_1 & 1 \\ 0 & p_2 \end{bmatrix}$$

$$H_3 = \begin{bmatrix} p_1 & 1 & 0 \\ p_3 & p_2 & p \\ 0 & 0 & p_3 \end{bmatrix} \quad H_4 = \begin{bmatrix} p_1 & 1 & 0 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 & 1 \\ 0 & p_4 & p_3 & p_2 \\ 0 & 0 & 0 & p_4 \end{bmatrix}$$

1. $\det(H_1) > 0$

$$\det(H_1) = |p_1| > 0, \text{ diperoleh } p_1 > 0.$$

2. $\det(H_2) > 0$

$$\det(H_2) = \begin{vmatrix} p_1 & 1 \\ 0 & p_2 \end{vmatrix} > 0, \text{ diperoleh } p_1 \cdot p_2 > 0 \text{ yang mengakibatkan } p_1 > 0$$

dan $p_2 > 0$.

3. $\det(H_3) > 0$

$$\det(H_3) = \begin{vmatrix} p_1 & 1 & 0 \\ p_3 & p_2 & p \\ 0 & 0 & p_3 \end{vmatrix} > 0, \text{ diperoleh } p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 - p^2 > 0, \text{ yang}$$

mengakibatkan kondisi $p_3 > 0$ dan $p_1 \cdot p_2 - p < 0$.

4. dan $\det(H_4) > 0$

$$\det(H_4) = \begin{vmatrix} p_1 & 1 & 0 & 0 \\ p_3 & p_2 & p_1 & 1 \\ 0 & p_4 & p_3 & p_2 \\ 0 & 0 & 0 & p_4 \end{vmatrix}, \text{ diperoleh } p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 \cdot p_4 - p_3^2 \cdot p_4 - p_1^2 \cdot$$

$p_4^2 > 0$, yang mengakibatkan kondisi $p_4 > 0$ dan $p_3(p_1 \cdot p_2 - p) - p_1^2 \cdot p_4 > 0$.

Dengan bantuan Maple, diperoleh perhitungan syarat dari kriteria *Routh-Hurwitz* model B-CLL dengan respon sel imun dengan mensubstitusi nilai parameter pada tiap pasien yaitu:

1) pada pasien A

$$p_1 = 2.192940823; \quad p_2 = 2.214290233; \quad p_3 = 0.02591845822; \quad \text{dan} \quad p_4 = 6.636538168 \cdot 10^{-5}$$

$$p_1 \cdot p_2 = 4.855807446; \quad p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 - p_3^2 = 0.1251832759; \quad p_1 \cdot p_2 - p_3 = 4.829888988$$

$$p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 \cdot p_4 - p_3^2 \cdot p_4 - p_1^2 \cdot p_4^2 = 0.8286655347 \cdot 10^{-5}$$

$$p_3(p_1 \cdot p_2 - p_3) - p_1^2 \cdot p_4 = 0.1248641255$$

2) pada pasien B

$$p_1 = 0.7579995491; \quad p_2 = 0.7610395768; \quad p_3 = 2.933480695 \cdot 10^{-3}; \quad \text{dan} \quad p_4 = 2.3107155 \cdot 10^{-6}$$

$$p_1 \cdot p_2 = 0.5768676561; \quad p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 - p_3^2 = 1.683624824 \cdot 10^{-3}; \quad p_1 \cdot p_2 - p_3 = 0.5739341754$$

$$p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 \cdot p_4 - p_3^2 \cdot p_4 - p_1^2 \cdot p_4^2 = 0.3887310160 \cdot 10^{-8}$$

$$p_3(p_1 \cdot p_2 - p_3) - p_1^2 \cdot p_4 = 0.001682297172$$

3) pada pasien C

$$p_1 = 0.9149870082; \quad p_2 = 0.8410459409; \quad p_3 = 0.02132508987; \quad \text{dan} \quad p_4 = 1.182609283 \cdot 10^{-5}$$

$$p_1 \cdot p_2 = 0.7695461092; \quad p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 - p_3^2 = 0.1885786357 \cdot 10^{-6}; \quad p_1 \cdot p_2 - p_3 = 0.7482210193$$

$$p_1 \cdot p_2 \cdot p_3 \cdot p_4 - p_3^2 \cdot p_4 - p_1^2 \cdot p_4^2 = 0.1885786357 \cdot 10^{-6}$$

$$p_3(p_1 \cdot p_2 - p_3) - p_1^2 \cdot p_4 = 0.01594597966$$

- Linierisasi dan nilai Eigen pada tiap parameter

Dilakukan substitusi dengan memasukkan nilai parameter dan titik ekuilibriumnya sesuai dengan data yang telah diberikan.

Pada $B(t)$ pasif dimana $B(t) < 100 \frac{sel}{\mu L}$, titik ekuilibrium pada pasien A yakni: $B_A^* = 113.71671 \frac{sel}{\mu L}$, $N_A^* = 145.93898 \frac{sel}{\mu L}$, $T_A^* = 0.82842 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H_A^* = 1041.66314 \frac{sel}{\mu L}$. Sehingga diperoleh hasil substitusi parameter pasien A dan titik ekuilibriumnya pada deret Taylor sebagai berikut:

$$\frac{dB}{dt} = 29.58279 - 0.12720B - 0.10018N - 0.07482T \quad (3.11a)$$

$$\frac{dN}{dt} = 5.63956 - 0.01459B - 0.02727N \quad (3.11b)$$

$$\frac{dT}{dt} = 3.31070 - 0.01442B - 2.02544T + 0.76158 \cdot 10^{-5}H \quad (3.11c)$$

$$\frac{dH}{dt} = 10.38355 + 0.00014B - 0.00998H \quad (3.11d)$$

Apabila ditulis dalam bentuk matriks, persamaannya akan menjadi sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{B} \\ \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{H} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.12720 & -0.10018 & -0.07482 & 0 \\ -0.01459 & -0.02727 & 0 & 0 \\ -0.01442 & 0 & -2.02544 & 0.76158 \cdot 10^{-5} \\ 0.00014 & 0 & 0 & -0.00998 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} B \\ N \\ T \\ H \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 29.58279 \\ 5.63956 \\ 3.31070 \\ 10.38355 \end{bmatrix}$$

$$\dot{\mathbf{x}} = J[\mathbf{x}] + \mathbf{b}$$

dengan b adalah konstanta dan J adalah matriks Jacobian.

Kemudian dicari nilai Eigen dari sistem persamaan dengan menyelesaikan

$\det(\lambda I - J) = 0$, maka perhitungan nilai Eigennya adalah sebagai berikut:

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -0.12720 & -0.10018 & -0.07482 & 0 \\ -0.01459 & -0.02727 & 0 & 0 \\ -0.01442 & 0 & -2.02544 & 0.76158 \cdot 10^{-5} \\ 0.00014 & 0 & 0 & -0.00998 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -0.12720 & -0.10018 & -0.07482 & 0 \\ -0.01459 & -0.02727 & 0 & 0 \\ -0.01442 & 0 & -2.02544 & 0.76158 \cdot 10^{-5} \\ 0.00014 & 0 & 0 & -0.00998 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 0.12720 & 0.10018 & 0.07482 & 0 \\ 0.01459 & \lambda + 0.02727 & 0 & 0 \\ 0.01442 & 0 & \lambda + 2.02544 & -0.76158 \cdot 10^{-5} \\ -0.00014 & 0 & 0 & \lambda + 0.00998 \end{bmatrix} = 0$$

dengan bantuan maple, diperoleh nilai Eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -0.00998, \lambda_2 = -0.01426, \lambda_3 = -0.13963, \lambda_4 = -2.02600$$

Model B-CLL stabil pada B^*, N^*, T^*, H^* karena setiap nilai Eigen adalah negatif ($\forall \lambda_i < 0, i = 1, 2, \dots, n$).

$B(t)$ pasif dimana $B(t) < 100 \frac{sel}{\mu L}$, titik ekuilibrium pada pasien B yakni:

$$B_B^* = 39.86550 \frac{sel}{\mu L}, \quad N_B^* = 200.13525 \frac{sel}{\mu L}, \quad T_B^* = 11.16560 \frac{sel}{\mu L}, \quad \text{dan} \quad H_B^* = 10405.86726 \frac{sel}{\mu L}.$$

Sehingga diperoleh hasil substitusi parameter pasien B dan titik ekuilibriumnya pada deret Taylor sebagai berikut:

$$\frac{dB}{dt} = 19.54744 - 0.24243B - 0.04743N - 0.02176T \quad (3.12a)$$

$$\frac{dN}{dt} = 4.77784 - 0.02001B - 0.01988N \quad (3.12b)$$

$$\frac{dT}{dt} = 9.92830 - 0.11158B - 0.49105T + 0.28135 \cdot 10^{-6}H \quad (3.12c)$$

$$\frac{dH}{dt} = 10.39415 + 0.00014B - 0.00099H \quad (3.12d)$$

Apabila ditulis dalam bentuk matriks, persamaan liniernya akan menjadi sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{B} \\ \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{H} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.24243 & -0.04743 & -0.02176 & 0 \\ -0.02001 & -0.01988 & 0 & 0 \\ -0.11158 & 0 & -0.49105 & 0.28135 \cdot 10^{-6} \\ 0.00014 & 0 & 0 & -0.00099 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} B \\ N \\ T \\ H \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 19.54744 \\ 4.77784 \\ 9.92830 \\ 10.39415 \end{bmatrix}$$

$$\dot{x} = J[x] + b$$

dengan b adalah konstanta dan J adalah matriks Jacobian.

Kemudian dicari nilai Eigen dari sistem persamaan dengan menyelesaikan

$\det(\lambda I - J) = 0$, maka perhitungan nilai Eigennya adalah sebagai berikut:

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -0.24243 & -0.04743 & -0.02176 & 0 \\ -0.02001 & -0.01988 & 0 & 0 \\ -0.11158 & 0 & -0.49105 & 0.28135 \cdot 10^{-6} \\ 0.00014 & 0 & 0 & -0.00099 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -0.24243 & -0.04743 & -0.02176 & 0 \\ -0.02001 & -0.01988 & 0 & 0 \\ -0.11158 & 0 & -0.49105 & 0.28135 \cdot 10^{-6} \\ 0.00014 & 0 & 0 & -0.00099 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 0.24243 & 0.04743 & 0.02176 & 0 \\ 0.02001 & \lambda + 0.01988 & 0 & 0 \\ 0.11158 & 0 & \lambda + 0.49105 & -0.28135 \cdot 10^{-6} \\ -0.00014 & 0 & 0 & \lambda + 0.00099 \end{bmatrix} = 0$$

dengan bantuan maple, diperoleh nilai Eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -0.00099, \lambda_2 = -0.01559, \lambda_3 = -0.23723, \lambda_4 = -0.50052$$

Model B-CLL stabil pada B^*, N^*, T^*, H^* karena setiap nilai Eigen adalah negatif ($\forall \lambda_i < 0, i = 1, 2, \dots, n$).

Pada $B(t)$ aktif dimana $B(t) > 100 \frac{sel}{\mu L}$, titik ekuilibrium pada pasien C yakni: $B_C^* = 701.36182 \frac{sel}{\mu L}$, $N_C^* = 41.25960 \frac{sel}{\mu L}$, $T_C^* = 230.04625 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H_C^* = 1082.71841 \frac{sel}{\mu L}$. Sehingga diperoleh hasil substitusi parameter pasien C dan titik ekuilibriumnya pada deret Taylor sebagai berikut:

$$\frac{dB}{dt} = 260.40252 - 0.12234B - 0.16131N - 0.46921T \quad (3.13a)$$

$$\frac{dN}{dt} = 7.22447 - 0.00462B - 0.08603N \quad (3.13b)$$

$$\frac{dT}{dt} = 282.83487 - 0.20080B - 0.61811T + 0.17912 \cdot 10^{-4}H \quad (3.13c)$$

$$\frac{dH}{dt} = 10.00081 + 0.00056B - 0.00960H \quad (3.13d)$$

Apabila ditulis dalam bentuk matriks, persamaan liniernya akan menjadi sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{B} \\ \dot{N} \\ \dot{T} \\ \dot{H} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -0.12234 & -0.16131 & -0.46921 & 0 \\ -0.00462 & -0.08603 & 0 & 0 \\ -0.20080 & 0 & -0.61811 & 0.17912 \cdot 10^{-4} \\ 0.00056 & 0 & 0 & -0.00960 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} B \\ N \\ T \\ H \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 260.40250 \\ 7.2247 \\ 282.83487 \\ 10.00081 \end{bmatrix}$$

$$\dot{x} = J[x] + b$$

dengan b adalah konstanta dan J adalah matriks Jacobian.

Kemudian dicari nilai Eigen dari sistem persamaan dengan menyelesaikan $\det(\lambda I - J) = 0$, maka perhitungan nilai Eigennya adalah sebagai berikut:

$$\det \lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} -0.12234 & -0.16131 & -0.46921 & 0 \\ -0.00462 & -0.08603 & 0 & 0 \\ -0.20080 & 0 & -0.61811 & 0.17912 \cdot 10^{-4} \\ 0.00056 & 0 & 0 & -0.00960 \end{pmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} -0.12234 & -0.16131 & -0.46921 & 0 \\ -0.00462 & -0.08603 & 0 & 0 \\ -0.20080 & 0 & -0.61811 & 0.17912 \cdot 10^{-4} \\ 0.00056 & 0 & 0 & -0.00960 \end{pmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda + 0.12234 & 0.16131 & 0.46921 & 0 \\ 0.00462 & \lambda + 0.08603 & 0 & 0 \\ 0.20080 & 0 & \lambda + 0.61811 & -0.17912 \cdot 10^{-4} \\ -0.00056 & 0 & 0 & \lambda + 0.00960 \end{pmatrix} = 0$$

dengan bantuan maple, diperoleh nilai Eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = 0.02957, \lambda_2 = -0.00959, \lambda_3 = -0.09108, \lambda_4 = -0.76497$$

Model B-CLL tidak stabil pada B^*, N^*, T^*, H^* . Hal ini karena terdapat nilai

Eigen positif, dimana $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$.

b) Vector Eigen

Pada pasien A, saat $\lambda_1 = -0.00998$ diperoleh vector Eigen $v_1 = \begin{bmatrix} -8.80452 \cdot 10^{-5} \\ 7.43260 \cdot 10^{-5} \\ 3.84179 \cdot 10^{-5} \\ 10.00007 \end{bmatrix}$

. Sedangkan pada saat $\lambda_2 = -0.01426$ diperoleh vector Eigen $v_2 = \begin{bmatrix} 0.57790 \\ -0.64840 \\ -0.00414 \\ -0.01952 \end{bmatrix}$.

Kemudian saat $\lambda_3 = -0.13963$, nilai vector Eigen $v_3 = \begin{bmatrix} -0.98277 \\ -0.12763 \\ 0.00752 \\ 0.00110 \end{bmatrix}$. Dan saat

$\lambda_4 = -2.02600$ diperoleh vector Eigen $v_4 = \begin{bmatrix} -0.05543 \\ -0.00040 \\ -1.40608 \\ 0.39763 \cdot 10^{-5} \end{bmatrix}$.

Pada pasien B, saat $\lambda_1 = -0.00099$ diperoleh vector Eigen

$v_1 = \begin{bmatrix} -0.67111 \cdot 10^{-6} \\ 0.71113 \cdot 10^{-6} \\ 0.58941 \cdot 10^{-5} \\ 10.000004 \end{bmatrix}$. Sedangkan pada saat $\lambda_2 = -0.01559$ diperoleh vector

Eigen $v_2 = \begin{bmatrix} 0.21420 \\ -1.00115 \\ -0.05027 \\ -0.00215 \end{bmatrix}$. Kemudian saat $\lambda_3 = -0.23723$, nilai vector Eigen

$v_3 = \begin{bmatrix} -0.96228 \\ -0.08860 \\ 0.42303 \\ 0.00060 \end{bmatrix}$. Dan saat $\lambda_4 = -0.50052$ diperoleh vector Eigen

$v_4 = \begin{bmatrix} 0.08340 \\ 0.00347 \\ 0.98146 \\ -2.44767 \cdot 10^{-5} \end{bmatrix}$.

Pada pasien C, saat $\lambda_1 = 0.02957$ diperoleh vector Eigen $v_1 = \begin{bmatrix} -0.97275 \\ 0.03892 \\ 0.30157 \\ -0.01413 \end{bmatrix}$

. Sedangkan pada saat $\lambda_2 = -0.00959$ diperoleh vector Eigen $v_2 = \begin{bmatrix} 0.00266 \\ -0.000161 \\ -0.000585 \\ 1.000186 \end{bmatrix}$.

Kemudian saat $\lambda_3 = -0.09108$, nilai vector Eigen $v_3 = \begin{bmatrix} 0.10967 \\ 0.10030 \\ -0.04178 \\ -0.00077 \end{bmatrix}$. Dan saat

$\lambda_4 = -0.76497$ diperoleh vector Eigen $v_4 = \begin{bmatrix} 0.58417 \\ 0.00398 \\ 0.79871 \\ -0.00044 \end{bmatrix}$.

3.2 Simulasi dan Analisa Perilaku Model

Dengan menggunakan bantuan program MATLAB, di bawah ini dipaparkan grafik solusi dari sistem persamaan diferensial biasa nonlinier orde satu pada persamaan (3.1) sampai dengan (3.4). Grafik solusi ini disesuaikan dengan menggunakan data yang disajikan oleh Nanda dkk (2013) yaitu:

(1) $B(t)$ pasif.

- i) Pada pasien A, memiliki nilai awal $B(0) = 34 \frac{sel}{\mu L}$, $N(0) = 504 \frac{sel}{\mu L}$, $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$, $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, dengan nilai untuk setiap parameter seperti yang telah disajikan pada tabel (3.2).

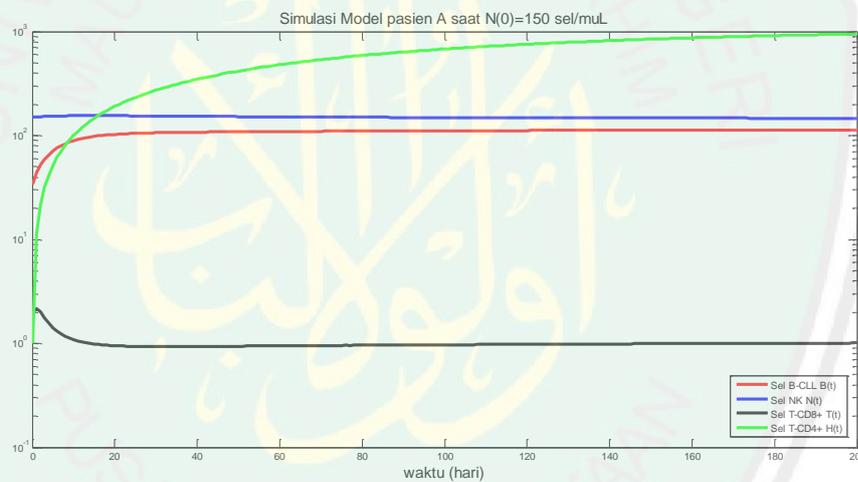


Gambar tersebut di atas menggambarkan kecepatan perubahan populasi yang dialami oleh setiap variabel yang mewakili tiap populasi sel. Populasi sel B-CLL meningkat secara perlahan secara konstan dalam waktu 250 hari dengan kondisi awal $B(0) = 34 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter $a = 14.9$, $r = 1.91 \cdot 10^{-3}$, $e = 7980$, $g = 8.81 \cdot 10^{-4}$, $h = 6.58 \cdot 10^{-4}$, dengan nilai $B(250) = 1.0724 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Populasi sel NK berlawanan dengan populasi sel B-CLL, yakni berkurang secara konstan dalam jumlah tertentu dalam waktu yang sama dengan nilai awal $N(0) = 504 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter $c = 3.98$, $f = 0.0159$, $i = 10^{-4}$. Selain itu, populasi sel T-CD8⁺ awalnya mengalami sedikit peningkatan sebelum kemudian berkurang secara terus menerus mendekati nilai 1. Nilai awal yang digunakan yaitu $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter $u = 1.67$, $j = 0.0354$, $m = 0.0175$, $k = 0.477$, $p = 1.42 \cdot 10^{-3}$, $s =$

10^4 . Populasi sel T-CD4⁺, yang berfungsi sebagai sel penolong sel T-CD8⁺ untuk menjadi matang dan mampu melakukan sitotilik meningkat secara drastis pada 15 hari pertama dan kemudian meningkat secara konstan dengan suatu nilai tertentu pada hari-hari selanjutnya. Kondisi awalnya yaitu $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameternya $b = 10.4, n = 0.01, p = 1.42 \cdot 10^{-3}, s = 10^4$.

- Berikut simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan perubahan populasi sel NK.

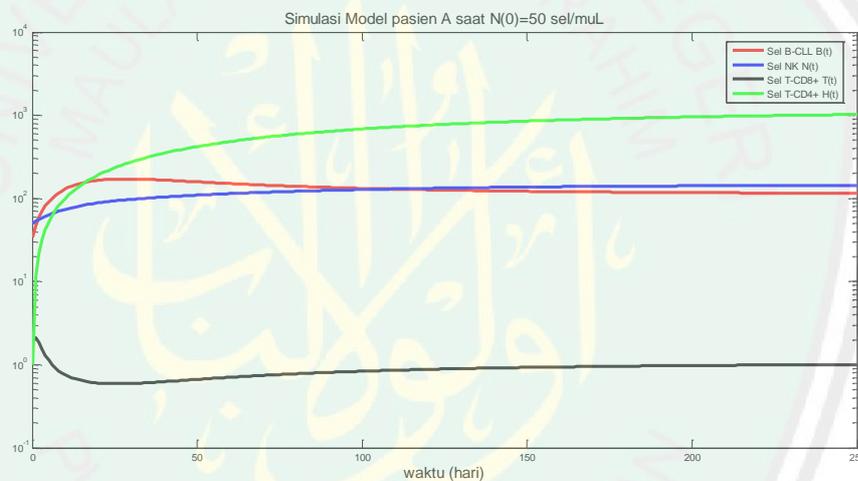
1) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun saat $N(0)$ mendekati titik ekuilibrium, $N(0) = 150 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 200 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 34 \frac{sel}{\mu L}$ terdapat sedikit kenaikan pada 20 hari pertama kemudian berangsur konstan pada hari selanjutnya sampai $t = \pm 90$ hari grafik populasi sel B-CLL stabil konstan menuju ke titik ekuilibrium, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan, kemudian diperoleh $B(250) = 1.1327 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 150 \frac{sel}{\mu L}$, mendekati titik ekuilibrium model, menunjukkan grafik populasi sel NK yang

konstan sebelum kemudian stabil menuju titik ekuilibrium pada $t = \pm 90$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ yang menurun drastis menuju nol pada $t = \pm 10$ hari hingga kemudian berangsur menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 170$ hari. Kemudian nilai awal $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ naik drastis pada 10 hari pertama sebelum kemudian berangsur naik dan mendekati titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 225$ hari.

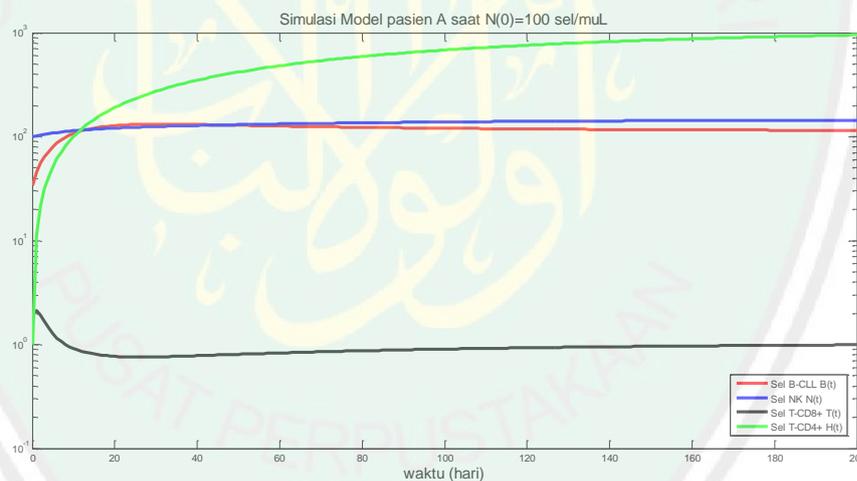
2) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan asumsi $N(0)$ di bawah titik ekuilibrium, $N(0) = 50 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 250 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 34 \frac{sel}{\mu L}$ terdapat kenaikan populasi B-CLL yang cukup signifikan pada 15 hari pertama kemudian menurun pada hari selanjutnya hingga $t = \pm 100$ hari. Kemudian terlihat bahwa grafik populasi sel B-CLL berangsur konstan sampai kemudian stabil menuju ke titik ekuilibrium pada hari ke 240, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan, sehingga diperoleh $B(250) = 1.153 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) =$

$50 \frac{sel}{\mu L}$, berada jauh di bawah titik ekuilibrium populasi sel NK, menunjukkan grafik populasi yang berangsur naik hingga kemudian stabil menuju titik ekuilibrium pada $t = \pm 230$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ yang menurun menuju nol pada $t = \pm 10$ hari selanjutnya berangsur naik hingga kemudian menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 230$ hari. Kemudian nilai awal $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ naik drastis pada 10 hari pertama sebelum kemudian berangsur naik dan mendekati titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 255$ hari.

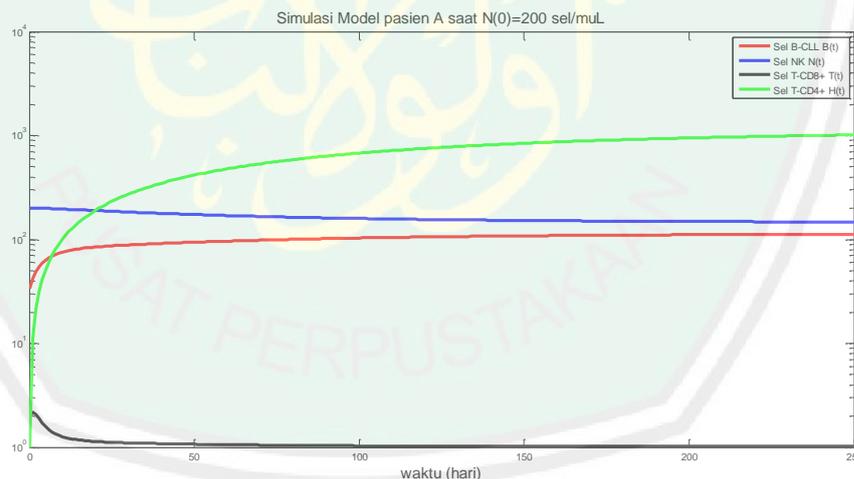
- 3) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan asumsi $N(0)$ di bawah titik ekuilibrium, $N(0) = 100 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 200 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 34 \frac{sel}{\mu L}$ terdapat kenaikan populasi B-CLL yang cukup signifikan pada 10 hari pertama kemudian berangsur konstan pada hari selanjutnya. Hingga kemudian terlihat bahwa grafik populasi sel B-CLL stabil menuju ke titik ekuilibrium pada hari ke 180, yang artinya populasi

sel B-CLL tidak mengalami perubahan dan diperoleh $B(250) = 1.142 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 100 \frac{sel}{\mu L}$, berada di bawah titik ekuilibrium populasi sel NK, menunjukkan grafik populasi yang berangsur naik hingga kemudian stabil menuju titik ekuilibrium pada $t = \pm 170$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ yang menurun menuju nol pada $t = \pm 10$ hari selanjutnya berangsur naik hingga kemudian menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 220$ hari. Kemudian nilai awal $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ naik drastis pada 10 hari pertama sebelum kemudian berangsur naik dan mendekati titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 435$ hari.

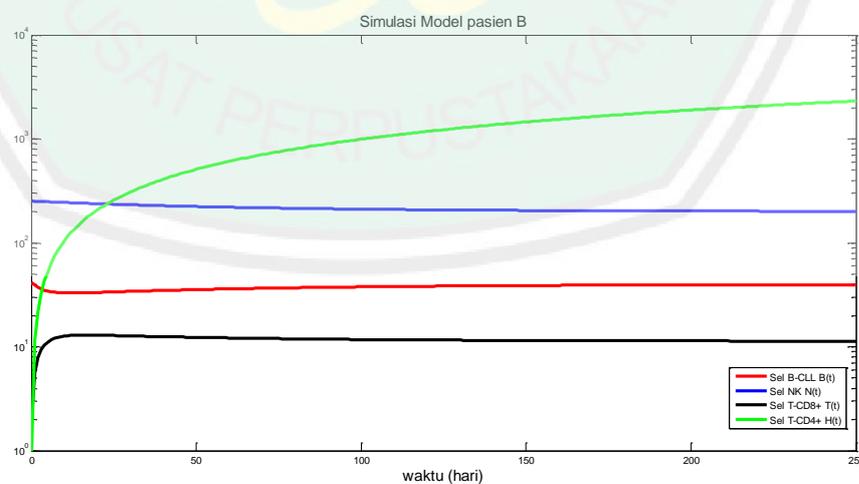
- 4) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan asumsi $N(0)$ di atas titik ekuilibrium, $N(0) = 200 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 250 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 34 \frac{sel}{\mu L}$ terdapat kenaikan populasi B-CLL yang cukup signifikan pada lima hari pertama kemudian berangsur naik secara konstan pada hari selanjutnya. Hingga kemudian terlihat bahwa grafik

populasi sel B-CLL stabil menuju ke titik ekuilibrium pada hari ke 190, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan, sehingga diperoleh nilai $B(250) = 1.2322 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 200 \frac{sel}{\mu L}$, berada di atas titik ekuilibrium populasi sel NK, menunjukkan grafik populasi yang berangsur turun hingga kemudian stabil menuju titik ekuilibrium pada $t = \pm 185$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ yang menurun menuju nol pada lima hari pertama sebelum kemudian berangsur turun hingga selanjutnya grafik populasi sel stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 80$ hari. Kemudian nilai awal $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ naik drastis pada 10 hari pertama sebelum kemudian berangsur naik dan stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 490$ hari.

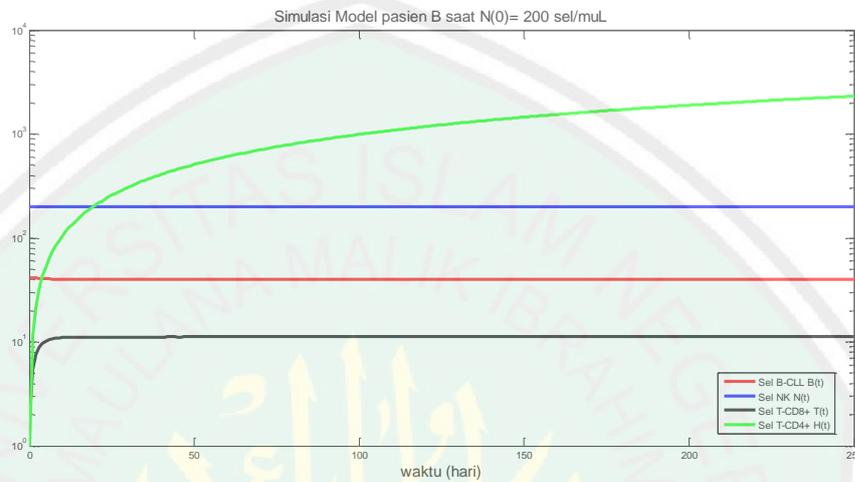
ii) Pada pasien B, nilai awal yang digunakan yaitu $B(0) = 41.6 \frac{sel}{\mu L}$, $N(0) = 253 \frac{sel}{\mu L}$, $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter seperti yang telah disajikan dalam tabel (3.2).



Gambar tersebut di atas menggambarkan kecepatan perubahan populasi yang dialami oleh setiap variabel yang mewakili tiap populasi sel. Populasi sel B-CLL pada awalnya mengalami sedikit penurunan dan kemudian berangsur-angsur menjadi konstan dengan kondisi awal $B(0) = 41.6 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter $a = 9.81$, $r = 1.82 \cdot 10^{-3}$, $e = 2.81 \cdot 10^{-3}$, $g = 1.19 \cdot 10^{-3}$, $h = 5.46 \cdot 10^{-4}$, sehingga diketahui bahwa $B(250) = 39.638 \frac{sel}{\mu L}$. Populasi sel NK berkurang secara perlahan hampir mendekati konstan (tidak ada perubahan) dalam jumlah tertentu dalam waktu yang sama dengan nilai awal $N(0) = 253 \frac{sel}{\mu L}$ dengan parameter $c = 3.98$, $f = 0.0159$, $i = 10^{-4}$. Selain itu, populasi sel T-CD8⁺ awalnya mengalami peningkatan pada 5 hari pertama sebelum kemudian konstan pada nilai tertentu dihari selanjutnya. Nilai awal yang digunakan yaitu $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter $u = 5.48$, $j = 0.0924$, $m = 0.01$, $k = 0.499$, $p = 4.21 \cdot 10^{-3}$, $s = 10^4$. Populasi sel T-CD4⁺, yang berfungsi sebagai sel penolong sel T-CD8⁺ untuk menjadi matang dan mampu melakukan sitotilik meningkat secara drastic pada 15 hari pertama dan kemudian meningkat secara konstan dengan suatu nilai tertentu pada hari-hari selanjutnya. Kondisi awalnya yaitu $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameternya $b = 10.4$, $n = 0.001$, $p = 4.21 \cdot 10^{-3}$, $s = 10^4$.

- Berikut simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan perubahan populasi sel NK.

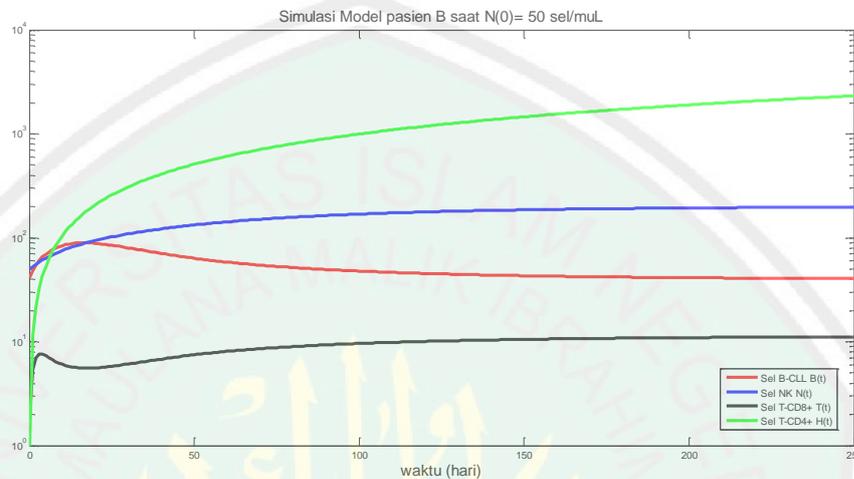
1) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun saat $N(0)$ mendekati titik ekuilibrium, $N(0) = 200 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 250 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 41.6 \frac{sel}{\mu L}$, dimana nilai awal $B(0)$ mendekati titik ekuilibrium, terlihat bahwa populasi B-CLL sedikit menurun pada hari pertama sebelum kemudian stabil secara konstan menuju titik ekuilibrium pada grafik populasi sel sehingga diketahui $B(250) = 39.8532 \frac{sel}{\mu L}$, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan. Nilai awal $N(0) = 200 \frac{sel}{\mu L}$, mendekati titik ekuilibrium menunjukkan grafik populasi yang berangsur stabil menuju titik ekuilibrium. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ naik secara signifikan pada lima hari pertama sebelum kemudian berangsur stabil menuju titik ekuilibrium pada hari-hari sebelumnya. Kemudian nilai awal $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ naik

drastis pada 20 hari pertama sebelum kemudian berangsur naik secara konstan menuju titik ekuilibrium pada hari-hari selanjutnya.

- 2) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan $N(0)$ di bawah titik ekuilibrium, $N(0) = 50 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 250 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 41.6 \frac{sel}{\mu L}$, dimana nilai awal $B(0)$ mendekati titik ekuilibrium, terlihat bahwa populasi B-CLL mengalami kenaikan pada 10 hari pertama, sebelum kemudian menurun secara signifikan pada hari selanjutnya. Kemudian berangsur turun secara konstan pada $t = \pm 70$ hari dan menjadi stabil menuju titik ekuilibrium pada grafik populasi sel saat $t = \pm 190$ hari, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan, sehingga diperoleh nilai $B(250) = 40.4902 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 50 \frac{sel}{\mu L}$, berada jauh di bawah titik ekuilibrium menunjukkan grafik populasi sel yang berangsur naik sebelum kemudian stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 195$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ naik secara signifikan pada tiga hari pertama sebelum kemudian turun dan berangsur

naik pada saat $t = \pm 20$ hari. Selanjutnya terlihat bahwa grafik populasi sel T-CD8⁺ berangsur naik secara konstan pada saat $t = \pm 50$ hari. Kemudian pada hari ke-210 grafik populasi sel stabil menuju titik ekuilibrium. Untuk nilai awal $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ naik drastis pada 20 hari pertama sebelum kemudian berangsur naik secara konstan menuju titik ekuilibrium pada hari-hari selanjutnya.

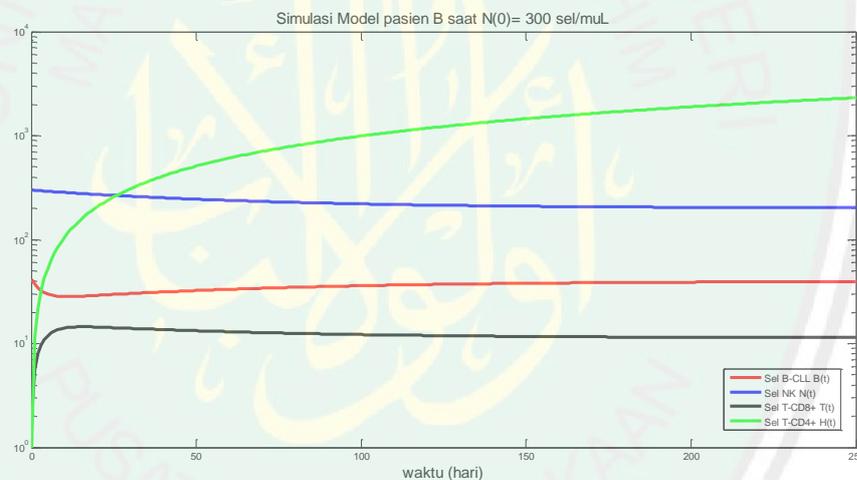
3) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan $N(0)$ di bawah titik ekuilibrium, $N(0) = 100 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 250 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 41.6 \frac{sel}{\mu L}$, dimana nilai awal $B(0)$ mendekati titik ekuilibrium, terlihat bahwa populasi B-CLL mengalami kenaikan pada 10 hari pertama. Kemudian berangsur turun secara konstan dan menjadi stabil menuju titik ekuilibrium pada grafik populasi sel saat $t = \pm 170$ hari, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan. Kemudian diperoleh bahwa nilai $B(250) = 40.2723 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 100 \frac{sel}{\mu L}$, berada di bawah titik ekuilibrium menunjukkan grafik populasi sel yang berangsur naik sebelum kemudian stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 170$ hari. Selanjutnya

nilai awal $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ naik secara signifikan pada tiga hari pertama sebelum kemudian turun dan berangsur naik pada saat $t = \pm 20$ hari. Terlihat bahwa grafik populasi sel T-CD8⁺ berangsur naik secara konstan. Kemudian pada saat $t = \pm 185$ hari grafik populasi sel stabil menuju titik ekuilibrium. Untuk nilai awal $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ naik drastis pada 20 hari pertama sebelum kemudian berangsur naik secara konstan menuju titik ekuilibrium pada hari-hari selanjutnya.

4) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun saat $N(0)$ di atas titik ekuilibrium, $N(0) = 300 \frac{sel}{\mu L}$.

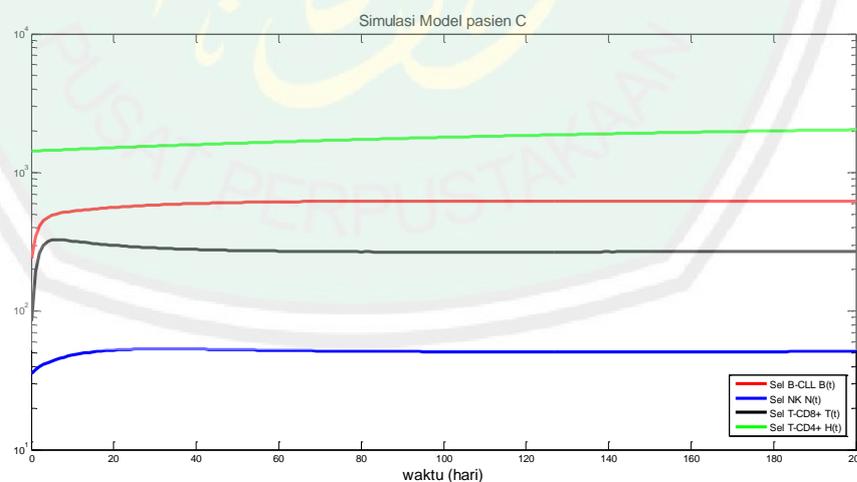


Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 200 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 41.6 \frac{sel}{\mu L}$, dimana nilai awal $B(0)$ mendekati titik ekuilibrium, terlihat bahwa populasi B-CLL mengalami penurunan pada 10 hari pertama. Kemudian berangsur naik secara konstan dan menjadi stabil menuju titik ekuilibrium pada grafik populasi sel saat $t = \pm 150$ hari, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan, dan diperoleh bahwa

nilai $B(250) = 39.4498 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 300 \frac{sel}{\mu L}$, berada di atas titik ekuilibrium menunjukkan grafik populasi sel yang berangsur turun sebelum kemudian stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 140$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 2 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ yang naik secara signifikan pada 10 hari pertama sebelum kemudian berangsur turun secara konstan pada hari selanjutnya. Kemudian grafik populasi sel T-CD8⁺ stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 205$ hari. Untuk nilai awal $H(0) = 1 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ naik drastis pada 20 hari pertama sebelum kemudian berangsur naik secara konstan menuju titik ekuilibrium pada hari-hari selanjutnya.

(2) $B(t)$ aktif

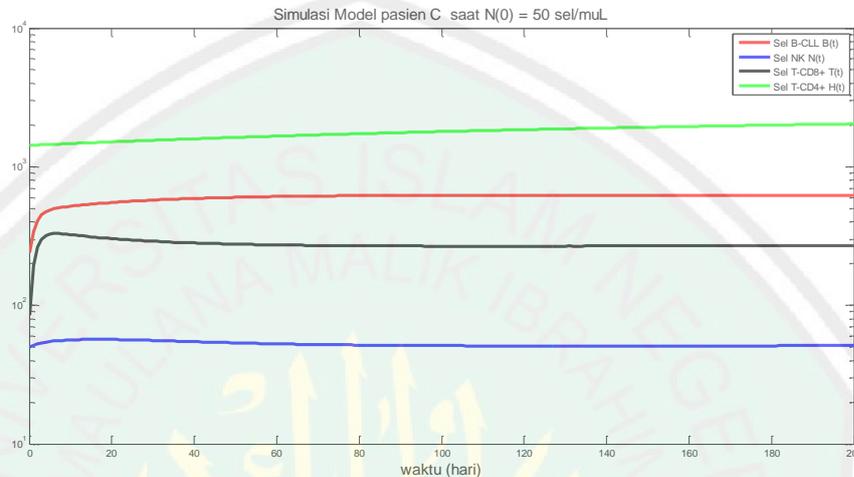
Pada pasien C, nilai awal yang digunakan yaitu $B(0) = 240 \frac{sel}{\mu L}$, $N(0) = 35.3 \frac{sel}{\mu L}$, $T(0) = 84.9 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H(0) = 1427 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter seperti yang telah disajikan dalam tabel (3.2).



Gambar tersebut di atas menggambarkan kecepatan perubahan populasi yang dialami oleh setiap variabel yang mewakili tiap populasi sel. Populasi sel B-

CLL pada awalnya mengalami sedikit kenaikan yang signifikan dan kemudian berangsur-angsur menjadi konstan dengan kondisi awal $B(0) = 240 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter $a = 145$, $r = 0.0422$, $e = 1.71 \cdot 10^{-4}$, $g = 2.3 \cdot 10^{-4}$, $h = 6.69 \cdot 10^{-4}$. Kemudian diperoleh $B(200) = 6.1757 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Populasi sel NK mengalami penambahan kemudian secara perlahan mendekati konstan (tidak ada perubahan) dalam jumlah tertentu dalam waktu yang sama dengan nilai awal $N(0) = 35.3 \frac{sel}{\mu L}$ dengan parameter $c = 3.98$, $f = 0.0159$, $i = 10^{-4}$. Selain itu, populasi sel T-CD8⁺ awalnya mengalami peningkatan pada 5 hari pertama sebelum kemudian mengalami penurunan dan konstan pada nilai tertentu dihari-hari selanjutnya. Nilai awal yang digunakan yaitu $T(0) = 84.9 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameter $u = 142$, $j = 5.12 \cdot 10^{-3}$, $m = 8.74 \cdot 10^{-4}$, $k = 0.454$, $p = 6.02 \cdot 10^{-3}$, $s = 10^4$. Populasi sel T-CD4⁺, yang berfungsi sebagai sel penolong sel T-CD8⁺ untuk menjadi matang dan mampu melakukan sitotilik meningkat secara meningkat secara konstan dengan suatu nilai tertentu pada hari-hari selanjutnya. Kondisi awalnya yaitu $H(0) = 1427 \frac{sel}{\mu L}$ dan parameternya $b = 10.4$, $n = 0.01$, $p = 6.02 \cdot 10^{-3}$, $s = 10^4$.

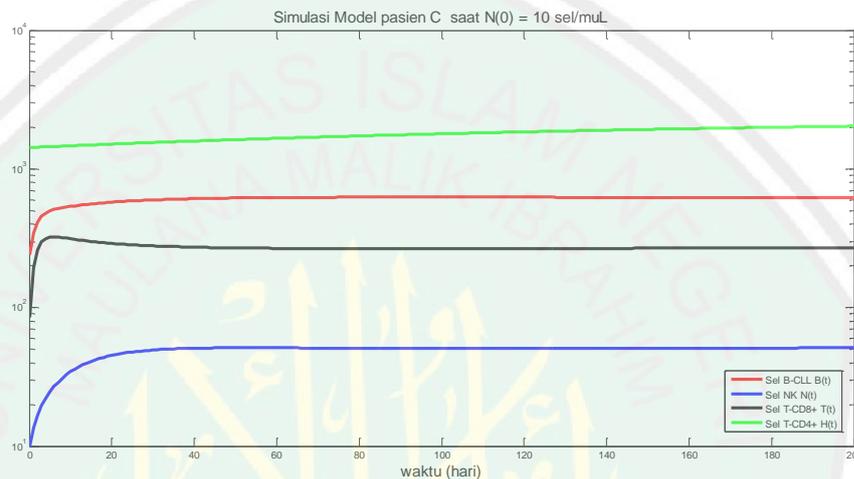
- Berikut simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan perubahan populasi sel NK.
- 1) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun saat $N(0)$ mendekati titik ekuilibrium, $N(0) = 50 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 200 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 240 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel menunjukkan bahwa populasi B-CLL mengalami kenaikan yang signifikan pada lima hari pertama. Kemudian berangsur naik secara konstan dan menjadi stabil menuju titik ekuilibrium pada grafik populasi sel saat $t = \pm 125$ hari, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan, dan diperoleh nilai $B(200) = 6.1766 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 50 \frac{sel}{\mu L}$, berada di bawah titik ekuilibrium menunjukkan grafik populasi sel yang naik secara signifikan pada 20 hari pertama sebelum kemudian berangsur turun secara konstan dan stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 220$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 84.9 \frac{sel}{\mu L}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ yang naik secara signifikan pada lima hari pertama sebelum kemudian berangsur turun secara konstan pada hari

selanjutnya. Hingga grafik populasi sel T-CD8⁺ stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 55$ hari. Untuk nilai awal $H(0) = 1427 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ berangsur naik secara konstan menuju titik ekuilibrium pada hari-hari selanjutnya.

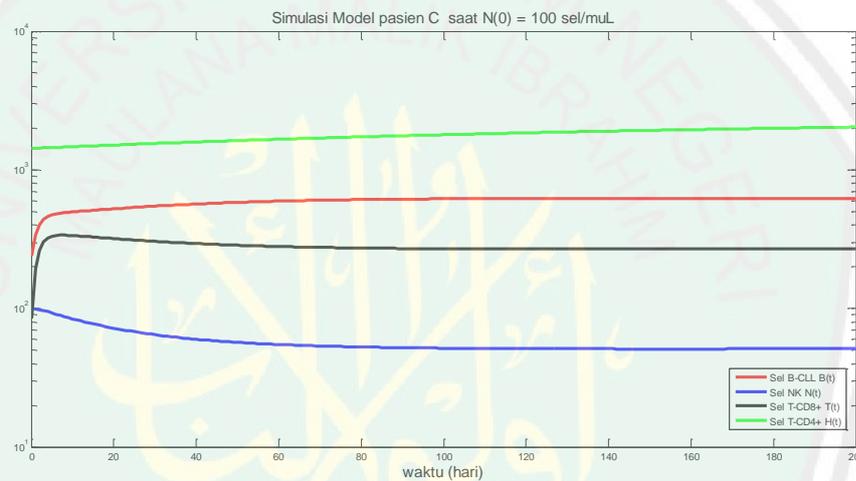
2) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan $N(0)$ di bawah titik ekuilibrium, $N(0) = 10 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 200 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 240 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel menunjukkan bahwa populasi B-CLL mengalami kenaikan yang signifikan pada lima hari pertama. Kemudian berangsur naik secara konstan dan menjadi stabil menuju titik ekuilibrium pada grafik populasi sel saat $t = \pm 50$ hari, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan secara signifikan, kemudian diperoleh nilai $B(200) = 1.1783 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 10 \frac{sel}{\mu L}$, berada mendekati titik ekuilibrium menunjukkan grafik populasi sel yang naik di hari pertama sebelum kemudian berangsur turun secara konstan dan stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 225$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 84.9 \frac{sel}{\mu L}$

menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ yang naik secara signifikan pada lima hari pertama sebelum kemudian berangsur turun secara konstan pada hari selanjutnya. Hingga grafik populasi sel T-CD8⁺ stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 55$ hari. Untuk nilai awal $H(0) = 1427 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ berangsur naik secara konstan menuju titik ekuilibrium pada hari-hari selanjutnya.

3) Simulasi model B-CLL dengan respon sel imun dengan $N(0)$ di atas titik ekuilibrium, $N(0) = 100 \frac{sel}{\mu L}$.



Grafik di atas menunjukkan simulasi model B-CLL dengan respon sel imun selama 200 hari. Dengan menggunakan nilai awal $B(0) = 240 \frac{sel}{\mu L}$, grafik populasi sel menunjukkan bahwa populasi B-CLL mengalami kenaikan yang signifikan pada lima hari pertama. Kemudian berangsur naik secara konstan dan menjadi stabil menuju titik ekuilibrium pada grafik populasi sel saat $t = \pm 70$ hari, yang artinya populasi sel B-CLL tidak mengalami perubahan secara signifikan, dan diperoleh nilai $B(200) = 6.1753 \times 10^2 \frac{sel}{\mu L}$. Nilai awal $N(0) = 100 \frac{sel}{\mu L}$, berada mendekati titik ekuilibrium menunjukkan grafik populasi sel yang mengalami penurunan pada 30 hari pertama sebelum kemudian berangsur turun secara konstan dan stabil

menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 220$ hari. Selanjutnya nilai awal $T(0) = 84.9 \frac{\text{sel}}{\mu\text{L}}$ menunjukkan perubahan grafik populasi sel T-CD8⁺ yang naik secara signifikan pada lima hari pertama sebelum kemudian berangsur turun secara konstan pada hari selanjutnya. Hingga grafik populasi sel T-CD8⁺ stabil menuju titik ekuilibrium pada saat $t = \pm 75$ hari. Untuk nilai awal $H(0) = 1427 \frac{\text{sel}}{\mu\text{L}}$, grafik populasi sel T-CD4⁺ berangsur naik secara konstan menuju titik ekuilibrium pada hari-hari selanjutnya.

3.3 Penyakit dan Penyembuhannya dalam Pandangan Islam

Allah Swt. menciptakan segala sesuatu yang ada di alam semesta ini dalam keadaan seimbang, dunia beserta isinya, begitu juga dengan tubuh manusia. Allah Swt. melengkapi tubuh manusia dengan sistem imun yang bekerja untuk melindungi tubuh dari bakteri, virus, parasit, atau benda-benda yang dianggap asing oleh tubuh.

Allah Swt. memelihara kesehatan tubuh manusia dengan menciptakan bahan-bahan makanan di bumi dan menghalalkannya serta memerintahkan manusia untuk mendapatkan dan menggunakannya dengan cara yang baik dan tidak berlebih-lebihan. Bahkan dalam beberapa hadits disebutkan bahwa anugrah terbaik yang diberikan Allah Swt. kepada hamba-Nya adalah nikmat kesehatan, selain nikmat keyakinan. Rasulullah SAW menerangkan dalam beberapa haditsnya mengenai pentingnya kedudukan kesehatan menurut pandangan Islam.

“Dari Ibnu Abbas RA. Ia berkata: “Seseorang Arab dusun datang kepada Rasulullah SAW. Lalu ia bertanya kepada Rasulullah: ‘Apakah yang (baik) aku minta kepada Allah setelah selesai melakukan shalat lima waktu?’ Rasulullah menjawab: ‘Mintalah kesehatan.’ Orang Arab dusun itu masih tetap mengulangi pertanyaannya. Maka untuk yang ketiga kalinya Rasulullah mengatakan: ‘Mintalah kesehatan di dunia dan di akhirat.’ (Ibnul Qayyim, 1994:1).”

Nikmat kesehatan bukanlah merupakan sesuatu yang permanen. Hal ini dikarenakan, jika seseorang sehat sepanjang masa maka nikmat itu tidak akan pernah ia rasakan. Hingga menjadi suatu kewajiban bagi manusia untuk mencari atau melakukan pengobatan, karena setiap penyakit pasti memiliki obatnya. Rasulullah SAW bersabda yang artinya:

“Setiap penyakit pasti ada obatnya, maka apabila ditemukan obatnya, sembuhlah ia dengan izin Allah.”

Jika terdapat suatu penyakit yang belum ada obatnya, hal itu tidak lain karena masih terbatasnya ilmu yang dimiliki manusia. Oleh sebab itu, setiap manusia diwajibkan untuk belajar dan terus belajar, tanpa mengenal batasan usia. Hal ini secara tidak langsung menunjukkan kebesaran Allah Swt., menegaskan bahwa sesungguhnya ilmu pengetahuan yang dimiliki manusia sangatlah sedikit diantara banyaknya ilmu Allah.

Allah Swt. menciptakan manusia sebagai makhluk yang berakal, sehingga dalam Islam diajarkan agar setiap manusia mencari ilmu atau berilmu sebelum berkata atau berbuat sesuatu. Hal itu dikarenakan ilmu merupakan dasar, pondasi sebelum berkata-kata maupun melakukan suatu perbuatan. Seperti yang tercantum dalam al-Qur’an surat al-Isra/17:36 sebagai berikut:

وَلَا تَقْفُ مَا لَيْسَ لَكَ بِهِ عِلْمٌ إِنَّ السَّمْعَ وَالْبَصَرَ وَالْفُؤَادَ كُلُّ أُولَٰئِكَ كَانَ عَنْهُ

مَسْئُولًا

“Dan janganlah kamu mengikuti apa yang kamu tidak memiliki pengetahuan tentangnya. Sesungguhnya pendengaran, penglihatan dan hati, semuanya itu akan dimintai pertanggungjawabannya.”

Dalam tafsir Hidayatul Insan (Musa) dijelaskan bahwa ayat tersebut di atas menjelaskan bahwa perhatikan dahulu keadaannya dan pikirkan dahulu akibatnya jika engkau hendak mengucapkan atau melakukan sesuatu. Oleh karena itu,

sepatutnya seorang hamba yang mengetahui bahwa ucapan dan perbuatannya akan diminta pertanggungjawaban menyiapkan jawaban untuknya. Hal itu tentunya dengan menggunakan anggota badannya untuk beribadah kepada Allah, mengikhlaskan ibadah kepada-Nya dan menjaga dirinya dari melakukan perbuatan yang dibenci Allah Subhaanahu wa Ta'aala.

Firman Allah tersebut di atas secara langsung menyindir manusia agar senantiasa belajar atau menuntut ilmu, tanpa peduli batasan usia, karena setiap manusia memiliki kewajiban untuk berilmu maupun menuntut ilmu.



BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan

1) Berdasarkan pembahasan yang telah dilakukan bahwa model matematika pada sel B-CLL dengan respon sel imun berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier sebagai berikut:

$$\frac{dB(t)}{dt} = a - wB(t) - gB(t)N(t) - hB(t)T(t)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = c - fN(t) - iN(t)B(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = u - jT(t) - mT(t)B(t) + kp \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t)$$

$$\frac{dH(t)}{dt} = b - nH(t) + p \frac{B(t)}{s + B(t)} H(t)$$

dengan menggunakan nilai awal, dimana $B_0, N_0, T_0, H_0 > 0$, dan parameter yang disesuaikan terdapat dalam Nanda dkk (2013).

2) Berdasarkan pembahasan yang telah dilakukan bahwa model matematika pada sel B-CLL dengan respon sel imun berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier sehingga digunakan konsep titik kestabilan atau titik ekuilibrium atau titik kesetimbangan. Titik kestabilan diperoleh saat persamaan tersebut stabil, yang artinya, $\frac{dB(t)}{dt} = \frac{dN(t)}{dt} = \frac{dT(t)}{dt} = \frac{dH(t)}{dt} = 0$. Dengan titik tetap pada tiap pasien berbeda sesuai dengan nilai parameternya. Data yang diperoleh dari Nanda dkk (2013) menunjukkan bahwa pasien A dan pasien B memiliki sel kanker pasif, sedangkan pasien C memiliki sel kanker yang aktif, yang berarti bahwa populasi sel kanker bertumbuh secara cepat dan tidak terkendali.

Titik ekuilibrium pasien A yaitu $B_A^* = 113.71671 \frac{sel}{\mu L}$, $N_A^* = 145.93898 \frac{sel}{\mu L}$, $T_A^* = 0.82842 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H_A^* = 1041.66314 \frac{sel}{\mu L}$. Setelah dilinierisasi diperoleh titik ekuilibriumnya yaitu $B_A^* = 113.71671 \frac{sel}{\mu L}$, $N_A^* = 145.93898 \frac{sel}{\mu L}$, $T_A^* = 0.82843 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H_A^* = 1041.66460 \frac{sel}{\mu L}$. Titik ekuilibrium pasien B yaitu $B_B^* = 39.86550 \frac{sel}{\mu L}$, $N_B^* = 200.13525 \frac{sel}{\mu L}$, $T_B^* = 11.16560 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H_B^* = 10405.86726 \frac{sel}{\mu L}$. setelah dilinierisasi, diperoleh titik ekuilibriumnya yaitu $B_B^* = 39.86550 \frac{sel}{\mu L}$, $N_B^* = 200.13526 \frac{sel}{\mu L}$, $T_B^* = 11.16565 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H_B^* = 10405.87310 \frac{sel}{\mu L}$. Serta titik ekuilibrium pasien C yaitu $B_C^* = 701.36182 \frac{sel}{\mu L}$, $N_C^* = 46.25960 \frac{sel}{\mu L}$, $T_C^* = 230.04625 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H_C^* = 1082.71841 \frac{sel}{\mu L}$. Diperoleh titik ekuilibrium pasien C setelah linierisasi yaitu $B_C^* = 701.36180 \frac{sel}{\mu L}$, $N_C^* = 46.25960 \frac{sel}{\mu L}$, $T_C^* = 230.04620 \frac{sel}{\mu L}$, dan $H_C^* = 1082.71842 \frac{sel}{\mu L}$.

Sifat kestabilan model B-CLL dengan respon sel imun berbeda pada tiap pasien sesuai dengan nilai awal dan parameternya. Pasien A memiliki kestabilan yang stabil dimana setiap nilai Eigennya adalah negatif ($\forall \lambda_i < 0, i = 1, 2, \dots, n$). Pasien B stabil karena setiap nilai Eigen adalah negatif ($\forall \lambda_i < 0, i = 1, 2, \dots, n$). Sedangkan pasien C memiliki sifat kestabilan yang tidak stabil sebab terdapat suatu nilai Eigen positif, dimana $\lambda_1 < 0 < \lambda_2$. Model Nanda dkk (2013) juga memenuhi kriteria *Routh-Herwitz* untuk ketiga data pasien.

3) Pada setiap gambar grafik yang diperoleh diketahui bahwa sel imun yang memiliki pengaruh untuk membuat perubahan yang signifikan pada grafik adalah sel NK, baik pada pasien A maupun pasien B, dimana saat nilai awal populasi sel NK, $N(0)$ mendekati titik ekuilibrium menghasilkan grafik populasi sel B-CLL yang paling cepat menuju titik ekuilibrium. Sedangkan sel-sel imun lain, sel T CD8⁺

dan sel T CD4⁺ tidak memiliki pengaruh yang cukup signifikan yang dapat terlihat pada grafik. Namun, pada pasien C, sel NK tidak memiliki pengaruh cukup signifikan terhadap perubahan pertumbuhan populasi sel B-CLL.

4.2 Saran

Pada pembahasan selanjutnya, ada beberapa hal yang dapat dikembangkan dari penelitian ini salah satunya menggunakan metode numerik untuk mencari solusi numerik dari sistem persamaan diferensial nonlinier model matematika pada sel B-CLL dengan respon sel imun.



DAFTAR RUJUKAN

- Abdullah. 2004. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 5*. Bogor: Pustaka Imam asy-Syafi'I.
- Al-Jauziyah, I. Q. 1994. *Sistem Kedokteran Nabi, Kesehatan dan Pengobatan Menurut Petunjuk Nabi Muhammad SAW*. Semarang: Dina Utama Semarang.
- Al-Jazairi, A. 2008. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar Jilid 5*. Jakarta Timur: Darus Sunnah Press.
- Al-Qarni, A. 2007. *Tafsir Muyassar*. Jakarta: Qisthi Press.
- Alim, Mutholafatul. 2017. *Analisis Stabilitas Penyebaran Virus Ebola pada Manusia*. Skripsi tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Anton, H., dan Rorres, C. 2004. *Aljabar Linear Elementer versi Aplikasi Jilid 1*. Jakarta: Erlangga.
- Baratawidjaja, K., dan Rengganis, I. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Boyce, W., dan DiPrima, R. 2000. *ODE Architect Companion*. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Darmawansyah, T. 2012. *Analisis Model Matematika pada Marofag yang Terinfeksi Virus HIV*. Bandung: Universitas Sunan Gunung Djati.
- Edward, C., dan Penney, D. 2008. *Differential Equation and Linear Algebra*. New Jersey: Prentice Hall Inc.
- Fahmi, Mukhammad. 2018. *Analisis Model Hodgkin-Huxley pada Transmisi Potensial Aksi Impuls Sel Saraf*. Skripsi tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Finizio, dan Ladas. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Fithri, Ariesta Desiana. 2011. *Titik Kesetimbangan Model Matematika pada Mekanisme Respon Imun terhadap Infeksi Mikrobakterium Tuberkulosis di Paru-Paru*. Skripsi tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Fuady, M., dan Abidin, J. 2006. *Hadits Nabawi*. Banjarmasin: CV. MT Furqan.
- Hahn, Wolfgang. 1967. *Stability of Motion*. New York: Springer-Verlag.
- Kabakov, A. E., dan Gabai, V. L. 1996. *Heat Shock Proteins and Cytoprotections: ATP-Deprived Mammalian Cells*. Texas: Springer.
- Kartono. 2012. *Persamaan Diferensial Biasa Model Matematika Fenomena Perubahan*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Kresno, S. B. 2003. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: FKUI.
- Kurniasari, Harum. 2015. *Analisis Dinamik Model Intra-Host Malaria dengan Respon Sel Imun*. Skripsi tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Maulidiah, Cholifatul. 2016. *Analisis Model Matematika pada Terapi Kanker Menggunakan Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi*. Skripsi tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Munir, R. 2010. *Metode Numerik*. Bandung: INFORMATIKA.
- Nanda, S., DePillis, L., dan Radunskaya, A. 2013. B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia - A Model with Immune Response. *Discrete and Continuous Dynamical System Series B*, 1053-1076.

- Pagalay, U. 2009. *Mathematical Modelling Aplikasi pada Kedokteran, Immunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan*. Malang: UIN-Maliki Press.
- Patmunjak, R., dan Santosa, W. 1990. *Persamaan Diferensial Biasa*. Bandung: ITB.
- Robinson, R. 2004. *An Introduction to Dynamical System Continuous and Discrete*. New Jersey: Pearson Education Inc.
- Savage, H. 2010. *A Nonlinear ODE Model of Tumor Growth and Effect of Immunotherapy and Chemotherapy Treatment in Colorectal Science. Thesis*. Claremont: Harvey Mudd College.
- Scheinerman, E. 2004. *Invitation to Dynamical Systems Continuous and Discrete*. New Jersey: Pearson Education Inc.
- Shihab, M. 2003. *Tafsir al-Misbah: Pesan, Kesan, dan Keserasian al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Soedjojo, P. 1995. *Asas-Asas Matematika, Fisika dan Teknik*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Spiegel, M. R., dan Wospakrik, H. J. 1999. *Analisis Vektor dan Suatu Pengantar Analisis Tensor*. Jakarta: Erlangga.
- Strauss, W. 2007. *Partial Differential Equation an Introduction*. Providence: Brown University.
- Supranto, J. 1988. *Riset Operasi untuk Pengambilan Keputusan*. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Triadmodjo, B. 2002. *Metode Numerik*. Yogyakarta: Beta Offset.
- Tu, P. 1994. *Dynamical System an Introduction with Application in Economics and Biology*. New York: Springer-verlag.
- Waluya. 2006. *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu.

RIWAYAT HIDUP

Mar'atus Sholihatul Azizah dilahirkan di Bandarjaya, Terbanggi Besar Lampung Tengah pada tanggal 13 Agustus 1995, anak pertama dari tiga bersaudara, pasangan Bapak Sulani dan Ibu Husnul Mar ati. Menempuh taman kanak-kanak di TK Miftahul Huda yang ditamatkan pada tahun 2001, kemudian dilanjutkan pendidikan dasar di SDIT Insan Kamil Bandarjaya. Pada tahun 2007 ia menamatkan pendidikannya dan kemudian melanjutkan pendidikan menengah pertamanya ke MTs N 2 Bandar Lampung dan menamatkannya pada tahun 2010. Pada tahun yang sama, ia melanjutkan pendidikan menengah atasnya di MAN 1 Bandar Lampung dan menamatkannya pada tahun 2013. Pendidikan berikutnya yang ia tempuh adalah studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Selama menjalani pendidikannya ia aktif di beberapa organisasi yaitu Rohani Islam di MAN 1 Bandar Lampung dan Unit Kegiatan Mahasiswa di UKM Simfoni FM UIN Malang.



**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

Nama : Mar'atus Sholihatul Azizah
NIM : 13610092
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Analisis Perilaku Model *B Cell Chronic Lymphocytic Leukemia* dengan Respon Sel Imun
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : H. Wahyu H. Irawan, M.Pd

	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	4 Agustus 2017	Konsultasi Bab I dan Bab II	1.
2.	23 Agustus 2017	Konsultasi Agama Bab I dan Bab II	2.
3.	25 Agustus 2017	Revisi Bab I dan Bab II	3.
4.	29 Agustus 2017	ACC Agama Bab I dan Bab II	4.
5.	28 November 2017	Konsultasi Bab III	5.
6.	4 Desember 2017	Konsultasi Bab III dan IV	6.
7.	4 Desember 2017	Konsultasi Agama Bab III dan IV	7.
8.	6 Desember 2017	ACC Agama keseluruhan	8.
9.	1 Februari 2017	Revisi Bab III dan IV	9.
10.	2 Februari 2017	ACC keseluruhan	10.

Malang, 5 Februari 2018

Ketahui
Ketua Jurusan Matematika

Usman Pagalay, M.Si

NIP. 19650414 200312 1 001

