

**PENYELESAIAN NUMERIK MODEL PERTUMBUHAN DAN
PENGOBATAN KANKER PANKREAS MENGGUNAKAN METODE
*RUNGE KUTTA FEHLBERG***

SKRIPSI

OLEH
RIZADATUL MILADIYAH
NIM. 12610082



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019**

**PENYELESAIAN NUMERIK MODEL PERTUMBUHAN DAN
PENGOBATAN KANKER PANKREAS MENGGUNAKAN METODE
*RUNGE KUTTA FEHLBERG***

SKRIPSI

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

Oleh
Rizadatul Miladiyah
NIM. 12610082

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2019**

PENYELESAIAN NUMERIK MODEL PERTUMBUHAN DAN
PENGOBATAN KANKER PANKREAS MENGGUNAKAN METODE
RUNGE KUTTA FEHLBERG

SKRIPSI

Oleh
Rizadatul Miladiyah
NIM. 12610053

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 09 April 2019

Pembimbing I,

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

Pembimbing II,

Evawati Alisah, M.Pd
NIP. 19720604 199903 2 001



Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika
Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001

PENYELESAIAN NUMERIK MODEL PERTUMBUHAN DAN PENGOBATAN KANKER PANKREAS MENGGUNAKAN METODE *RUNGE KUTTA FEHLBERG*

SKRIPSI

Oleh
Rizadatul Miladiyah
NIM. 12610082

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

Tanggal 30 April 2019

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

Ketua Pengudi : Mohammad Jamhuri, M.Si

Sekretaris Pengudi : Dr. Usman Pagalay, M.Si

Anggota Pengudi : Evawati Alisah, M.Pd

John Clemon

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rizadatul Miladiyah
NIM : 12610082
Jurusan : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas Menggunakan Metode *Runge Kutta Fehlberg*

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

Malang, 26 April 2019
Yang membuat pernyataan,



Rizadatul Miladiyah
NIM. 12610082

MOTO

Dalam kasih dan sayang, bersifatlah seperti matahari!

Dalam menutupi kekeliruan orang lain, bersifatlah seperti malam!

Dalam kemurahan hati dan pengorbanan, bersifatlah seperti sungai!

Dalam kemarahan dan kemurkaan, bersifatlah seperti orang mati!

Dalam kerendahan hati dan ketidakegoisan bersifatlah seperti tanah!

Bersikaplah sesuai dengan penampilanmu, atau tampillah sesuai dengan sifat dan
perilakumu (RUMI).



PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk ayahanda Sucipto, ibunda Rumhayati, kakak tersayang Saiful Bahri, dan adik terkasih Sabiqul Hudai, serta seluruh keluarga besar yang telah memberikan semangat yang berarti bagi penulis.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji bagi Allah Swt yang telah melimpahkan rahmat serta hidayah-Nya kepada penulis sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi dengan judul “Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas Menggunakan Metode Runge Kutta Fehlberg”.

Shalawat serta salam senantiasa tercurahkan kepada nabi Muhammad Saw yang telah menunjukkan manusia dari jalan yang gelap menuju jalan yang terang benderang yaitu agama Islam.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak mendapat bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Untuk itu ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan terutama kepada:

1. Prof. Dr. H. Abd. 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. Sekaligus sebagai dosen pembimbing matematika yang telah banyak memberikan arahan, nasihat, dan pengalaman yang berharga.
4. Evawati Alisah, M.Pd, selaku dosen pembimbing keagamaan yang telah banyak memberikan bimbingan kepada penulis.

5. Seluruh dosen di Jurusan Matematika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmu dan bimbingan selama belajar.
6. Bapak dan ibu dengan segala ketulusan doa dan usaha beliau yang tak pernah lelah memperjuangkan pendidikan penulis.
7. Saudara-saudara tersayang yang selalu mendukung dan memberikan semangatnya kepada penulis.
8. Seluruh teman-teman di Jurusan Matematika khususnya angkatan 2012, yang telah memberikan dukungan dan semangat luar biasa.
9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang turut membantu baik moril maupun materiil dan memberikan semangat dalam penyelesaian skripsi ini.

Akhirnya penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat dan wawasan yang lebih luas bagi penulis dan pembaca.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, April 2019

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PENGAJUAN

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PENGESAHAN

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

MOTO

PERSEMBAHAN

KATA PENGANTAR viii

DAFTAR ISI x

DAFTAR TABEL xii

DAFTAR GAMBAR xiii

ABSTRAK xiv

ABSTRACT xv

ملخص xvi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	3
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Batasan Masalah	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
1.6 Metode Penelitian	5
1.7 Sistematika Penulisan	6

BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier	7
2.2 Metode Runge Kutta Fehlberg (RKF 45)	8
2.3 Interaksi Sel dan Sitokin pada Kanker Pankreas	14
2.4 Model Matematika Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas.....	17
2.5 Alur Pembentukan Model.....	18
2.6 Kesehatan dalam Islam	25

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas Menggunakan Metode <i>Runge Kutta Fehlberg</i>	30
3.1.1 Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan Kanker Pankreas Menggunakan Metode <i>Runge Kutta Fehlberg</i> Orde-4.....	30
3.1.2 Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan Kanker Pankreas Menggunakan Metode <i>Runge Kutta Fehlberg</i> Orde-5.....	42
3.1.3 Penyelesaian Numerik Model Pengobatan Kanker Pankreas dengan Metode <i>Runge Kutta Fehlberg</i> Orde-4.....	44
3.1.4 Penyelesaian Numerik Model Pengobatan Kanker Pankreas Menggunakan Metode <i>Runge Kutta Fehlberg</i> Orde-5.....	56
3.1.5 Galat Metode Runge Kutta Fehlberg	57
3.2 Perbandingan Simulasi Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas	60
3.3 Kajian Agama	65

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan	67
4.2 Saran	68

DAFTAR RUJUKAN	69
-----------------------------	----

RIWAYAT HIDUP

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Koefisien a_n dan b_{nm} untuk Metode Runge Kutta Fehlberg	9
Tabel 2.2	Koefisien P_n , \hat{P}_n dan C_n untuk Metode Runge Kutta Fehlberg	9
Tabel 3.1	Nilai Parameter dan Nilai Awal	30
Tabel 3.2	Solusi $C(t)$, $P(t)$, $R(t)$ dan $T(t)$ menggunakan metode RKF orde-4	42
Tabel 3.2	Solusi $\hat{C}(t)$, $\hat{P}(t)$, $\hat{R}(t)$ dan $\hat{T}(t)$ menggunakan metode RKF orde-5	44
Tabel 3.4	Solusi $C'(t)$, $P'(t)$, $R'(t)$ dan $T'(t)$ menggunakan metode RKF orde-4	55
Tabel 3.5	Solusi $\hat{C}'(t)$, $\hat{P}'(t)$, $\hat{R}'(t)$ dan $\hat{T}'(t)$ menggunakan metode RKF orde-5	57
Tabel 3.6	Galat Metode RKF 45 pada sistem persamaan (3.2).....	58
Tabel 3.7	Galat Metode RKF 45 pada sistem persamaan (3.4).....	59

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Interaksi antara sel dan sitokin pada Kanker pankreas	14
Gambar 3.1	Grafik $C(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1.....	60
Gambar 3.2	Grafik $P(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1.....	60
Gambar 3.3	Grafik $R(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1.....	61
Gambar 3.4	Grafik $T(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1.....	61
Gambar 3.5	Grafik $C(t)$ dan $P(t)$ Pertumbuhan Kanker Pankreas dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1 saat $t = 100$	61
Gambar 3.6	Grafik $R(t)$ dan $T(t)$ Pertumbuhan Kanker Pankreas dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1 saat $t = 100$	62
Gambar 3.7	Grafik $C(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$	63
Gambar 3.8	Grafik $P(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$	63
Gambar 3.9	Grafik $R(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$	63
Gambar 3.10	Grafik $T(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$	63
Gambar 3.11	Grafik $C(t)$ dan $P(t)$ saat $t = 200$ Pengobatan Kanker Pankreas dengan nilai parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$	64
Gambar 3.12	Grafik $R(t)$ dan $T(t)$ saat $t = 200$ Pengobatan Kanker Pankreas dengan nilai parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$	64

ABSTRAK

Miladiyah, Rizadatul. 2019. **Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas dengan menggunakan Metode Runge Kutta Fehlberg.** Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) Evawati Alisah, M.Pd

Kata Kunci: Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas, Metode *Runge Kutta Fehlberg*.

Model pertumbuhan kanker pankreas yang dirumuskan oleh Yoram Louzoun, dkk (2014) berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier yang sulit untuk menemukan solusinya, oleh karenanya dibutuhkan metode khusus untuk menyelesaiakannya. Pada penelitian ini, metode khusus yang digunakan adalah *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45) di mana metode tersebut merupakan metode numerik yang digunakan untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial nonlinier. Metode RKF 45 sendiri merupakan metode numerik satu langkah yang mempunyai 6 konstanta perhitungan, sehingga metode ini memiliki ketelitian yang tinggi.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui penyelesaian numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas dengan menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg*. Untuk model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas dengan metode RKF saat $t = 200$ dan $h = 0,1$ diperoleh galat relatif yang cukup kecil untuk model matematika pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas.

Hasil perbandingan simulasi numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg*, menunjukkan bahwa ketika parameter k_t naik menjadi dua kali lipat volume sel kanker mengalami penurunan, hal ini disebabkan karena adanya penekanan dari sel imun di dalam tubuh.

ABSTRACT

Miladiyah, Rizadatul. 2019. **Numerical Solutions of the Growth and Treatment Model of Pancreatic Cancer using the Runge Kutta Fehlberg Method.** Thesis. Mathematics Department, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University of Malang. Advisor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Sc. (II) Evawati Alisah, M.Pd

Keywords: Model of Growth and Treatment of Pancreatic Cancer, *Runge Kutta Fehlberg* Method

The pancreatic cancer growth model formulated by Yoram Louzoun, et al (2014) is a system of nonlinear ordinary differential equations which is difficult to solve, therefore special methods are needed to solve it. In this study, the specific method used is *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45) where the method is a numerical method used to solve the system of nonlinear differential equations. The RKF 45 method itself is a one-step numerical method that has six calculation constants, so this method has high accuracy.

This study aims to determine the numerical solution to the model of growth and treatment of pancreatic cancer using the *Runge Kutta Fehlberg* method. To model the growth and treatment of pancreatic cancer using the RKF method when $t = 200$ and $h = 0.1$, it was found that relative errors in the mathematical model of growth and treatment of pancreatic cancer are quite small.

The results of a comparison of numerical simulations of growth models and treatment of pancreatic cancer using the *Runge Kutta Fehlberg* method, show that when the parameter k_t rises to twice the volume of the cancer cells it decreases, due to the suppression of immune cells in the body.

ملخص

الملادية، رزادة. ٢٠١٩ . الانتهاء العددي من نموذج النمو والعلاج من سرطان البنكرياس باستخدام هذه الطريقة رونج كوتا فيلبرج. بعث جامي. شعبة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة الحكومية الإسلامية مولانا مالك إبراهيم مالانج .المستشار: (١) د. عثمان باجالي، ماجستير (٢) إيلغاوتي اليسا، ماجستير

الكلمات الرئيسية: نموذج للنمو وعلاج سرطان البنكرياس، طريقة رونج كوتا فيلبرغ.

نموذج نمو سرطان البنكرياس الذي صاغه Youram Louzoun وآخرون (٢٠١٤) هو نظام معادلات تفاضلية عادية غير خطية يصعب إيجاد حل لها، وبالتالي هناك حاجة إلى طرق خاصة لحلها. في هذه الدراسة، الطريقة المحددة المستخدمة هي (Runge Kutta Fehlberg) RKF45 حيث الطريقة هي طريقة عددية تستخدم حل نظام المعادلات التفاضلية غير الخطية. طريقة 45 RKF نفسها هي طريقة عددية من خطوة واحدة تحتوي على ستة ثوابت حسابية، لذلك تميز هذه الطريقة بدقة عالية.

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد الحلول العددية لنموذج نمو وعلاج سرطان البنكرياس باستخدام طريقة Runge Kutta Fehlberg. لنموذج نمو وعلاج سرطان البنكرياس باستخدام طريق RKF 45 عند $t = 0.1 = h$ ، وجد أن الأخطاء النسبية في النموذج الرياضي للنمو وعلاج سرطان البنكرياس كانت صغيرة جدًا.

تظهر نتائج المقارنة بين المحاكاة العددية لنماذج النمو وعلاج سرطان البنكرياس باستخدام طريقة Runge Kutta Fehlberg أنه عندما يرتفع k_t إلى ضعف حجم الخلايا السرطانية ينخفض بسبب قمع الخلايا المناعية في الجسم.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Salah satu penyelesaian permasalahan dalam disiplin ilmu matematika adalah dengan pemodelan. Pemodelan matematika adalah suatu proses yang menjalani tiga tahap yaitu perumusan model matematika, penyelesaian dan atau analisis model matematika dan penginterpretasikan hasil ke situasi nyata (Pamuntjak, 1990:1). Pemodelan matematika mempermudah dalam menyelesaikan suatu permasalahan dalam berbagai bidang seperti: kedokteran, biologi, fisika, dan lain-lain. Seperti halnya Louzoun dkk (2014), melakukan penelitian dengan memodelkan kanker pankreas ke dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier, terdiri dari empat sistem persamaan model matematika sederhana untuk kanker pankreas yaitu sel kanker pankreas (C), sel stellate pankreas (P), makrofag (R), dan sel T (T).

Kanker pankreas merupakan salah satu jenis kanker yang paling mematikan dan memiliki prognosis yang sangat buruk dan menjadi penyebab kematian paling umum ke empat di Amerika Serikat (Louzoun, dkk. 2014:1). Kanker pankreas terjadi saat sel-sel di pankreas mengalami mutasi DNA. Mutasi tersebut kemudian menyebabkan sel tumbuh tidak terkendali dan terus hidup setelah sel-sel normal mati. Kanker pankreas berawal dari sel-sel esokrin⁶⁵, sel-sel tersebut mengembangkan mutasi genetik dan berakumulasi sehingga membentuk tumor. Beberapa faktor penyebab kanker pankreas adalah merokok, diabetes, faktor genetik, dan obesitas. Kanker pankreas sangat efektif dalam menghindari respon

imun dengan menginduksi polarisasi sitokin pro-inflamasi menjadi sitokin anti-inflamasi.

Keganasan kanker pankreas membuat sebagian besar orang menjadi ketakutan. Sebab, ketika seseorang telah divonis mengidap kanker biasanya kanker tersebut telah memasuki stadium lanjut. Akan tetapi Allah Swt telah berfirman dalam al-Quran surat asy-Syu'ara ayat 80 yang artinya:

“Dan apabila aku sakit, Dialah (Allah) yang menyembuhkan diriku.”

Ayat di atas mengisyaratkan bahwa tiada penyakit tanpa ada cara untuk mengobatinya. Ketika seseorang sakit dan konsisten berobat maka Allah Swt sang maha pemberi kesembuhan atas kehendak-Nya penyakitnya akan sembuh. Penelitian sebelumnya oleh Louzoun dkk (2014), memperlihatkan pertumbuhan kanker pankreas ketika respon sistem imun kecil maka sitokin tidak efektif mengontrol pertumbuhan kanker. Saat sistem imun naik ukuran kanker pada pankreas akan mengecil. Artinya, sistem imun berfungsi sebagai resistensi terhadap infeksi dan dibutuhkan untuk sistem pertahanan terhadap bahaya yang ditimbulkan oleh kanker pankreas.

Menurut Munir (2006:5) Metode numerik merupakan metode yang digunakan untuk menyelesaikan suatu permasalahan nonlinier dengan teknik memformulasikan permasalahan matematika sehingga dapat diselesaikan dengan operasi perhitungan atau aritmetika biasa, metode numerik akan menghasilkan solusi berbentuk angka. Artinya, dengan menggunakan metode numerik sistem persamaan diferensial biasa nonlinier dapat diselesaikan dengan menghasilkan solusi numerik. Oleh karena itu, untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial model pertumbuhan kanker pankreas penulis menggunakan metode *Runge Kutta*

Fehlberg (RKF 45) untuk mendapatkan solusi numeriknya. metode tersebut merupakan metode penyelesaian persamaan diferensial secara numerik dengan banyak langkah yang sering digunakan karena memiliki ketelitian yang cukup baik.

Metode Runge Kutta Fehlberg (RKF 45) termasuk dalam keluarga metode Runge Kutta Orde-4, namun memiliki ketelitian sampai orde-5. Ketelitian yang tinggi ini dimungkinkan karena metode RKF 45 memiliki 6 konstanta perhitungan yang berperan untuk memperbarui solusi sampai orde-5 (Mathews & Kurtis, 2004:497).

Berdasarkan paparan tersebut penulis tertarik untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial nonlinier model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas yang di rumuskan oleh Louzoun dkk (2014) dengan menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45) yang hasilnya diharapkan dapat digunakan dalam bidang kedokteran.

Berdasarkan latar belakang tersebut di atas, maka penulis mengambil judul “*Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas menggunakan Metode Runge Kutta Fehlberg*”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang, maka rumusan masalahnya adalah:

1. Bagaimana penyelesaian numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg*?
2. Bagaimana perbandingan simulasi model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan penelitian ini adalah:

1. untuk mengetahui penyelesaian numerik pada model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas dengan metode *Runge Kutta Fehlberg*.
2. Untuk mengetahui simulasi metode *Runge Kutta Fehlberg* pada model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas.

1.4 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah penggunaan sistem persamaan diferensial non linier yang dirumuskan oleh Yoram Louzoun dkk (2014), adalah sebagai berikut:

- a) $\frac{dC(t)}{dt} = \left(k_c + \mu_c P(t) \right) C(t)^{3/4} \left(1 - \left(\frac{C(t)}{C_0} \right)^{1/4} \right) - \frac{\lambda_c C(t) T(t)}{K_c + (1 - R(t))}$
- b) $\frac{dP(t)}{dt} = \left(k_p + \frac{\mu_p C(t)}{k_p + C(t)} \right) P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{P_0} \right) - \lambda_p P(t)$
- c) $\frac{dR(t)}{dt} = k_r - \left(\lambda_r + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t) \right) R(t)$
- d) $\frac{dT(t)}{dt} = \frac{k_t R(t)}{k_t + (1 - R(t))} - \lambda_t T(t)$

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Memperoleh penyelesaian secara numerik menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* pada model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas.
2. Mengetahui perbandingan simulasi numerik pada pasien tanpa adanya efek pengobatan dan dengan efek pengobatan.

1.6 Metode Penelitian

Dalam hal ini penulis menggunakan metode penelitian kepustakaan atau studi kepustakaan. Penelitian kepustakaan yaitu penelitian yang dalam menunjukkan penelitiannya dilakukan dengan cara mendalami, mencermati, menelaah, dan mengidentifikasi pengetahuan yang ada dalam kepustakaan. Sumber kajian pustaka dapat berupa jurnal penelitian, disertasi, tesis, skripsi, laporan penelitian, atau diskusi-diskusi ilmiah.

Adapun langkah-langkah penelitian yang digunakan oleh penulis adalah:

1. Penyelesaian numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* orde-4 dan orde-5.
 - a. Mengidentifikasi nilai awal dan nilai parameter
 - b. Menentukan waktu t dan h yang akan diselesaikan
 - c. Mensubstitusikan formula RKF orde-4 dan orde-5 ke dalam sistem persamaan
 - d. Menghitung nilai k_1 sampai k_6 , l_1 sampai l_6 , m_1 sampai m_6 , dan n_1 sampai n_6
 - e. Mensubstitusikan nilai k_1 sampai k_6 , l_1 sampai l_6 , m_1 sampai m_6 , dan n_1 sampai n_6 ke dalam sistem persamaan
 - f. Mencari galat
2. Perbandingan simulasi numerik pada pasien tanpa efek pengobatan dan pada pasien dengan efek pengobatan dilakukan dengan menaikkan parameter k_t .

1.7 Sistematika Penulisan

Adapun sistematika penulisannya terdiri dari empat bab dimana masing-masing bab dibagi dalam beberapa subbab dengan rumusan sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Pada bab ini penulis paparkan tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian serta sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Pada bab dua meliputi landasan teori yang dijadikan ukuran standarisasi dalam pembahasan pada bab yang merupakan tinjauan teoritis yang terdiri atas persamaan diferensial biasa linier dan non linier, metode *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45), interaksi sel dan sitokin, model matematika pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas, dan kajian agama.

Bab III Pembahasan

Pada bab ini akan dibahas penyelesaian numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45), interpretasi perbandingan penyelesaian numerik pada pasien tanpa efek pengobatan dan pada pasien dengan efek pengobatan.

Bab IV Penutup

Pada bab ini berisi kesimpulan dari hasil penelitian yang telah dilakukan dan saran bagi pembaca yang akan melanjutkan penelitian dalam skripsi ini.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier

Persamaan diferensial biasa yang berbentuk $F(t, y, \dot{y}, \ddot{y}, \dots, \dot{y}^n) = 0$ dikatakan linier jika F adalah linier dalam variabel-variabel $t, y, \dot{y}, \ddot{y}, \dots, \dot{y}^n$. Secara umum persamaan diferensial biasa linier dapat diberikan sebagai berikut:

$$a_n(t)\dot{y}^n + a_{n-1}(t)\dot{y}^{n-1} + \dots + a_1(t)\dot{y} + a_0(t)y = f(t) \quad (2.1)$$

Persamaan (2.1) merupakan persamaan diferensial orde- n dikatakan linier jika memiliki ciri-ciri sebagai berikut:

- a. Variabel terikat dan derivatifnya hanya berderajat satu.
- b. Tidak ada perkalian antara variabel terikat dan derivatifnya.
- c. Variabel terikat bukan merupakan fungsi transenden (Waluya, 2006:6).

Finizio dan Ladas (1988: 58) menyatakan 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 (2.1) disebut persamaan linier homogen. Jika fungsi $f(t) \neq 0$ maka persamaan (2.1) disebut persamaan linier nonhomogen atau tak homogen. Bila semua koefisien $a_n(t), a_{n-1}(t), \dots, a_0(t)$ adalah suatu konstanta, maka persamaan (2.1) disebut persamaan linier koefisien konstanta, jika semua variabelnya berupa fungsi maka disebut persamaan linier koefisien variabel.

Persamaan diferensial biasa orde satu mempunyai bentuk umum:

$$\frac{dy}{dt} = f(t, y) \quad (2.2)$$

dengan f adalah fungsi dalam dua variabel yang diberikan. Apabila suatu persamaan tidak memenuhi syarat yang telah disebutkan maka persamaan tersebut

dinyatakan nonlinier. 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 non linier atau tak linier apabila sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan non linier yang saling terkait (Boyce & DiPrima, 1999:263).

2.2 Metode Runge Kutta Fehlberg (RKF 45)

Metode *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45) tergolong dalam keluarga metode Runge Kutta Orde-4, akan tetapi memiliki ketelitian sampai orde-5. Ketelitian yang tinggi ini dimungkinkan karena metode RKF 45 memiliki 6 konstanta perhitungan yang berperan untuk memperbarui solusi sampai orde-5. Pada metode ini, galat pemotongannya dihitung dengan membandingkan hasil perhitungan y_{i+1} dengan hasil perhitungan \hat{y}_{i+1} pada orde selanjutnya (Urifah, 2008:34).

Metode *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45) diformulasikan sebagai berikut:
didefinisikan bahwa,

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(x_i, y_i) \\ k_n &= hf\left(x_i + a_n h, y_i \sum_{m=1}^{n-1} b_{nm} k_m\right), n = 2, \dots 6 \end{aligned} \tag{2.3}$$

dengan koefisien-koefisien yang ada dalam tabel 2.1 dan 2.2.

Tabel 2.1 Koefisien a_n dan b_{nm} untuk Metode Runge Kutta Fehlberg

n	a_n	b_{nm}				
		$m = 1$	2	3	4	5
2	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{4}$				
3	$\frac{3}{8}$	$\frac{3}{32}$	$\frac{9}{32}$			
4	$\frac{12}{13}$	$\frac{1932}{2197}$	$-\frac{7200}{2197}$	$\frac{7296}{2197}$		
5	1	$\frac{439}{216}$	-8	$\frac{3680}{513}$	$-\frac{845}{4104}$	
6	$\frac{1}{2}$	$-\frac{8}{27}$	2	$-\frac{3544}{2565}$	$\frac{1859}{4104}$	$-\frac{11}{40}$

(Ritschel, 2013:17).

Tabel 2.2 Koefisien P_n , \hat{P}_n dan C_n untuk Metode Runge Kutta Fehlberg

n	1	2	3	4	5	6
p_n	$\frac{25}{216}$	0	$\frac{1408}{2565}$	$\frac{2197}{4104}$	$-\frac{1}{5}$	
\hat{p}_n	$\frac{16}{135}$	0	$\frac{6656}{12825}$	$\frac{28561}{56430}$	$-\frac{9}{50}$	$\frac{2}{55}$
c_n	$\frac{16}{360}$	0	$-\frac{128}{4275}$	$-\frac{2197}{75240}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{2}{55}$

(Ritschel, 2013:17)

Formula RKF orde-4

$$y_{i+1} = y_i + \sum_{n=1}^5 P_n k_n$$

Formula RKF orde-5

$$\hat{y}_{i+1} = y_i + \sum_{n=1}^6 \hat{P}_n k_n$$

dengan $n = 1, 2, 3, \dots, 6$, \hat{P}_n adalah konstanta dan k_n merupakan evaluasi fungsi yang diperoleh dari:

$$k_n = \Delta x f(x_i + c_m \Delta x y_i + a_{m1} k_1 + a_{m2} k_2 + \dots + a_{mm} k_m)$$

dengan Δx adalah suatu ukuran langkah yang dinyatakan dengan $\Delta x = x_{i+1} - x_i$ sedangkan c_m dan a_{mr} merupakan konstanta pada persamaan sebagai berikut:

$$c_m = \sum_{r=0}^m a_{mr}$$

Butcher (2008: 430) merumuskan galat pemotongan RKF orde-4 sebagai berikut:

$$\hat{y}_{i+1} - y_{i+1} = h \sum_{n=1}^6 c_n k_n$$

Mathews dan Kurtis (2004) menyebutkan formula metode *Runge Kutta Fehlberg* bentuk pertama adalah sebagai berikut.

$$\text{Formula Orde-4: } y_{i+1} = y_i + \frac{25}{216} k_1 + \frac{1408}{256} k_3 + \frac{2197}{4104} k_4 - \frac{1}{5} k_5 \quad (2.4)$$

$$\text{Formula Orde-5: } \hat{y}_{i+1} = y_i + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{28561}{56430} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \quad (2.5)$$

dengan

$$\begin{aligned}
 k_1 &= \Delta x f(x_i, y_i) \\
 k_2 &= \Delta x f\left(x_i + \frac{1}{4}\Delta x, y_i + \frac{1}{4}k_1\right) \\
 k_3 &= \Delta x f\left(x_i + \frac{3}{8}\Delta x, y_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2\right) \\
 k_4 &= \Delta x f\left(x_i + \frac{12}{13}\Delta x, y_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3\right) \\
 k_5 &= \Delta x f\left(x_i + \Delta x, y_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3680}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4\right) \\
 k_6 &= \Delta x f\left(x_i + \frac{1}{2}\Delta x, y_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5\right)
 \end{aligned} \tag{2.6}$$

galat pemotongan RKF orde-4

$$\hat{y}_{i+1} - y_{i+1} = \frac{16}{360}k_1 - \frac{128}{4275}k_3 - \frac{2197}{75240}k_4 + \frac{1}{5}k_5 + \frac{2}{55}k_6 \tag{2.7}$$

Untuk $i = 0, 1, 2, \dots, n-1, n$ = banyak langkah atau iterasi.

Galat longgokan total (*cumulative error*) metode RKF 45 adalah:

$$\varepsilon = \left| \frac{1}{h_{i+1}} (\hat{y}_{i+1} - y_{i+1}) \right| \text{ atau } \varepsilon = |(\hat{y}_{i+1} - y_{i+1})| \tag{2.8}$$

dengan \hat{y}_{i+1} dan y_{i+1} adalah selisih dari hasil metode RKF orde-5 dan orde-4.

Aplikasi metode RKF 45 untuk sistem persamaan diferensial berdasarkan penelitian Aga dan Ekpenyong (2013) serta penelitian Nur Urifah (2008) adalah sebagai berikut.

Diberikan sistem persamaan diferensial orde-1 dengan dua variabel tak bebas.

$$\begin{aligned}
 \frac{dx(t)}{dt} &= f_1(t, x, y, z, w) \\
 \frac{dy(t)}{dt} &= f_2(t, x, y, z, w) \\
 \frac{dz(t)}{dt} &= f_3(t, x, y, z, w) \\
 \frac{dw(t)}{dt} &= f_4(t, x, y, z, w)
 \end{aligned}$$

Maka formulasi metode RKF 45 untuk sistem persamaan tersebut adalah

Orde-4:

$$\begin{aligned}x_{i+1} &= x_i + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{256}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{1}{5}k_5 \\y_{i+1} &= y_i + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{256}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{1}{5}k_5 \\z_{i+1} &= z_i + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{256}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{1}{5}k_5 \\w_{i+1} &= w_i + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{256}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{1}{5}k_5\end{aligned}\tag{2.9}$$

Orde-5:

$$\begin{aligned}\hat{x}_{i+1} &= x_i + \frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_3 + \frac{28561}{56430}k_4 - \frac{9}{50}k_5 + \frac{2}{55}k_6 \\\hat{y}_{i+1} &= y_i + \frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_3 + \frac{28561}{56430}k_4 - \frac{9}{50}k_5 + \frac{2}{55}k_6 \\\hat{z}_{i+1} &= z_i + \frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_3 + \frac{28561}{56430}k_4 - \frac{9}{50}k_5 + \frac{2}{55}k_6 \\\hat{w}_{i+1} &= w_i + \frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_3 + \frac{28561}{56430}k_4 - \frac{9}{50}k_5 + \frac{2}{55}k_6\end{aligned}\tag{2.10}$$

dengan

$$\begin{aligned}k_1 &= hf_1(t_i, x_i, y_i, z_i, w_i) \\l_1 &= hf_2(t_i, x_i, y_i, z_i, w_i) \\m_1 &= hf_3(t_i, x_i, y_i, z_i, w_i) \\n_1 &= hf_4(t_i, x_i, y_i, z_i, w_i)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}k_2 &= hf_1\left(t_i + \frac{1}{4}h, x_i + \frac{1}{4}k_1, y_i + \frac{1}{4}l_1, z_i + \frac{1}{4}m_1, w_i + \frac{1}{4}n_1\right) \\l_2 &= hf_2\left(t_i + \frac{1}{4}h, x_i + \frac{1}{4}k_1, y_i + \frac{1}{4}l_1, z_i + \frac{1}{4}m_1, w_i + \frac{1}{4}n_1\right) \\m_2 &= hf_3\left(t_i + \frac{1}{4}h, x_i + \frac{1}{4}k_1, y_i + \frac{1}{4}l_1, z_i + \frac{1}{4}m_1, w_i + \frac{1}{4}n_1\right) \\n_2 &= hf_4\left(t_i + \frac{1}{4}h, x_i + \frac{1}{4}k_1, y_i + \frac{1}{4}l_1, z_i + \frac{1}{4}m_1, w_i + \frac{1}{4}n_1\right)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}k_3 &= hf_1\left(t_i + \frac{3}{8}h, x_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, y_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, z_i + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, w_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2\right) \\l_3 &= hf_2\left(t_i + \frac{3}{8}h, x_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, y_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, z_i + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, w_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2\right)\end{aligned}$$

$$m_3 = hf_3 \left(t_i + \frac{3}{8}h, x_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, y_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, z_i + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, w_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right)$$

$$n_3 = hf_4 \left(t_i + \frac{3}{8}h, x_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, y_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, z_i + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, w_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right)$$

$$k_4 = hf_1 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}h, x_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, y_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, z_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, w_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$l_4 = hf_2 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}h, x_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, y_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, z_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, w_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$m_4 = hf_3 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}h, x_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, y_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, z_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, w_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$n_4 = hf_4 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}h, x_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, y_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, z_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, w_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$k_5 = hf_1 \left(\begin{array}{l} t_i + h, x_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, y_i + \frac{439}{216}l_1 \\ - 8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, z_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ - \frac{845}{4104}l_4, w_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right)$$

$$l_5 = hf_2 \left(\begin{array}{l} t_i + h, x_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, y_i + \frac{439}{216}l_1 \\ - 8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, z_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ - \frac{845}{4104}l_4, w_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right)$$

$$m_5 = hf_3 \left(\begin{array}{l} t_i + h, x_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, y_i + \frac{439}{216}l_1 \\ - 8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, z_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ - \frac{845}{4104}l_4, w_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right)$$

$$n_5 = hf_4 \left(\begin{array}{l} t_i + h, x_i + \frac{439}{216} k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513} k_3 - \frac{845}{4104} k_4, y_i + \frac{439}{216} l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513} l_3 - \frac{845}{4104} l_4, z_i + \frac{439}{216} m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513} m_3 \\ -\frac{845}{4104} l_4, w_i + \frac{439}{216} n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513} n_3 - \frac{845}{4104} n_4 \end{array} \right)$$

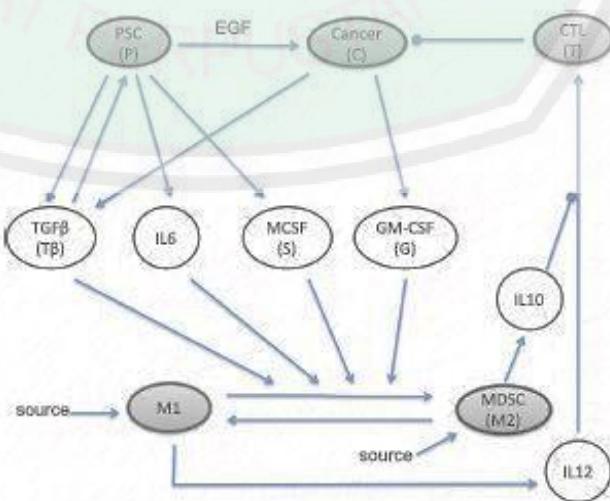
$$k_6 = hf_1 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{1}{2}h, x_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, y_i - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, z_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, w_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right)$$

$$l_6 = hf_2 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{1}{2}h, x_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, y_i - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, z_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, w_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right)$$

$$m_6 = hf_3 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{1}{2}h, x_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, y_i - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, z_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, w_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right)$$

$$n_6 = hf_4 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{1}{2}h, x_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, y_i - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, z_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, w_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right)$$

2.3 Interaksi Sel dan Sitokin pada Kanker Pankreas



Gambar 2.1 Interaksi sel dan sitokin pada kanker pankreas (Louzoun, dkk: 2014)

Louzoun dkk (2014) menjelaskan bahwa sel ditunjukkan dengan elips gelap dan sitokin ditunjukkan dengan elips terang yang beroperasi dalam skala waktu (hari/tahun dan menit/jam). Panah mewakili aktivasi dan lingkaran mewakili penghambatan. penghambatan dan aktivasi memiliki arti yang berbeda untuk unsur yang berbeda, untuk sitokin, aktivasi merupakan produksi sitokin. untuk sel tumor, penghambatan merupakan induksi apoptosis, dan aktivasinya merupakan pembelahan sel. untuk CTL (*Cytotoxic CD8+ T Cells*) aktivasi dan penghambatan merupakan fungsi peningkatan dan penurunan tingkat pembunuhan. untuk makrofag, diasumsikan tingkat homing serta kemungkinan beralih dari satu jenis makrofag yang lain. Panah terkait dengan EGF (*Epidermal Growth Factor*) berarti bahwa peningkatan polifer PSC sel kanker dengan memproduksi EGF. MDSC (*Myeloid Derived Supressor Cells*) menghasilkan IL-10 yang menghambat aktivasi CTL oleh IL-12.

Pancreatic Cancer Cells (PCC) adalah sel-sel epitel yang telah didokumentasikan untuk mensekresi beberapa faktor termasuk TGF- β yang memicu aktivitas dan pertumbuhan *Pancreatic Stellate Cells* (PSC) dan *Granulocyt Macrophages Colony Stimulating Factor* (GMCSF) dengan memicu pengerasan MDSC dan menyebabkan polarisasi M_2 . *Pancreatic Stellate Cell* (PSC) adalah myofibroblast sel yang merupakan komponen utama terkait tumor stroma. Sel-sel ini dapat bertindak untuk meningkatkan pertumbuhan dan sifat-sifat metastasis sel tumor, Sifat ini memicu langsung tumor yang dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan EGF yang mendorong poliferasi PCC. Mereka juga memproduksi sitokin termasuk TGF- β , IL-6, dan MCSF (*Macrophages Colony Stimulating Factor*) yang meningkatkan fungsi MDSC dan polarisasi M_2 dan mempromosikan lingkungan

mikro imunosupresif. Makrofag menjadi sangat relevan dalam lingkungan tumor, sel-sel ini dapat beralih jenis antara M_1 pro-inflamasi dan anti-inflamasi M_2 yang memiliki karakteristik fenotip yang berbeda. Makrofag M_1 -terpolarisasi menghasilkan sitokin tingkat tinggi seperti IL-12 dan tingkat rendah IL-10, dan makrofag M_2 -terpolarisasi menghasilkan sitokin tingkat IL-10 yang tinggi dan tingkat rendah IL-12. Bersama jaringan kompleks ini, sel dapat bertindak atas CTL atau sel-sel lain yang menimbulkan aktivitas sitotoksik terhadap tumor. Efektor kekebalan anti-tumor biasanya ditunjukkan oleh aktivitas sitotoksik yang diregulasi berdasarkan pembukaan pada IL-12 dan penurunannya diregulasi oleh IL-10.

Transisi M_1 ke M_2 penting bagi perkembangan dan respon terapi pada pasien kanker pankreas. Secara keseluruhan, transisi dari M_1 dan M_2 dipicu oleh sitokin seperti TGF- β , IL-6, M-CSF (*Macrophages Colony Stimulating Factor*) dan GM-CSF disekresi oleh PCC dan PSC. Hal ini mengakibatkan peningkatan produksi sitokin seperti IL-10, penurunan produksi IL-12, dan konsekuensinya adalah penurunan aktivitas CTL dan meningkatkan pertumbuhan kanker atau metastasis. Beragam sel dan faktor-faktor yang larut dalam lingkungan mikro tumor dapat mempengaruhi perilaku makrofag tumor. Diambil penyederhanaan dimana MDSC disertakan dengan M_2 sebagai satu kompartemen. Kedua jenis sel menghasilkan IL-10 yang menghalangi aktivasi CTL oleh IL-12. Namun, MDSC dapat juga turut mengatur produksi IL-12 oleh makrofag. Dan hal ini dijelaskan secara implisit dengan menurunnya tingkat produksi IL-12.

2.4 Model Matematika Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas

Youram Louzon, dkk (2014) merumuskan model matematika untuk kanker pankreas yang terdiri dari empat variabel bergantung. Keempat variabel tersebut yaitu kepadatan sel kanker (C), kepadatan *pancreatic stellate cells* (P), proporsi makrofag pro-inflamasi (R), dan kepadatan sitotoksik sel T CD8+.

Louzon, dkk (2014) menggambarkan model matematika pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dC(t)}{dt} &= (k_c + \mu_c P) C^{3/4} \left(1 - \left(\frac{C}{C_0}\right)^{1/4}\right) - \frac{\lambda_c C T}{K_c + (1-R)} \\ \frac{dP(t)}{dt} &= \left(k_p + \frac{\mu_p C}{K_p + C}\right) P \left(1 - \frac{P}{P_0}\right) - \lambda_p P \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \frac{k_t R}{K_t + (1-R)} - \lambda_t T\end{aligned}\tag{2.11}$$

dimana $k_c, \mu_c, C_0, \lambda_c, K_c, k_p, K_p, \mu_p, P_0, \lambda_p, k_r, \lambda_r, \gamma_p, \gamma_c, k_t, K_t$, dan λ_t semuanya adalah koefisien positif. k_c menunjukkan tingkat pertumbuhan basal pada kanker, μ_c menunjukkan peningkatan kanker terhadap *pancreatic stellate cell*, C_0 merupakan kepadatan maksimum dari sel kanker, λ_c adalah laju kematian dari sel kanker, k_p menunjukkan tingkat pertumbuhan basal pada *pancreatic stellate cell*, μ_p menunjukkan peningkatan kanker terhadap kanker, P_0 merupakan kepadatan maksimum dari *pancreatic stellate cell*, λ_c adalah laju kematian dari *pancreatic stellate cell*, k_r menunjukkan tingkat pertumbuhan sitokin pro-inflamasi, λ_r adalah laju kematian dari sitokin pro-inflamasi, γ_p dan γ_c kematian alami sitokin pro-inflamasi yang disebabkan adanya transisi dari makrofag pro-inflamasi kedalam makrofag nti-inflamasi yang bergantung pada *pancreatic stellate cell* dan sel

kanker, k_t menunjukkan laju pertumbuhan sel T CD8+ terhadap makrofag, koefisien ini meningkat menjadi dua kali lipat untuk pengobatan dengan aktivasi imun, λ_t merupakan laju kematian dari sel T CD8+.

2.5 Alur Pembentukan Model

Pertumbuhan organisme di bawah kondisi normal mengikuti hukum universal, yaitu m untuk massa tubuh total tumbuh dengan laju $am^p \left(1 - \left(\frac{m}{M_0}\right)^{1-p}\right)$ dimana $p \approx \frac{3}{4}$. Pertumbuhan kanker dipengaruhi oleh jumlah tingkat pertumbuhan basal sebesar k_c , dan peningkatan *Pancreatic Stellate Cells* (PSC) sebesar $\mu_c P$.

Sehingga diperoleh pertumbuhannya sebagai berikut:

$$k_c + \mu_c P(t)$$

dengan mengikuti hukum universal untuk kepadatan sel kanker dengan C_0 merupakan kepadatan maksimum dari kanker dapat dijelaskan oleh persamaan berikut:

$$C(t)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C(t)}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right)$$

Ketika $IL - 10$ dapat mengurangi kemampuan CTL dalam membunuh sel kanker, diasumsikan tingkat pemindahan sel kanker menjadi penurunan fungsi dari $IL - 10$ oleh sel T sebesar λ_c , sehingga diperoleh:

$$-\frac{\lambda_c C(t)T(t)}{K_c + I_{10}}$$

didapatkan model kepadatan sel kanker pankreas terhadap waktu adalah:

$$\frac{dC(t)}{dt} = (k_c + \mu_c P(t))C(t)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C(t)}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{\lambda_c C(t)T(t)}{K_c + I_{10}}$$

dengan I_{10} merupakan konsentrasi dari sitokin IL10 yang diperoleh dari:

$$\triangleright \frac{dI_{10}(t)}{dt} = k_{10}M_2(t) - \lambda_{10}I_{10}(t)$$

$$k_{10}M_2(t) - \lambda_{10}I_{10}(t) = 0$$

$$k_{10}M_2(t) = \lambda_{10}I_{10}(t)$$

$$\frac{k_{10}M_2(t)}{\lambda_{10}} = I_{10}(t)$$

kemudian untuk menyederhanakan persamaan tersebut, ditetapkan:

$$\frac{\lambda_c C(t)T(t)}{K_c + \eta_{10}M_2} = \frac{\lambda'_c C(t)T(t)}{K'_c + (1 - R)}$$

dengan $\eta_{10} = \frac{k_{10}}{\lambda_{10}}$, $K'_c = \frac{K_c \lambda_M}{\eta_{10} k_m}$, dan $\lambda'_c = \frac{\lambda_c \lambda_M}{\eta_{10} k_m}$ sehingga persamaan untuk model

kepadatan sel kanker pankreas terhadap waktu adalah sebagai berikut:

$$\frac{dC(t)}{dt} = (k_c + \mu_c P(t))C(t)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C(t)}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{\lambda_c C(t)T(t)}{K_c + (1 - R(t))}$$

Tingkat pertumbuhan PSC dipengaruhi oleh jumlah tingkat pertumbuhan basal dalam ketiadaan $TGF - \beta$

$$k_p P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{P_0} \right)$$

$$\frac{\mu_p T_\beta(t)}{K_p + T_\beta(t)}$$

dan tingkat pertumbuhan $TGF - \beta$ diinduksi

$$\left(\frac{\mu_p T_\beta(t)}{K_p + T_\beta(t)} \right) P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{P_0} \right)$$

Populasi PSC dalam tubuh dipengaruhi oleh kematian PSC sebesar λ_p sehingga diperoleh pertumbuhannya sebagai berikut:

$$-\lambda_p P(t)$$

dari uraian tersebut didapatkan model pertumbuhan PSC adalah:

$$\frac{dP(t)}{dt} = \left(k_p + \frac{\mu_p T_\beta(t)}{K_p + T_\beta(t)} \right) P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{P_0} \right) - \lambda_p P(t)$$

dengan $T_\beta(t)$ merupakan konsentrasi dari sitokin TGF- β yang diperoleh dari persamaan berikut:

$$\triangleright \frac{dT_\beta(t)}{dt} = k_\beta P(t) + \mu_\beta C(t) - \lambda_\beta T_\beta(t)$$

$$k_\beta P(t) + \mu_\beta C(t) - \lambda_\beta T_\beta(t) = 0$$

$$k_\beta P(t) + \mu_\beta C(t) = \lambda_\beta T_\beta(t)$$

$$k_\beta P(t) + \mu_\beta C(t) \left(\frac{1}{\lambda_\beta} \right) = T_\beta(t)$$

kemudian dimisalkan $\frac{k_\beta}{\lambda_\beta} = v_c$, $\frac{\mu_\beta}{\lambda_\beta} = v_p$ sehingga persamaannya menjadi:

$$\frac{dP(t)}{dt} = \left(k_p + \mu_p \frac{v_p P(t) + v_c C(t)}{K_p + v_p P(t) + v_c C(t)} \right) P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{P_0} \right) - \lambda_p P(t)$$

dengan mendefinisikan ulang K_p menjadi $\frac{K_p}{v_c}$ maka model kepadatan PSC (*Pancreatic Stellate Cells*) terhadap waktu yaitu:

$$\frac{dP(t)}{dt} = \left(k_p + \frac{\mu_p C(t)}{K_p + C(t)} \right) P(t) \left(1 - \frac{P(t)}{P_0} \right) - \lambda_p P(t)$$

Selanjutnya adalah persamaan dari makrofag pro-inflamasi M_1 dan makrofag anti-inflamasi M_2 yang dijelaskan oleh persamaan berikut:

$$\triangleright \frac{dM_1(t)}{dt} = k_1 - \lambda_1 M_1(t) + \alpha M_2(t) - \left(\alpha_1 T_\beta(t) + \alpha_2 I_6(t) + \alpha_3 S(t) + \alpha_4 G(t) \right) M_1$$

$$\triangleright \frac{dM_2(t)}{dt} = k_2 - \lambda_2 M_2(t) - \alpha M_2(t) + \left(\alpha_1 T_\beta(t) + \alpha_2 I_6(t) + \alpha_3 S(t) + \alpha_4 G(t) \right) M_1$$

dengan I_6 , S , dan G berurutan adalah konsentrasi sitokin IL6, *Macrophages Colony Stimulating Factor* (MCSF), *Granulocyt Macrophages Colony Stimulating Factor* (GMCSF) yang diperoleh dari persamaan, sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dI_6(t)}{dt} &= k_6 P(t) - \lambda_6 I_6(t) & \frac{dS(t)}{dt} &= k_s P(t) - \lambda_s S(t), & \frac{dG(t)}{dt} &= k_g C(t) - \lambda_g G(t) \\
k_6 P(t) - \lambda_6 I_6(t) &= 0 & k_s P(t) - \lambda_s S(t) &= 0 & k_g C(t) - \lambda_g G(t) &= 0 \\
k_6 P(t) &= \lambda_6 I_6(t) & k_s P(t) &= \lambda_s S(t) & k_g C(t) &= \lambda_g G(t) \\
\frac{k_6 P(t)}{\lambda_6} &= I_6(t), & \frac{k_s P(t)}{\lambda_s} &= S(t), & \frac{k_g C(t)}{\lambda_g} &= G(t).
\end{aligned}$$

kemudian dimisalkan $\alpha_1 \frac{k_\beta}{\lambda_\beta} + \alpha_2 \frac{k_6}{\lambda_6} + \alpha_3 \frac{k_s}{\lambda_s} = \gamma_p$, dan $\alpha_1 \frac{\mu_\beta}{\lambda_\beta} + \alpha_4 \frac{k_g}{\lambda_g} = \gamma_c$ sehingga

persamaan untuk M_1 dan M_2 menjadi:

$$\frac{dM_1(t)}{dt} = k_1 - \lambda_1 M_1(t) + \alpha M_2(t) - (\gamma_p P(t) + \gamma_c C(t)) M_1 \quad (2.12)$$

$$\frac{dM_2(t)}{dt} = k_2 - \lambda_2 M_2(t) - \alpha M_1(t) + (\gamma_p P(t) + \gamma_c C(t)) M_1 \quad (2.13)$$

selanjutnya akan dijelaskan perubahan variabel dari M_1 dan M_2 menjadi R , dengan

$M = M_1 + M_2$ merupakan total dari makrofag, sedangkan $R = \frac{M_1}{M}$ adalah bagian

dari makrofag pro-inflamasi, akan dijelaskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
R &= \frac{M_1}{M} & M &= M_1 + M_2 \\
M - M_1 &= M_2 & \\
M_1 &= RM & M - RM &= M_2 \\
&& (1 - R)M &= M_2
\end{aligned}$$

jumlahkan persamaan (2.12) dan (2.13) lalu substitusikan M_1 dan M_2 , sehingga persamaannya menjadi:

$$\begin{aligned}
\frac{dM(t)}{dt} &= k_1 + k_2 - \lambda_1 M_2(t) - \lambda_2 M_1(t) + \alpha M_1(t) - \alpha M_2(t) - (\gamma_p P(t) + \gamma_c C(t)) M_1(t) + (\gamma_p P(t) + \gamma_c C(t)) M_1(t)
\end{aligned}$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = k_1 + k_2 - \lambda_1 M_1(t) - \lambda_2 M_2(t)$$

$$\begin{aligned}
 \frac{dM(t)}{dt} &= k_1 + k_2 - \lambda_1 R(t)M(t) - \lambda(1 - R(t))M(t) \\
 \frac{dM(t)}{dt} &= k_1 + k_2 - \lambda_1 R(t)M(t) - \lambda_2 M(t)R(t)M(t) - \lambda_2 M(t) \\
 \frac{dM(t)}{dt} &= k_1 + k_2 - (\lambda_1 - \lambda_2)R(t)M(t) - \lambda_2 M(t)
 \end{aligned} \tag{2.14}$$

Selanjutnya untuk mendapatkan persamaan $R(t)$ menggunakan $R(t) = \frac{M_1(t)}{M(t)}$, yang

kemudian mensubstitusikan (2.12) dan (2.14) ke dalamnya, menjadi:

$$\begin{aligned}
 \triangleright R(t) &= \frac{k_1 - \lambda_1 M_1(t) + \alpha M_2(t) - (\gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))M_1}{k_1 + k_2 - (\lambda_1 - \lambda_2)R(t)M(t) - \lambda_2 M(t)} \\
 \triangleright R(t) &= \frac{k_1 - \lambda_1 R(t)M(t) + \alpha(1 - R(t))M(t) - (\gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t)M(t)}{k_1 + k_2 - (\lambda_1 - \lambda_2)R(t)M(t) - \lambda_2 M(t)} \\
 \triangleright R(t) &= \frac{k_1 - \lambda_1 R(t)M(t) + \alpha M(t) - \alpha R(t)M(t) - \gamma_p P(t)R(t)M(t) - \gamma_c C(t)R(t)M(t)}{k_1 + k_2 - (\lambda_1 - \lambda_2)R(t)M(t) - \lambda_2 M(t)} \\
 \triangleright (k_1 + k_2 - (\lambda_1 - \lambda_2)R(t)M(t) - \lambda_2 M(t)) \times R(t) &= k_1 - \lambda_1 R(t)M(t) + \alpha M(t) - \\
 &\quad \alpha R(t)M(t) - \gamma_p P(t)R(t)M(t) - \gamma_c C(t)R(t)M(t) \\
 \triangleright k_1 R(t) + k_2 R(t) - \lambda_1 R^2(t)M(t) + \lambda_2 R^2(t)M(t) - \lambda_2 R(t)M(t) &= k_1 - \lambda_1 R(t)M(t) + \\
 &\quad \alpha M(t) - \alpha R(t)M(t) - \gamma_p P(t)R(t)M(t) - \gamma_c C(t)R(t)M(t) \\
 \triangleright \frac{k_1 R(t) + k_2 R(t) - \lambda_1 R^2(t)M(t) + \lambda_2 R^2(t)M(t) - \lambda_2 R(t)M(t)}{M(t)} &= \\
 &\frac{k_1 - \lambda_1 R(t)M(t) + \alpha M(t) - \alpha R(t)M(t) - \gamma_p P(t)R(t)M(t) - \gamma_c C(t)R(t)M(t)}{M(t)} \\
 \triangleright \frac{\frac{k_1 R(t)}{M(t)} + \frac{k_2 R(t)}{M(t)} - \lambda_1 R^2(t) + \lambda_2 R^2(t) - \lambda_2 R(t)}{\frac{M(t)}{M(t)}} &= \frac{\frac{k_1}{M} - \lambda_1 R(t) + \alpha - \alpha R(t) -}{\frac{M(t)}{M(t)}} \\
 &\quad \gamma_p P(t)R(t) - \gamma_c C(t)R(t) \\
 \triangleright \frac{\frac{R(t)}{M(t)}(k_1 + k_2) - \lambda_1 R^2(t) + \lambda_2 R^2(t) - \lambda_2 R(t)}{\frac{M(t)}{M(t)}} &= \alpha + \frac{\frac{k_1}{M}}{\frac{M(t)}{M(t)}} - \lambda_1 R(t) - \alpha R(t) - \\
 &\quad \gamma_p P(t)R(t) - \gamma_c C(t)R(t) \\
 \triangleright \alpha + \frac{\frac{k_1}{M}}{\frac{M(t)}{M(t)}} - \lambda_1 R(t) - \alpha R(t) - \gamma_p P(t)R(t) - \gamma_c C(t)R(t) - \frac{\frac{R(t)}{M(t)}(k_1 + k_2) - \lambda_1 R^2(t) + \lambda_2 R^2(t) - \lambda_2 R(t)}{\frac{M(t)}{M(t)}} &= \\
 &\quad \lambda_2 R^2(t) - \lambda_2 R(t) = 0 \\
 \triangleright \alpha + \frac{\frac{k_1}{M}}{\frac{M(t)}{M(t)}} - \frac{\frac{R(t)}{M(t)}(k_1 + k_2) - \lambda_1 R^2(t) + \lambda_2 R^2(t) - \lambda_2 R(t)}{\frac{M(t)}{M(t)}} - &(\alpha + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t) - \lambda_1 R(t) - \lambda_2 R(t) - \\
 &\quad \lambda_1 R^2(t) + \lambda_2 R^2(t) = 0
 \end{aligned}$$

$$\triangleright \alpha - \frac{R(t)}{M(t)}(k_1 + k_2) + \frac{k_1}{M} - (\lambda_1 - \lambda_2)R(1 - R) - (\alpha + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t) = \frac{dR(t)}{dt}$$

$\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_m$, dan $k_m = k_1 + k_2$ maka

$$\triangleright \frac{dM(t)}{dt} = k_1 + k_2 - (\lambda_1 - \lambda_2)R(t)M(t) - \lambda_2 M(t)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = k_m - (\lambda_m - \lambda_m)R(t)M(t) - \lambda_m M(t)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = k_m - \lambda_m M(t)$$

$$k_m - \lambda_m M(t) = 0$$

$$k_m = \lambda_m M(t)$$

$$\frac{km}{\lambda_m} = M(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \alpha - \frac{R(t)}{M(t)}(k_1 + k_2) + \frac{k_1}{M(t)} - (\lambda_1 - \lambda_2)R(1 - R) - (\alpha + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \alpha - \frac{R(t)}{M(t)}k_m + \frac{k_1}{M(t)} - (\lambda_m - \lambda_m)R(1 - R) - (\alpha + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \alpha - \frac{R(t)}{M(t)}k_m + \frac{k_1}{M(t)} - (\alpha + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \alpha - \frac{R(t)}{\frac{km}{\lambda_m}}k_m + \frac{k_1}{\frac{km}{\lambda_m}} - (\alpha + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \alpha - \lambda_m R(t) + \frac{\lambda_m k_1}{k_m} - (\alpha + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = \alpha + \frac{\lambda_m k_1}{k_m} - (\lambda_m + \alpha + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t)$$

Dengan $k_r = \alpha + \frac{\lambda_m k_1}{k_m}$ dan $\lambda_r = \lambda_m + \alpha$, sehingga

$$\frac{dR(t)}{dt} = k_r - (\lambda_r + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t))R(t)$$

Tingkat pertumbuhan proporsi makrofag pro-inflamasi terhadap total makrofag dipengaruhi oleh tingkat pertumbuhan basal makrofag pro-inflamasi (R) sebesar k_r . Kemudian jumlah kematian alami dari kematian makrofag pro-inflamasi λ_r , dan kematian alami dari transisi dari $M_1 \rightarrow M_2$ yang bergantung pada sel kanker pankreas dan PSC sebesar γ_c dan γ_p . Sehingga diperoleh model pertumbuhan makrofag pro-inflamasi terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dR(t)}{dt} = k_r - (\lambda_r + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t)) R(t)$$

Tingkat pertumbuhan sitotoksik sel T CD8+ (CTL) dipengaruhi oleh adanya tingkat pertumbuhan basal CTL sebesar k_t . Yang pada gilirannya diaktifkan oleh IL-12 dalam hubungannya dengan kompleks histokompatibilitas utama kelas II (MHC II) pada permukaan makrofag dan proses terakhir dihambat oleh IL-10, diperoleh:

$$k_t \frac{I_{12}}{K_t + I_{10}(t)}$$

$$\triangleright \frac{dI_{12}(t)}{dt} = k_{12} M_1(t) - \lambda_{12} I_{12}(t)$$

$$k_{12} M_1(t) - \lambda_{12} I_{12}(t) = 0$$

$$k_{12} M_1(t) = \lambda_{12} I_{12}(t)$$

$$\frac{k_{12} M_1(t)}{\lambda_{12}} = I_{12}(t)$$

Populasi sitotoksik sel T CD8+ (CTL) dalam tubuh dipengaruhi oleh kematian sitotoksik CD8+ sel T (CTL) sebesar λ_t

$$-\lambda_t T(t)$$

dari uraian tersebut, diperoleh model dinamika dari kepadatan sitotoksik CD8+ sel T (CTL) terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = k_t \frac{I_{12}(t)}{K_t + I_{10}(t)} - \lambda_t T(t)$$

Dengan $\frac{k_t k_{12}}{\lambda_{12}} M_1(t) = \eta_{12}$, $\frac{k_{10}}{\lambda_{10}} M_2(t) = \eta_{10}$ dan $kt = \frac{\eta_{12}}{\eta_{10}}$ Kemudian untuk menyederhanakan persamaan tersebut, maka:

$$\frac{dT(t)}{dt} = k_t \frac{\eta_{12}(t)}{K_t + I_{10}(t)} - \lambda_t T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = k_t \frac{\frac{k_{12} M_1(t)}{\lambda_{12}}}{K_t + \frac{k_{10}}{\lambda_{10}} M_2(t)} - \lambda_t T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = k_t \frac{\frac{k_{12}}{\lambda_{12}} R(t) M(t)}{K_t + \frac{k_{10}}{\lambda_{10}} (1 - R(t)) M(t)} - \lambda_t T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = k_t \frac{\frac{k_{12}}{\lambda_{12}} R(t)}{K_t + \frac{k_{10}}{\lambda_{10}} (1 - R(t))} - \lambda_t T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{\eta_{12} R(t)}{K_t + \eta_{10} (1 - R(t))} - \lambda_t T(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{k_t R(t)}{K_t + (1 - R(t))} - \lambda_t T(t)$$

sehingga persamaan model dinamika dari kepadatan

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{k_t R(t)}{K_t + (1 - R(t))} - \lambda_t T(t)$$

Akhirnya, didapatkan empat model sederhana sistem persamaan diferensial untuk kanker pankreas sebagai berikut:

$$\frac{dC(t)}{dt} = (k_c + \mu_c P(t)) C(t)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C(t)}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{\lambda_c C(t) T(t)}{K_c + (1 - R)}$$

$$\frac{dP(t)}{dt} = \left(k_p + \frac{\mu_p C(t)}{K_p + C(t)} \right) P(T) \left(1 - \frac{P(t)}{P_0} \right) - \lambda_p P(t)$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = k_r - (\lambda_r + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t)) R(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = \frac{k_t R(t)}{K_t + (1 - R(t))} - \lambda_t T(t)$$

2.6 Kesehatan dalam Islam

Sehat biasanya diartikan sebagai suatu keadaan yang baik bagi seluruh anggota tubuh, dan dapat menjalankan fungsinya. Dalam Munjid al-Thulab, Fu'ad Ifram al-Bustamy berpendapat bahwa sehat adalah hilangnya penyakit, dan berarti pula sesuatu yang terbebas, dan selamat dari segala yang tercela (Abuddin, 2004). Manusia terkadang lalai terhadap nikmat yang dikaruniakan oleh Allah, salah satu

nikmat yang sering dilalaikannya adalah nikmat sehat. Seperti dalam hadits yang diriwayatkan oleh Bukhari menyebutkan bahwa ada dua nikmat yang sering kali dilalaikan oleh manusia, yaitu nikmat kesehatan dan waktu luang:

“Dua nikmat, kebanyakan manusia tertipu dengan keduanya, yaitu kesehatan dan waktu luang” (HR. Bukhari).

Seringkali manusia lupa bersyukur atas nikmat yang Allah limpahkan kepadanya. Lalu, ketika diuji dengan sakit barulah akan merasakan betapa nikmatnya saat tubuh sehat. Menurut Hardi (2015) banyak manusia yang sehat, namun tertipu dengan kesehatannya. Nikmat sehat yang Allah limpahkan tidak digunakan untuk taat, namun untuk maksiat. Padahal badan yang sehat akan ditanyakan, digunakan untuk apa. Apakah digunakan untuk mendatangi majlis ilmu ataukah untuk mendatangi tempat maksiat. ketika sudah terbaring lemah karena sakit barulah manusia merasa menyesal. Menjaga kesehatan merupakan kewajiban bagi manusia. Sebab jika tubuh sehat maka manusia bisa melakukan aktifitasnya dengan baik. Manusia diberi kemuliaan lebih berupa akal, maka sebaiknya menjaga agar nikmat waktu dan kesehatan yang dikaruniakan Allah tidak sia-sia dan menyesal nantinya.

Islam telah mengajarkan bagaimana cara menjaga kesehatan yaitu dengan mengatur pola makan yang baik. Sebab, efek dari pola makan buruk, yang berlebihan dan tidak teratur akan menimbulkan suatu penyakit. Salah satu penyakit yang disebabkan karena pola makan yang buruk, dalam hal ini tidak teratur dan berlebihan adalah obesitas. Dan obesitas sendiri merupakan salah satu penyebab terjadinya kanker pankreas.

Seperti yang disebutkan dalam al-Quran Surat al-A'raf yang artinya:

“Hai anak Adam, pakailah pakaianmu yang indah di setiap (memasuki) mesjid, makan dan minumlah, dan janganlah berlebih-lebihan. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berlebih-lebihan” (QS. al-A'raf/7:31).

makan dan minumlah kalian, dan janganlah berlebih-lebihan, Imam Bukhari mengatakan, Ibnu Abbas berkata bahwa makna yang dimaksud ialah makanlah sesukamu dan berpakaianlah sesukamu selagi engkau hindari dua pekerja, yaitu berlebih-lebihan dan sompong. Artinya, ini menganjurkan manusia untuk makan dan minum sesuai keinginannya, asalkan tidak berlebihan. Sebab pola makan yang berlebihan akan mengakibatkan sakit sehingga tubuh tidak bisa bekerja dengan baik. Seperti dalam penelitian modern yang telah didapatkan bahwa makan dengan porsi sedikit dapat mengurangi resiko terkena penyakit jantung, dapat memaksimalkan sistem metabolisme tubuh, memaksimalkan sistem pencernaan, dan membuat harapan hidup lebih lama (Komandoko, 2010).

Jika seseorang terlanjur sakit, Islam sendiri menganjurkan untuk berobat dalam Aiman bin Abdul Fattah yang diterjemahkan oleh Hawin Murtadlo (2005) salah satu prinsip pengobatan menurut standar Islam adalah berobat kepada ahlinya, ini menunjukkan bahwa pengobatan yang dilakukan harus ilmiah dalam arti dapat diukur. Seorang dokter dalam mengembangkan pengobatannya dapat diukur kebenaran metodologinya oleh dokter lainnya.

Rasulullah Saw bersabda yang artinya “untuk kalian ada habbatus sauda (jinten hitam) yang didalamnya terdapat penyembuh bagi segala macam penyakit kecuali kematian”. Pada kongres kanker International di New Delhi, minyak habbatussauda diperkenalkan ilmuwan kanker Immunobiologi Laboratory dari California Selatan, dapat merangsang sumsum tulang dan sel-sel kekebalan,

inferonnya menghasilkan sel-sel normal terhadap virus yang merusak sekaligus menghancurkan sel-sel tumor dan meningkatkan antibody (Mufligh:2013). Begitulah bagaimana Islam sangat memperhatikan masalah kesehatan dan pengobatannya.



BAB III

PEMBAHASAN

Pada bab ini akan dibahas penyelesaian numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas yang disusun oleh Youram Louzoun dan lainnya (2014) dengan menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45). Model tersebut berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinier yang terdiri dari empat variabel bergantung yang dirumuskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dC(t)}{dt} &= (k_c + \mu_c P(t)) C(t)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C(t)}{C_0} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{\lambda_c C(t) T(t)}{K_c + (1 - R(t))} \\
 \frac{dP(t)}{dt} &= \left(k_p + \frac{\mu_p C(t)}{K_p + C(t)} \right) P(t) \left(1 - \left(\frac{P(t)}{P_0} \right) \right) - \lambda_p P(t) \\
 \frac{dR(t)}{dt} &= k_r - \left(\lambda_r + \gamma_p P(t) + \gamma_c C(t) \right) R(t) \\
 \frac{dT(t)}{dt} &= \frac{k_t R(t)}{K_t + (1 - R(t))} - \lambda_t T(t)
 \end{aligned} \tag{3.1}$$

dengan $C(t)$, $P(t)$, $R(t)$, dan $T(t)$ secara berturut-turut menunjukkan populasi dari kepadatan sel kanker pankreas, kepadatan *pancreatic stellate cell*, populasi dari makrofag, dan populasi dari sel T sitotoksik CD8+ pada saat t waktu. Sedangkan $C(0)$, $P(0)$, $R(0)$, dan $T(0)$ merupakan jumlah populasi kanker pankreas, *pancreatic stellate cell*, makrofag dan sel T pada saat $t = 0$. Untuk pasien tanpa adanya pengobatan parameter yang digunakan adalah $k_c, \mu_c, C_0, \lambda_c, K_c, k_p, \mu_p, K_p, P_0, \lambda_p, k_r, \lambda_r, \gamma_p, \gamma_c, k_t, K_t$ dan λ_t , untuk pasien dengan pengobatan aktivasi imun maka parameter k_t naik menjadi dua kali lipat.

3.1 Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas Menggunakan Metode *Runge Kutta Fehlberg*

3.1.1 Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan Kanker Pankreas Menggunakan Metode *Runge Kutta Fehlberg* Orde-4

Menyelesaikan sistem persamaan diferensial nonlinier (3.1) dengan metode RKF 45 dapat dilakukan dengan langkah-langkah sebagai berikut:

Langkah 1

Mengidentifikasi nilai awal dan nilai parameter dari setiap pada sistem persamaan diferensial (3.1) diberikan pada tabel 3.1 di bawah ini.

Tabel 3.1 Nilai Parameter dan nilai awal

Parameter	Nilai dengan unit	
C_0	10^6 sel / mL	Estimasi
P_0	10^5 sel / mL	Estimasi
k_c	$7,5 \times 10^{-2} \text{ sel}^{1/4} \text{mL}^{-1/4} \text{hari}^{-1}$	Estimasi
μ_c	$\frac{20k_c}{P_0}$	Estimasi
K_c	0,1	
λ_c	10^{-7} mL / sel / hari	
k_p	0,2 / hari	estimasi
μ_p	$20k_p$	estimasi
K_p	$C_0/100$	estimasi
λ_p	0,15 / hari	
k_r	0,2 / hari	
λ_r	0,22 / hari	
γ_p	$0,02\lambda_r/P_s$	
γ_c	$= \gamma_p$	estimasi
k_t	3300 sel / mL / hari	estimasi
K_t	$= K_c$	estimasi
λ_t	0,3 / hari	estimasi
$C(0)$	0,25 sel/mL	
$P(0)$	0,35 sel/mL	
$R(0)$	0,2 sel/mL	
$T(0)$	0,45 sel/mL	

Langkah 2

Pada penelitian ini penulis menentukan waktu (t) yang akan didelesaikan adalah pada saat $t = 200$ hari dengan $h = 0,1$. Berdasarkan langkah 1 sistem persamaan (3.1) ditulis menjadi:

$$\begin{aligned}\frac{dC(t)}{dt} &= \left(7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times 10^{-5}P(t)\right)C(t)^{\frac{3}{4}}\left(1 - \left(\frac{C(t)}{10^6}\right)^{\frac{1}{4}}\right) - \frac{10^{-7}C(t)T(t)}{0,1+(1-R(t))} \\ \frac{dP(t)}{dt} &= \left(0,2 + \frac{4C(t)}{10^4+C(t)}\right)P(t)\left(1 - \left(\frac{P(t)}{10^5}\right)\right) - 0,15P(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= 0,2 - \left(0,22 + 0,000000176P(t) + 0,000000176C(t)\right)R(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \frac{3300R(t)}{0,1+(1-R(t))} - 0,3T(t)\end{aligned}\quad (3.2)$$

persamaan (3.2) di atas dapat ditulis menjadi:

$$\begin{aligned}\frac{dC(t)}{dt} &= f_1(t, C, P, R, T) \\ \frac{dP(t)}{dt} &= f_2(t, C, P, R, T) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= f_3(t, C, P, R, T) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= f_4(t, C, P, R, T)\end{aligned}$$

dengan

$$\begin{aligned}f_1(t, C, P, R, T) &= \left(7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times 10^{-5}P(t)\right)C(t)^{\frac{3}{4}}\left(1 - \left(\frac{C(t)}{10^6}\right)^{\frac{1}{4}}\right) - \frac{10^{-7}C(t)T(t)}{0,1+(1-R(t))} \\ f_2(t, C, P, R, T) &= \left(0,2 + \frac{4C(t)}{10^4+C(t)}\right)P(t)\left(1 - \left(\frac{P(t)}{10^5}\right)\right) - 0,15P(t) \\ f_3(t, C, P, R, T) &= 0,2 - \left(0,22 + 0,000000176P(t) + 0,000000176C(t)\right)R(t) \\ f_4(t, C, P, R, T) &= \frac{3300R(t)}{0,1+(1-R(t))} - 0,3T(t)\end{aligned}$$

Langkah 3

Merujuk pada persamaan (2.9) untuk formula metode RKF Orde-4 maka persamaan (3.2) ditulis menjadi:

$$C_{i+1} = C_i + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{256}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{1}{5}k_5$$

$$\begin{aligned}
 P_{i+1} &= P_i + \frac{25}{216}l_1 + \frac{1408}{256}l_3 + \frac{2197}{4104}l_4 - \frac{1}{5}l_5 \\
 R_{i+1} &= R_i + \frac{25}{216}m_1 + \frac{1408}{256}m_3 + \frac{2197}{4104}m_4 - \frac{1}{5}m_5 \\
 T_{i+1} &= T_i + \frac{25}{216}n_1 + \frac{1408}{256}n_3 + \frac{2197}{4104}n_4 - \frac{1}{5}n_5
 \end{aligned} \tag{3.3}$$

Langkah 4

Telah diberikan $h = 0,1$ pada langkah 2, maka pada langkah 4 ini akan diperoleh:

$$k_1 = (0,1)f_1(t_i, C_i, P_i, R_i, T_i)$$

$$l_1 = (0,1)f_2(t_i, C_i, P_i, R_i, T_i)$$

$$m_1 = (0,1)f_3(t_i, C_i, P_i, R_i, T_i)$$

$$n_1 = (0,1)f_4(t_i, C_i, P_i, R_i, T_i)$$

$$k_2 = (0,1)f_1\left(t_i + \frac{1}{4}(0,1), C_i + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1\right)$$

$$l_2 = (0,1)f_2\left(t_i + \frac{1}{4}(0,1), C_i + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1\right)$$

$$m_2 = (0,1)f_3\left(t_i + \frac{1}{4}(0,1), C_i + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1\right)$$

$$n_2 = (0,1)f_4\left(t_i + \frac{1}{4}(0,1), C_i + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1\right)$$

$$\begin{aligned}
 k_3 &= (0,1)f_1\left(t_i + \frac{3}{8}(0,1), C_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_i + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
 &\quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2\right)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 l_3 &= (0,1)f_2\left(t_i + \frac{3}{8}(0,1), C_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_i + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
 &\quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2\right)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 m_3 &= (0,1)f_3\left(t_i + \frac{3}{8}(0,1), C_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_i + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
 &\quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2\right)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 n_3 &= (0,1)f_4\left(t_i + \frac{3}{8}(0,1), C_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_i + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
 &\quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2\right)
 \end{aligned}$$

$$k_4 = (0,1)f_1 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}(0,1), C_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$l_4 = (0,1)f_2 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}(0,1), C_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$m_4 = (0,1)f_3 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}(0,1), C_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$n_4 = (0,1)f_4 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}(0,1), C_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$k_5 = (0,1)f_1 \left(\begin{array}{l} t_i + 0,1, C_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_i + \frac{439}{216}l_1 \\ - 8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ - \frac{845}{4104}l_4, T_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right)$$

$$l_5 = (0,1)f_2 \left(\begin{array}{l} t_i + 0,1, C_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_i + \frac{439}{216}l_1 \\ - 8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ - \frac{845}{4104}l_4, T_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right)$$

$$m_5 = (0,1)f_3 \left(\begin{array}{l} t_i + 0,1, C_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_i + \frac{439}{216}l_1 \\ - 8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ - \frac{845}{4104}l_4, T_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right)$$

$$n_5 = (0,1)f_4 \left(\begin{array}{l} t_i + 0,1, C_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_i + \frac{439}{216}l_1 \\ - 8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ - \frac{845}{4104}l_4, T_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right)$$

$$k_6 = (0,1)f_1 \begin{pmatrix} t_i + \frac{1}{2}(0,1), C_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_i - \frac{8}{27}l_1 \\ + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{pmatrix}$$

$$l_6 = (0,1)f_2 \begin{pmatrix} t_i + \frac{1}{2}(0,1), C_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_i - \frac{8}{27}l_1 \\ + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{pmatrix}$$

$$m_6 = (0,1)f_3 \begin{pmatrix} t_i + \frac{1}{2}(0,1), C_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_i - \frac{8}{27}l_1 \\ + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{pmatrix}$$

$$n_6 = (0,1)f_4 \begin{pmatrix} t_i + \frac{1}{2}(0,1), C_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_i - \frac{8}{27}l_1 \\ + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{pmatrix}$$

kemudian untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ akan diperoleh

$$k_1 = (0,1)f_1(0, 0,25, 0,35, 0,2, 0,45)$$

$$= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times 10^{-5}(0,35))(0,25)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{0,25}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,25 \times 0,45}{0,1 + (1 - 0,2)} \right)$$

$$= 0,002592537938362$$

$$l_1 = (0,1)f_2(0, 0,25, 0,35, 0,2, 0,45)$$

$$= (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,25)}{10^4 + 0,25} \right) 0,35 \left(1 - \left(\frac{0,35}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,35) \right)$$

$$= 0,001753475400252$$

$$m_1 = (0,1)f_3(0, 0,25, 0,35, 0,2, 0,45)$$

$$= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,35) + 0,000000176(0,25))0,2)$$

$$= 0,015599997888000$$

$$n_1 = (0,1)f_4(0, 0,25, 0,35, 0,2, 0,45)$$

$$\begin{aligned}
&= (0,1) \left(\frac{\frac{3300(0,2)}{0,1+(1-0,2)}}{} - 0,3(0,45) \right) \\
&= 73,319833333333335
\end{aligned}$$

selanjutnya mencari nilai k_2 , l_2 , m_2 dan n_2 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
k_2 &= (0,1)f_1 \left(t_0 + \frac{1}{4}(0,1), C_0 + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right) \\
&= (0,1)f_1(0,025, 0,250648134484591, 0,350438368850063, \\
&\quad 0,200438368850063, 18,779958333333333) \\
&= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
&\quad \left. 10^{-5}(0,350438368850063))(0,250648134484591)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,250648134484591}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,250648134484591 \times 18,77995833333333}{0,1 + (1 - 0,200438368850063)} \right) \\
&= 0,002597487727309
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
l_2 &= (0,1)f_2 \left(t_0 + \frac{1}{4}(0,1), C_0 + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right) \\
&= (0,1)f_2(0,025, 0,250648134484591, 0,350438368850063, \\
&\quad 0,200438368850063, 18,77995833333333) \\
&= (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,250648134484591)}{10^4 + 0,250648134484591} \right) 0,350438368850063 \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,350438368850063}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,350438368850063) \right) \\
&= 0,001755680651402
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_2 &= (0,1)f_3 \left(t_0 + \frac{1}{4}(0,1), C_0 + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right) \\
&= (0,1)f_3(0,025, 0,250648134484591, 0,350438368850063, \\
&\quad 0,200438368850063, 18,77995833333333) \\
&= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,350438368850063) + \\
&\quad 0,000000176(0,250648134484591))0,200438368850063) \\
&= 0,015514197854533
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
n_2 &= (0,1)f_4 \left(t_0 + \frac{1}{4}(0,1), C_0 + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right) \\
&= (0,1)f_4(0,025, 0,250648134484591, 0,350438368850063, \\
&\quad 0,200438368850063, 18,77995833333333)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= (0,1) \left(\frac{\frac{3300(0,200438368850063)}{0,1+(1-0,200438368850063)}}{0,1+(1-0,200438368850063)} - 0,3(18,779958333333333) \right) \\
&= 74,525318788347462
\end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_3 , l_3 , m_3 dan n_3 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
k_3 &= (0,1)f_1 \left(t_0 + \frac{3}{8}(0,1), C_0 + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_0 + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_0 + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, T_0 + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right) \\
&= (0,1)f_1(0,0375, 0,250973593855027, 0,350658173501980, \\
&\quad 0,205825867948587, 28,283980284222725) \\
&= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
&\quad \left. 10^{-5}(0,350658173501980))(0,250973593855027)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,250973593855027}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,250973593855027 \times 28,283980284222725}{0,1+(1-0,205825867948587)} \right) \\
&= 0,002599970889396 \\
l_3 &= (0,1)f_2 \left(t_0 + \frac{3}{8}(0,1), C_0 + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_0 + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_0 + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, T_0 + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right) \\
&= (0,1)f_2(0,0375, 0,250973593855027, 0,350658173501980, \\
&\quad 0,205825867948587, 28,283980284222725) \\
&= (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,250973593855027)}{10^4+0,250973593855027} \right) 0,350658173501980 \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,350658173501980}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,350658173501980) \right) \\
&= 0,001756786412270 \\
m_3 &= (0,1)f_3 \left(t_0 + \frac{3}{8}(0,1), C_0 + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_0 + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_0 + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, T_0 + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right) \\
&= (0,1)f_3(0,0375, 0,250973593855027, 0,350658173501980, \\
&\quad 0,205825867948587, 28,283980284222725) \\
&= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,350658173501980) + \\
&\quad 0,000000176(0,250973593855027))0,205825867948587) \\
&= 0,015471828725699
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
n_3 &= (0,1)f_4 \left(t_0 + \frac{3}{8}(0,1), C_0 + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_0 + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_0 + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
&\quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_0 + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right) \\
&= (0,1)f_4 (0,0375, 0,250973593855027, 0,350658173501980, \\
&\quad 0,205825867948587, 28,283980284222725) \\
&= (0,1) \left(\frac{3300(0,205825867948587)}{0,1+(1-0,205825867948587)} - 0,3(28,283980284222725) \right) \\
&= 75,112676502169251
\end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_4 , l_4 , m_4 dan n_4 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
k_4 &= (0,1)f_1 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{12}{13}(0,1), C_0 + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_0 \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_0 + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_0 + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_1 (0,09230769231, 0,252401574542250, 0,351622361150257, \\
&\quad 0,214255545630259, 70,133072591590846) \\
&= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
&\quad \left. 10^{-5} (0,351622361150257)) (0,252401574542250)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,252401574542250}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,252401574542250 \times 70,133072591590846}{0,1+(1-0,214255545630259)} \right) \\
&= 0,002610799384121
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
l_4 &= (0,1)f_2 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{12}{13}(0,1), C_0 + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_0 \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_0 + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_0 + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_2 (0,09230769231, 0,252401574542250, 0,351622361150257, \\
&\quad 0,214255545630259, 70,133072591590846) \\
&= (0,1) \left((0,2 + \frac{4(0,252401574542250)}{10^4+0,252401574542250}) 0,351622361150257 \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,351622361150257}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,351622361150257) \right) \\
&= 0,001761612841002
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_4 &= (0,1)f_3 \left(t_0 + \frac{12}{13}(0,1), C_0 + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_0 \right. \\
&\quad \left. + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_0 + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \right. \\
&\quad \left. + \frac{7296}{2197}m_3, T_0 + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \right) \\
&= (0,1)f_3(0,09230769231, 0,252401574542250, 0,351622361150257, \\
&\quad 0,214255545630259, 70,133072591590846) \\
&= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,351622361150257) + \\
&\quad 0,000000176(0,252401574542250))0,214255545630259) \\
&= 0,015287305296245 \\
\\
n_4 &= (0,1)f_4 \left(t_0 + \frac{12}{13}(0,1), C_0 + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_0 \right. \\
&\quad \left. + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_0 + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \right. \\
&\quad \left. + \frac{7296}{2197}m_3, T_0 + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \right) \\
&= (0,1)f_4(0,09230769231, 0,252401574542250, 0,351622361150257, \\
&\quad 0,214255545630259, 70,133072591590846) \\
&= (0,1) \left(\frac{3300(0,252401574542250)}{0,1+(1-0,252401574542250)} - 0,3(70,133072591590846) \right) \\
&= 77,707362945886146
\end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_5 , l_5 , m_5 dan n_5 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$)

dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan

$T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
k_5 &= (0,1)f_1 \left(t_0 + 0,1, C_0 + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_0 + \frac{439}{216}l_1 \right. \\
&\quad \left. - 8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_0 + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \right. \\
&\quad \left. - \frac{845}{4104}l_4, T_0 + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \right) \\
&= (0,1)f_1(0,1, 0,253514770337679, 0,352374325713188, \\
&\quad 0,220860072246111, 102,4388382241769) \\
&= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
&\quad \left. 10^{-5} (0,352374325713188)) (0,253514770337679)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,253514770337679}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,253514770337679 \times 102,4388382241769}{0,1 + (1 - 0,220860072246111)} \right) \\
&= 0,002612382941707
\end{aligned}$$

$$l_5 = (0,1)f_2 \begin{pmatrix} t_0 + 0,1, C_0 + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_0 + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_0 + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_0 + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{pmatrix}$$

$$= (0,1)f_2 (0,1, 0,253514770337679, 0,352374325713188, 0,220860072246111, 102,4388382241769)$$

$$\begin{aligned} &= (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,253514770337679)}{10^4 + 0,253514770337679} \right) 0,352374325713188 \left(1 - \frac{0,352374325713188}{10^5} \right) - 0,15(0,352374325713188) \right) \\ &= 0,001762318895227 \end{aligned}$$

$$m_5 = (0,1)f_3 \begin{pmatrix} t_0 + 0,1, C_0 + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_0 + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_0 + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_0 + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{pmatrix}$$

$$= (0,1)f_3 (0,1, 0,253514770337679, 0,352374325713188, 0,220860072246111, 102,4388382241769)$$

$$\begin{aligned} &= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,352374325713188) + 0,000000176(0,253514770337679))0,220860072246111) \\ &= 0,01526050777943 \end{aligned}$$

$$n_5 = (0,1)f_4 \begin{pmatrix} t_0 + 0,1, C_0 + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_0 + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_0 + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_0 + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{pmatrix}$$

$$= (0,1)f_4 (0,1, 0,253514770337679, 0,352374325713188, 0,220860072246111, 102,4388382241769)$$

$$\begin{aligned} &= (0,1) \left(\frac{3300(0,220860072246111)}{0,1 + (1 - 0,220860072246111)} - 0,3(102,4388382241769) \right) \\ &= 78,087005522900114 \end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_6, l_6, m_6 dan n_6 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0, C_1 = C(0) = 0,25, P_1 = P(0) = 0,35, R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
k_6 &= (0,1)f_1 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{1}{2}(0,1), C_0 - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_0 - \frac{8}{27}l_1 \\ + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_0 - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_0 - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_1 (0,05, 0,251298713174596, 0,350877827532684, \\
&\quad 0,207757205754837, 37,720217282353637) \\
&= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
&\quad \left. 10^{-5} (0,350877827532684)) (0,251298713174596)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{(0,251298713174596)^{\frac{1}{4}}}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,251298713174596 \times 37,720217282353637}{0,1 + (1 - 0,207757205754837)} \right) \\
&= 0,002522690471591 \\
l_6 &= (0,1)f_2 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{1}{2}(0,1), C_0 - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_0 - \frac{8}{27}l_1 \\ + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_0 - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_0 - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_2 (0,05, 0,251298713174596, 0,350877827532684, \\
&\quad 0,207757205754837, 37,720217282353637) \\
&= (0,1) \left((0,2 + \frac{4(0,251298713174596)}{10^4 + 0,251298713174596}) 0,350877827532684 \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,350877827532684}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,350877827532684) \right) \\
&= 0,001722565294461 \\
m_6 &= (0,1)f_3 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{1}{2}(0,1), C_0 - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_0 - \frac{8}{27}l_1 \\ + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_0 - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_0 - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_3 (0,05, 0,251298713174596, 0,350877827532684, \\
&\quad 0,207757205754837, 37,720217282353637) \\
&= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,350877827532684) + \\
&\quad 0,000000176(0,251298713174596)) 0,207757205754837) \\
&= 0,016794589385067
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
n_6 &= (0,1)f_4 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{1}{2}(0,1), C_0 - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_0 - \frac{8}{27}l_1 \\ + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_0 - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_0 - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_4 (0,05, 0,251298713174596, 0,350877827532684, \\
&\quad 0,207757205754837, 37,720217282353637) \\
&= (0,1) \left(\frac{3300(0,207757205754837)}{0,1+(1-0,207757205754837)} - 0,3(37,720217282353637) \right) \\
&= 58,195124083322895
\end{aligned}$$

Langkah 5

Substitusikan nilai-nilai k_1 sampai k_6 , l_1 sampai l_6 , m_1 sampai m_6 , dan n_1 sampai n_6 yang diperoleh pada langkah 4 ke persamaan (3.3), sehingga diperoleh solusi numerik dari persamaan (3.2) sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
C_{0+1} &= C_0 + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{256}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{1}{5}k_5 \\
C_1 &= 0,25 + \frac{25}{216}(0,002592537938362) + \frac{1408}{256}(0,002599970889396) \\
&\quad + \frac{2197}{4104}(0,002610799384121) - \frac{1}{5}(0,002612382941707) \\
C_1 &= 0,25260242501674
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P_{0+1} &= P_0 + \frac{25}{216}l_1 + \frac{1408}{256}l_3 + \frac{2197}{4104}l_4 - \frac{1}{5}l_5 \\
P_1 &= 0,35 + \frac{25}{216}(0,001753475400252) + \frac{1408}{256}(0,001756786412270) \\
&\quad + \frac{2197}{4104}(0,001761612841002) - \frac{1}{5}(0,001762318895227) \\
P_1 &= 0,35175788043547
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
R_{0+1} &= R_0 + \frac{25}{216}m_1 + \frac{1408}{256}m_3 + \frac{2197}{4104}m_4 - \frac{1}{5}m_5 \\
R_1 &= 0,2 + \frac{25}{216}(0,015599997888000) + \frac{1408}{256}(0,015471828725699) \\
&\quad + \frac{2197}{4104}(0,015287305296245) - \frac{1}{5}(0,01526050777943) \\
R_1 &= 0,21543014612586
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
T_{0+1} &= T_0 + \frac{25}{216} n_1 + \frac{1408}{256} n_3 + \frac{2197}{4104} n_4 - \frac{1}{5} n_5 \\
T_1 &= 0,45 + \frac{25}{216} (73,319833333333335) + \frac{1408}{256} (75,112676502169251) \\
&\quad + \frac{2197}{4104} (77,707362945886146) - \frac{1}{5} (78,087005522900114) \\
T_1 &= 76,14932278663150
\end{aligned}$$

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut diketahui bahwa pada saat $t = 0,1$, besarnya $C_1 = 0,25260242501674$, $P_1 = 0,35175788043547$, $R_1 = 0,21543014612586$, dan $T_1 = 76,14932278663150$. Selanjutnya dengan cara yang sama pada iterasi ke 2 saat $t = 0,2$ sampai iterasi ke 2001 saat $t = 200$, perhitungan dilakukan dengan menggunakan bantuan program Matlab sehingga diperoleh nilai sebagai berikut.

Tabel 3.2 Solusi $C(t), P(t), R(t)$ dan $T(t)$ menggunakan metode RKF orde-4

i	t	C_{i+1}	P_{i+1}	R_{i+1}	T_{i+1}
0	0,1	0,25260242501674	0,35175788043547	0,21543014612586	76,14932278663150
10	1	0,27692731331446	0,36798323651230	0,34003617345808	964,58729053911838
100	10	0,61029977145018	0,57800092399390	0,83052651631783	23601,25518221568900
1000	100	8,39164198632915	59,68500924020938	0,90905023625295	52369,28833596132600
2000	200	68,43506661946827	12334,69089036999300	0,90177878309966	50365,49289013374100

3.1.2 Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan Kanker Pankreas Menggunakan Metode Runge Kutta Fehlberg Orde-5

Penyelesaian untuk sistem persamaan diferensial (3.2) dengan menggunakan metode RKF orde-5 dilakukan dengan langkah-langkah yang sama dengan metode RKF orde-4. Maka nilai-nilai k_1 sampai k_6 , l_1 sampai l_6 , m_1 sampai m_6 , dan n_1 sampai n_6 yang diperoleh dari hasil perhitungan metode RKF orde-4 disubstitusikan langsung ke dalam formula RKF orde-5 yang merujuk pada persamaan (2.10), sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\hat{C}_{i+1} &= C_i + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\
\hat{C}_{0+1} &= C_0 + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6
\end{aligned}$$

$$\hat{C}_1 = 0,25 + \frac{16}{135} (0,002592537938362) + \frac{6656}{12825} (0,002599970889396) + \\ \frac{288561}{56437} (0,002610799384121) - \frac{9}{50} (0,002612382941707) + \\ \frac{2}{55} (0,002522690471591)$$

$$\hat{C}_1 = 0,25259952622280$$

$$\widehat{P}_{i+1} = P_i + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{P}_{0+1} = P_0 + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{P}_1 = 0,35 + \frac{16}{135} (0,001753475400252) + \frac{6656}{12825} (0,001756786412270) + \\ \frac{288561}{56437} (0,001761612841002) - \frac{9}{50} (0,001762318895227) + \\ \frac{2}{55} (0,001722565294461)$$

$$\widehat{P}_1 = 0,35175659655238$$

$$\widehat{R}_{i+1} = R_i + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{R}_{0+1} = R_0 + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{R}_1 = 0,2 + \frac{16}{135} (0,015599997888000) + \frac{6656}{12825} (0,0154718287225699) + \\ \frac{288561}{56437} (0,015287305296245) - \frac{9}{50} (0,01526050777943) + \\ \frac{2}{55} (0,016794589385067)$$

$$\widehat{R}_1 = 0,21547976418452$$

$$\widehat{T}_{i+1} = T_i + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{T}_{0+1} = T_0 + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{T}_1 = 0,45 + \frac{16}{135} (73,319833333333335) + \frac{6656}{12825} (75,112676502169251) + \\ \frac{288561}{56437} (77,707362945886146) - \frac{9}{50} (78,087005522900114) + \\ \frac{2}{55} (58,195124083322895)$$

$$\widehat{T}_1 = 75,51288095453819$$

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut diketahui bahwa pada saat $t = 0,1$, besarnya $\hat{C}_1 = 0,25259952622280$, $\hat{P}_1 = 0,35175659655238$, $\hat{R}_1 = 0,21547976418452$, dan $\hat{T}_1 = 75,51288095453819$. Selanjutnya dengan cara yang sama pada iterasi ke 2 saat $t = 0,2$ sampai iterasi ke 2001 saat $t = 200$, perhitungan dilakukan dengan menggunakan bantuan program Matlab sehingga diperoleh nilai sebagai berikut.

Tabel 3.3 Solusi $\hat{C}(t)$, $\hat{P}(t)$, $\hat{R}(t)$ dan $\hat{T}(t)$ menggunakan metode RKF orde-5

i	t	\hat{C}_{i+1}	\hat{P}_{i+1}	\hat{R}_{i+1}	\hat{T}_{i+1}
0	0,1	0,25259952622280	0,35175659655238	0,21547976418452	75,51288095453819
10	1	0,27689690134683	0,36796979928911	0,34044309140437	960,34821027432963
100	10	0,60983036245130	0,57778866879992	0,83108650400145	23668,27128041668400
1000	100	8,38522647330567	59,44658088666918	0,90905038019789	52369,32907911240200
2000	200	67,86356761658243	12246,10600048865900	0,90183134317455	50379,62505090774400

3.1.3 Penyelesaian Numerik Model Pengobatan Kanker Pankreas dengan Metode Runge Kutta Fehlberg Orde-4

Seperti yang telah dijelaskan sebelumnya untuk pasien dengan efek pengobatan parameter k_t pada persamaan (3.1) naik menjadi dua kali lipat. Sehingga dengan langkah yang sama seperti sebelumnya persamaan (3.2) pada langkah 2 saat $t = 200$ dan $h = 0,1$ ditulis menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{dC(t)}{dt} &= (7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times 10^{-5}P(t))C(t)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C(t)}{10^6}\right)^{\frac{1}{4}}\right) - \\ &\quad \frac{10^{-7}C(t)T(t)}{0,1+(1-R(t))} \\ \frac{dP(t)}{dt} &= \left(0,2 + \frac{4C(t)}{10^4+C(t)}\right)P(t) \left(1 - \left(\frac{P(t)}{10^5}\right)\right) - 0,15P(t) \\ \frac{dR(t)}{dt} &= 0,2 - (0,22 + 0,000000176P(t) + 0,000000176C(t))R(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= \frac{6600R(t)}{0,1+(1-R(t))} - 0,3T(t) \end{aligned} \tag{3.4}$$

Persamaan (3.4) di atas dapat ditulis menjadi

$$\begin{aligned} \frac{dC(t)}{dt} &= f_1(t, C, P, R, T) \\ \frac{dP(t)}{dt} &= f_2(t, C, P, R, T) \end{aligned}$$

$$\frac{dR(t)}{dt} = f_3(t, C, P, R, T)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = f_4(t, C, P, R, T)$$

dengan

$$f_1(t, C, P, R, T) = (7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times 10^{-5}P(t))C(t)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \left(\frac{C(t)}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7}C(t)T(t)}{0,1+(1-R(t))}$$

$$f_2(t, C, P, R, T) = \left(0,2 + \frac{4C(t)}{10^4+C(t)} \right) P(t) \left(1 - \left(\frac{P(t)}{10^5} \right) \right) - 0,15P(t)$$

$$f_3(t, C, P, R, T) = 0,2 - (0,22 + 0,000000176P(t) + 0,000000176C(t))R(t)$$

$$f_4(t, C, P, R, T) = \frac{6600R(t)}{0,1+(1-R(t))} - 0,3T(t)$$

Langkah 3

Merujuk pada formula metode RKF Orde-4 pada persamaan (2.9) maka persamaan (3.4) menjadi:

$$C_{i+1} = C_i + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{256}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{1}{5}k_5$$

$$P_{i+1} = P_i + \frac{25}{216}l_1 + \frac{1408}{256}l_3 + \frac{2197}{4104}l_4 - \frac{1}{5}l_5$$

$$R_{i+1} = R_i + \frac{25}{216}m_1 + \frac{1408}{256}m_3 + \frac{2197}{4104}m_4 - \frac{1}{5}m_5$$

$$T_{i+1} = T_i + \frac{25}{216}n_1 + \frac{1408}{256}n_3 + \frac{2197}{4104}n_4 - \frac{1}{5}n_5 \quad (3.5)$$

Langkah 4

Pada langkah 2 telah diberikan $h = 0,1$, maka diperoleh nilai dari:

$$k_1 = (0,1)f_1(t_i, C_i, P_i, R_i, T_i)$$

$$l_1 = (0,1)f_2(t_i, C_i, P_i, R_i, T_i)$$

$$m_1 = (0,1)f_3(t_i, C_i, P_i, R_i, T_i)$$

$$n_1 = (0,1)f_4(t_i, C_i, P_i, R_i, T_i)$$

$$k_2 = (0,1)f_1 \left(t_i + \frac{1}{4}(0,1), C_i + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right)$$

$$l_2 = (0,1)f_2 \left(t_i + \frac{1}{4}(0,1), C_i + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right)$$

$$m_2 = (0,1)f_3 \left(t_i + \frac{1}{4}(0,1), C_i + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right)$$

$$n_2 = (0,1)f_4 \left(t_i + \frac{1}{4}(0,1), C_i + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right)$$

$$k_3 = (0,1)f_1 \left(t_i + \frac{3}{8}(0,1), C_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_i + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, T_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right)$$

$$l_3 = (0,1)f_2 \left(t_i + \frac{3}{8}(0,1), C_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_i + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, T_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right)$$

$$m_3 = (0,1)f_3 \left(t_i + \frac{3}{8}(0,1), C_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_i + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, T_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right)$$

$$n_3 = (0,1)f_4 \left(t_i + \frac{3}{8}(0,1), C_i + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_i + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_i + \frac{3}{32}m_1 + \frac{9}{32}m_2, T_i + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right)$$

$$k_4 = (0,1)f_1 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}(0,1), C_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$l_4 = (0,1)f_2 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}(0,1), C_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$m_4 = (0,1)f_3 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}(0,1), C_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$n_4 = (0,1)f_4 \left(\begin{array}{l} t_i + \frac{12}{13}(0,1), C_i + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_i \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_i + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_i + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right)$$

$$k_5 = (0,1)f_1 \begin{pmatrix} t_i + 0,1, C_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_i + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{pmatrix}$$

$$l_5 = (0,1)f_2 \begin{pmatrix} t_i + 0,1, C_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_i + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{pmatrix}$$

$$m_5 = (0,1)f_3 \begin{pmatrix} t_i + 0,1, C_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_i + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{pmatrix}$$

$$n_5 = (0,1)f_4 \begin{pmatrix} t_i + 0,1, C_i + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_i + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_i + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_i + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{pmatrix}$$

$$k_6 = (0,1)f \begin{pmatrix} t_i + \frac{1}{2}(0,1), C_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_i - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{pmatrix}$$

$$l_6 = (0,1)g \begin{pmatrix} t_i + \frac{1}{2}(0,1), C_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_i - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{pmatrix}$$

$$m_6 = (0,1)j \begin{pmatrix} t_i + \frac{1}{2}(0,1), C_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_i - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{pmatrix}$$

$$n_6 = (0,1)k \begin{pmatrix} t_i + \frac{1}{2}(0,1), C_i - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_i - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_i - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_i - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{pmatrix}$$

kemudian untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ akan diperoleh

$$\begin{aligned}
k_1 &= (0,1)f_1(0, 0,25, 0,35, 0,2, 0,45) \\
&= (0,1)\left(\left(7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times 10^{-5}(0,35)\right)(0,25)^{\frac{3}{4}}\left(1 - \left(\frac{0,25}{10^6}\right)^{\frac{1}{4}}\right) - \right. \\
&\quad \left.\frac{10^{-7} \times 0,25 \times 0,45}{0,1+(1-0,2)}\right) \\
&= 0,002592537938362
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
l_1 &= (0,1)f_2(0, 0,25, 0,35, 0,2, 0,45) \\
&= (0,1)\left(\left(0,2 + \frac{4(0,25)}{10^4+0,25}\right)0,35\left(1 - \left(\frac{0,35}{10^5}\right)\right) - 0,15(0,35)\right) \\
&= 0,001753475400252
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_1 &= (0,1)f_3(0, 0,25, 0,35, 0,2, 0,45) \\
&= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,35) + 0,000000176(0,25))0,2) \\
&= 0,015599997888000
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
n_1 &= (0,1)f_4(0, 0,25, 0,35, 0,2, 0,45) \\
&= (0,1)\left(\frac{6600(0,2)}{0,1+(1-0,2)} - 0,3(0,45)\right) \\
&= 146,6531666666667
\end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_2 , l_2 , m_2 dan n_2 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
k_2 &= (0,1)f_1\left(t_0 + \frac{1}{4}(0,1), C_0 + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1\right) \\
&= (0,1)f_2(0,025, 0,250648134484591, 0,350438368850063, \\
&\quad 0,203899999472000, 37,113291666666676) \\
&= (0,1)\left(\left(7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \right. \\
&\quad \left. \left. 10^{-5}(0,350438368850063)\right)(0,250648134484591)^{\frac{3}{4}}\left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,250648134484591}{10^6}\right)^{\frac{1}{4}}\right) - \frac{10^{-7} \times 0,250648134484591 \times 37,11329166666676}{0,1+(1-0,203899999472000)}\right) \\
&= 0,002597436447141
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
l_2 &= (0,1)f_2\left(t_0 + \frac{1}{4}(0,1), C_0 + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1\right) \\
&= (0,1)f_2(0,025, 0,250648134484591, 0,350438368850063,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& 0,203899999472000, 37,113291666666676) \\
& = (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,250648134484591)}{10^4 + 0,250648134484591} \right) 0,350438368850063 \left(1 - \right. \right. \\
& \left. \left. \left(\frac{0,350438368850063}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,350438368850063) \right) \\
& = 0,001755680651402
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_2 & = (0,1)f_3 \left(t_0 + \frac{1}{4}(0,1), C_0 + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right) \\
& = (0,1)f_3(0,025, 0,250648134484591, 0,350438368850063, \\
& \quad 0,203899999472000, 37,113291666666676) \\
& = (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,350438368850063) + \\
& \quad 0,000000176(0,250648134484591))0,203899999472000) \\
& = 0,015514197854533
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
n_2 & = (0,1)f_4 \left(t_0 + \frac{1}{4}(0,1), C_0 + \frac{1}{4}k_1, P_i + \frac{1}{4}l_1, R_i + \frac{1}{4}m_1, T_i + \frac{1}{4}n_1 \right) \\
& = (0,1)f_4(0,025, 0,250648134484591, 0,350438368850063, \\
& \quad 0,203899999472000, 37,113291666666676) \\
& = (0,1) \left(\frac{6600(0,203899999472000)}{0,1+(1-0,203899999472000)} - 0,3(37,113291666666676) \right) \\
& = 149,0640363266949
\end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_3 , l_3 , m_3 dan n_3 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh

$$\begin{aligned}
k_3 & = (0,1)f_1 \left(t_0 + \frac{3}{8}(0,1), C_0 + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_0 + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_0 + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
& \quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_0 + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right) \\
& = (0,1)f_1(0,0375, 0,250973579432480, 0,350658173501980, \\
& \quad 0,205825867948587, 56,122994591882936) \\
& = (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
& \quad \left. 10^{-5}(0,350658173501980))(0,250973579432480)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
& \quad \left. \left. \left(\frac{0,250973579432480}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,250973579432480 \times 56,122994591882936}{0,1+(1-0,205825867948587)} \right) \\
& = 0,002599892640650 \\
l_3 & = (0,1)f_2 \left(t_0 + \frac{3}{8}(0,1), C_0 + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_0 + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_0 + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
& \quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_0 + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right) \\
& = (0,1)f_2(0,0375, 0,250973579432480, 0,350658173501980,
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
& 0,205825867948587, 56,122994591882936) \\
& = (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,250973579432480)}{10^4 + 0,250973579432480} \right) 0,350658173501980 \left(1 - \right. \right. \\
& \left. \left. \left(\frac{0,350658173501980}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,350658173501980) \right) \\
& = 0,001756786412067
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_3 &= (0,1)f_3 \left(t_0 + \frac{3}{8}(0,1), C_0 + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_0 + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_0 + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
&\quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_0 + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right) \\
&= (0,1)f_3(0,0375, 0,250973579432480, 0,350658173501980, \\
&\quad 0,205825867948587, 56,122994591882936) \\
&= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,350658173501980) + \\
&\quad 0,000000176(0,250973579432480))0,205825867948587) \\
&= 0,015471828725699
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
n_3 &= (0,1)f_4 \left(t_0 + \frac{3}{8}(0,1), C_0 + \frac{3}{32}k_1 + \frac{9}{32}k_2, P_0 + \frac{3}{32}l_1 + \frac{9}{32}l_2, R_0 + \frac{3}{32}m_1 + \right. \\
&\quad \left. \frac{9}{32}m_2, T_0 + \frac{3}{32}n_1 + \frac{9}{32}n_2 \right) \\
&= (0,1)f_4(0,0375, 0,250973579432480, 0,350658173501980, \\
&\quad 0,205825867948587, 56,122994591882936) \\
&= (0,1) \left(\frac{6600(0,205825867948587)}{0,1 + (1 - 0,205825867948587)} - 0,3(56,122994591882936) \right) \\
&= 150,2387019836354
\end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_4 , l_4 , m_4 dan n_4 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$)

dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan

$T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
k_4 &= (0,1)f_1 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{12}{13}(0,1), C_0 + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_0 \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_0 + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_0 + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_1(0,09230769231, 0,252401482741776, 0,351622361149583, \\
&\quad 0,214255545630259, 139,8284370142925)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
&\quad \left. 10^{-5} (0,351622361149583)) (0,252401482741776)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,252401482741776}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,252401482741776 \times 139,8284370142925}{0,1 + (1 - 0,214255545630259)} \right) \\
&= 0,002610600674988
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
l_4 &= (0,1)f_2 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{12}{13}(0,1), C_0 + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_0 \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_0 + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_0 + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_2(0,09230769231, 0,252401482741776, 0,351622361149583, \\
&\quad 0,214255545630259, 139,8284370142925) \\
&= (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,252401482741776)}{10^4 + 0,252401482741776} \right) 0,351622361149583 \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,351622361149583}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,351622361149583) \right) \\
&= 0,001761612839710
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
m_4 &= (0,1)f_3 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{12}{13}(0,1), C_0 + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_0 \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_0 + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_0 + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_3(0,09230769231, 0,252401482741776, 0,351622361149583, \\
&\quad 0,214255545630259, 139,8284370142925) \\
&= (0,1) \left(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,351622361149583) + \right. \\
&\quad \left. 0,000000176(0,252401482741776)) 0,214255545630259 \right) \\
&= 0,015287305296245
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
n_4 &= (0,1)f_4 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{12}{13}(0,1), C_0 + \frac{1932}{2197}k_1 - \frac{7200}{2197}k_2 + \frac{7296}{2197}k_3, P_0 \\ + \frac{1932}{2197}l_1 - \frac{7200}{2197}l_2 + \frac{7296}{2197}l_3, R_0 + \frac{1932}{2197}m_1 - \frac{7200}{2197}m_2 \\ + \frac{7296}{2197}m_3, T_0 + \frac{1932}{2197}n_1 - \frac{7200}{2197}n_2 + \frac{7296}{2197}n_3 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_4(0,09230769231, 0,252401482741776, 0,351622361149583, \\
&\quad 0,214255545630259, 139,8284370142925) \\
&= (0,1) \left(\frac{6600(0,214255545630259)}{0,1 + (1 - 0,214255545630259)} - 0,3(139,8284370142925) \right) \\
&= 155,4278582305197
\end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_5 , l_5 , m_5 dan n_5 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
 k_5 &= (0,1)f_1 \left(\begin{array}{l} t_0 + 0,1, C_0 + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_0 + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_0 + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_0 + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right) \\
 &= (0,1)f_1 (0,1, 0,253514632720334, 0,352374325711926, \\
 &\quad 0,220860072246111, 204,4456626555781) \\
 &= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
 &\quad \left. 10^{-5} (0,352374325711926)) (0,253514632720334)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \left(\frac{(0,253514632720334)^{\frac{1}{4}}}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,253514632720334 \times 204,4456626555781}{0,1 + (1 - 0,220860072246111)} \right) \\
 &= 0,002612166072509 \\
 l_5 &= (0,1)f_2 \left(\begin{array}{l} t_0 + 0,1, C_0 + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_0 + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_0 + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_0 + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right) \\
 &= (0,1)f_2 (0,1, 0,253514632720334, 0,352374325711926, \\
 &\quad 0,220860072246111, 204,4456626555781) \\
 &= (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,253514632720334)}{10^4 + 0,253514632720334} \right) 0,352374325711926 \left(1 - \right. \right. \\
 &\quad \left. \left. \left(\frac{0,352374325711926}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,352374325711926) \right) \\
 &= 0,001762318893671 \\
 m_5 &= (0,1)f_3 \left(\begin{array}{l} t_0 + 0,1, C_0 + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_0 + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_0 + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_0 + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right) \\
 &= (0,1)f_3 (0,1, 0,253514632720334, 0,352374325711926, \\
 &\quad 0,220860072246111, 204,4456626555781)
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,352374325711926) + \\
&\quad 0,000000176(0,253514632720334))0,220860072246111) \\
&= 0,015260507779437
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
n_5 &= (0,1)f_4 \left(\begin{array}{l} t_0 + 0,1, C_0 + \frac{439}{216}k_1 - 8k_2 + \frac{3860}{513}k_3 - \frac{845}{4104}k_4, P_0 + \frac{439}{216}l_1 \\ -8l_2 + \frac{3860}{513}l_3 - \frac{845}{4104}l_4, R_0 + \frac{439}{216}m_1 - 8m_2 + \frac{3860}{513}m_3 \\ -\frac{845}{4104}l_4, T_0 + \frac{439}{216}n_1 - 8n_2 + \frac{3860}{513}n_3 - \frac{845}{4104}n_4 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_4 (0,1, 0,253514632720334, 0,352374325711926, \\
&\quad 0,220860072246111, 204,4456626555781) \\
&= (0,1) \left(\frac{6600(0,220860072246111)}{0,1+(1-0,220860072246111)} - 0,3(204,4456626555781) \right) \\
&= 156,1871119751553
\end{aligned}$$

Selanjutnya mencari nilai k_6 , l_6 , m_6 dan n_6 , untuk iterasi yang pertama ($t = 0,1$) dengan $t_1 = t_0 = 0$, $C_1 = C(0) = 0,25$, $P_1 = P(0) = 0,35$, $R_1 = R(0) = 0,2$, dan $T_1 = T(0) = 0,45$ diperoleh:

$$\begin{aligned}
k_6 &= (0,1)f_1 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{1}{2}(0,1), C_0 - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_0 - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_0 - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_0 - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_1 (0,05, 0,251298688357922, 0,350877827532807, \\
&\quad 0,207757205754835, 74,997133930364157) \\
&= (0,1) \left((7,5 \times 10^{-2} + 1,5 \times \right. \\
&\quad \left. 10^{-5}(0,350877827532807))(0,251298688357922)^{\frac{3}{4}} \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,251298688357922}{10^6} \right)^{\frac{1}{4}} \right) - \frac{10^{-7} \times 0,251298688357922 \times 74,997133930364157}{0,1+(1-0,207757205754835)} \right) \\
&= 0,002523350452563 \\
l_6 &= (0,1)f_2 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{1}{2}(0,1), C_0 - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_0 - \frac{8}{27}l_1 \\ +2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_0 - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ +\frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_0 - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right) \\
&= (0,1)f_2 (0,05, 0,251298688357922, 0,350877827532807, \\
&\quad 0,207757205754835, 74,997133930364157)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&= (0,1) \left(\left(0,2 + \frac{4(0,251298688357922)}{10^4 + 0,251298688357922} \right) 0,350877827532807 \left(1 - \right. \right. \\
&\quad \left. \left. \left(\frac{0,350877827532807}{10^5} \right) \right) - 0,15(0,350877827532807) \right) \\
&= 0,001722565296941
\end{aligned}$$

$$m_6 = (0,1)f_3 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{1}{2}(0,1), C_0 - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_0 - \frac{8}{27}l_1 \\ \quad + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_0 - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ \quad + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_0 - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right)$$

$$\begin{aligned}
&= (0,1)f_3 (0,05, 0,251298688357922, 0,350877827532807, \\
&\quad 0,207757205754835, 74,997133930364157) \\
&= (0,1)(0,2 - (0,22 + 0,000000176(0,350877827532807) + \\
&\quad 0,000000176(0,251298688357922))0,207757205754835) \\
&= 0,016794589385066
\end{aligned}$$

$$n_6 = (0,1)f_4 \left(\begin{array}{l} t_0 + \frac{1}{2}(0,1), C_0 - \frac{8}{27}k_1 + 2k_2 - \frac{3544}{2565}k_3 + \frac{1859}{4104}k_4 - \frac{11}{40}k_5, P_0 - \frac{8}{27}l_1 \\ \quad + 2l_2 - \frac{3544}{2565}l_3 + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}l_5, R_0 - \frac{8}{27}m_1 + 2m_2 - \frac{3544}{2565}m_3 \\ \quad + \frac{1859}{4104}l_4 - \frac{11}{40}m_5, T_0 - \frac{8}{27}n_1 + 2n_2 - \frac{3544}{2565}n_3 + \frac{1859}{4104}n_4 - \frac{11}{40}n_5 \end{array} \right)$$

$$\begin{aligned}
&= (0,1)f_4 (0,05, 0,251298688357922, 0,350877827532807, \\
&\quad 0,207757205754835, 74,997133930364157) \\
&= (0,1) \left(\frac{6600(0,207757205754835)}{0,1 + (1 - 0,207757205754835)} - 0,3(74,997133930364157) \right) \\
&= 116,4051550356761
\end{aligned}$$

Langkah 5

Substitusikan nilai-nilai k_1 sampai k_6 , l_1 sampai l_6 , m_1 sampai m_6 , dan n_1 sampai n_6 yang diperoleh pada langkah 4 ke persamaan (3.5), sehingga diperoleh solusi numerik dari persamaan (3.4) sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
C'_{0+1} &= C_0 + \frac{25}{216}k_1 + \frac{1408}{256}k_3 + \frac{2197}{4104}k_4 - \frac{1}{5}k_5 \\
C'_1 &= 0,25 + \frac{25}{216}(0,002592537938362) + \frac{1408}{256}(0,002599892640650) \\
&\quad + \frac{2197}{4104}(0,002610600674988) - \frac{1}{5}(0,002612166072509) \\
C'_1 &= 0,25260231906243
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
P'_{0+1} &= P_0 + \frac{25}{216} l_1 + \frac{1408}{256} l_3 + \frac{2197}{4104} l_4 - \frac{1}{5} l_5 \\
P'_1 &= 0,35 + \frac{25}{216}(0,001753475400252) + \frac{1408}{256}(0,001756786412067) \\
&\quad + \frac{2197}{4104}(0,001761612839710) - \frac{1}{5}(0,001762318893671) \\
P'_1 &= 0,35175788043498
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
R'_{0+1} &= R_0 + \frac{25}{216} m_1 + \frac{1408}{256} m_3 + \frac{2197}{4104} m_4 - \frac{1}{5} m_5 \\
R'_1 &= 0,2 + \frac{25}{216}(0,015599997888000) + \frac{1408}{256}(0,015471828725699) \\
&\quad + \frac{2197}{4104}(0,015287305296245) - \frac{1}{5}(0,015260507779437) \\
R'_1 &= 0,21543014612586
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
T'_{0+1} &= T_0 + \frac{25}{216} n_1 + \frac{1408}{256} n_3 + \frac{2197}{4104} n_4 - \frac{1}{5} n_5 \\
T'_1 &= 0,45 + \frac{25}{216}(146,6531666666667) + \frac{1408}{256}(150,2387019836354) \\
&\quad + \frac{2197}{4104}(155,4278582305197) - \frac{1}{5}(156,1871119751553) \\
T'_1 &= 151,86194566731106
\end{aligned}$$

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut diketahui bahwa pada saat $t = 0,1$, besarnya $C'_1 = 0,25260231906243$, $P'_1 = 0,35175788043498$, $R'_1 = 0,21543014612586$, dan $T'_1 = 151,86194566731106$. Selanjutnya dengan cara yang sama pada iterasi ke 2 saat $t = 0,2$ sampai iterasi ke 2001 saat $t = 200$, perhitungan dilakukan dengan menggunakan bantuan program Matlab sehingga diperoleh nilai sebagai berikut.

Tabel 3.4 Solusi $C'(t)$, $P'(t)$, $R'(t)$ dan $T'(t)$ menggunakan metode RKF orde-4

i	t	C'_{i+1}	P'_{i+1}	R'_{i+1}	T'_{i+1}
0	0,1	0,25260231906243	0,35175788043498	0,21543014612586	151,86194566731106
10	1	0,27691207965108	0,36798323583263	0,34003617345832	1928,84121733874390
100	10	0,59395063344292	0,57799277231113	0,83052651981716	47202,48832481091800
1000	100	2,16217866518467	54,83549916264369	0,90905697154732	104742,50555224958000
2000	200	8,79621991977060	6879,17231350352630	0,90488434311161	102357,60235186609000

3.1.4 Penyelesaian Numerik Model Pengobatan Kanker Pankreas Menggunakan Metode Runge Kutta Fehlberg Orde-5

Penyelesaian untuk sistem persamaan diferensial (3.4) dengan menggunakan metode RKF orde-5 dilakukan dengan langkah-langkah yang sama dengan metode RKF orde-4. Maka nilai-nilai k_1 sampai k_6 , l_1 sampai l_6 , m_1 sampai m_6 , dan n_1 sampai n_6 yang diperoleh dari hasil perhitungan metode RKF orde-4 disubstitusikan langsung ke dalam formula RKF orde-5 pada persamaan (2.10), sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\widehat{C}'_{i+1} &= C_i + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{C}'_{0+1} &= C_0 + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{C}'_1 &= 0,25 + \frac{16}{135} (0,002592537938362) + \frac{6656}{12825} (0,002599892640650) + \\ &\quad \frac{288561}{56437} (0,002610600674988) - \frac{9}{50} (0,002612166072509) + \\ &\quad \frac{2}{55} (0,002523350452563) \\ \widehat{C}'_1 &= 0,25259944807558\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\widehat{P}'_{i+1} &= P_i + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{P}'_{0+1} &= P_0 + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{P}'_1 &= 0,35 + \frac{16}{135} (0,001753475400252) + \frac{6656}{12825} (0,001756786412067) + \\ &\quad \frac{288561}{56437} (0,001761612839710) - \frac{9}{50} (0,001762318893671) + \\ &\quad \frac{2}{55} (0,001722565296941) \\ \widehat{P}'_1 &= 0,35175659655199\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\widehat{R}'_{i+1} &= R_i + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6 \\ \widehat{R}'_{0+1} &= R_0 + \frac{16}{135} k_1 + \frac{6656}{12825} k_3 + \frac{288561}{56437} k_4 - \frac{9}{50} k_5 + \frac{2}{55} k_6\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\hat{R}'_1 &= 0,2 + \frac{16}{135}(0,015599997888000) + \frac{6656}{12825}(0,0154718287225699) + \\ &\quad \frac{288561}{56437}(0,015287305296245) - \frac{9}{50}(0,01526050777943) + \\ &\quad \frac{2}{55}(0,016794589385066)\end{aligned}$$

$$\hat{R}'_1 = 0,21547976418452$$

$$\hat{T}'_{i+1} = T_i + \frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_3 + \frac{288561}{56437}k_4 - \frac{9}{50}k_5 + \frac{2}{55}k_6$$

$$\hat{T}'_{0+1} = T_0 + \frac{16}{135}k_1 + \frac{6656}{12825}k_3 + \frac{288561}{56437}k_4 - \frac{9}{50}k_5 + \frac{2}{55}k_6$$

$$\begin{aligned}\hat{T}'_1 &= 0,45 + \frac{16}{135}(146,6531666666667) + \frac{6656}{12825}(150,2387019836354) + \\ &\quad \frac{288561}{56437}(155,4278582305197) - \frac{9}{50}(156,1871119751553) + \\ &\quad \frac{2}{55}(116,4051550356761)\end{aligned}$$

$$\hat{T}'_1 = 150,58912043804438$$

Berdasarkan hasil perhitungan tersebut diketahui bahwa pada saat $t = 0,1$, besarnya $\hat{C}_1 = 0,25259944807558$, $\hat{P}'_1 = 0,35175659655199$, $\hat{R}'_1 = 0,21547976418452$, dan $\hat{T}'_1 = 150,58912043804438$. Selanjutnya dengan cara yang sama pada iterasi ke 2 saat $t = 0,2$ sampai iterasi ke 2001 saat $t = 200$, perhitungan dilakukan dengan menggunakan bantuan program Matlab sehingga diperoleh nilai sebagai berikut.

Tabel 3.5 Solusi $\hat{C}'(t)$, $\hat{P}'(t)$, $\hat{R}'(t)$ dan $\hat{T}'(t)$ menggunakan metode RKF orde-5

i	t	\hat{C}'_{i+1}	\hat{P}'_{i+1}	\hat{R}'_{i+1}	\hat{T}'_{i+1}
0	0,1	0,25259944807558	0,35175659655199	0,21547976418452	150,58912043804438
10	1	0,27688222478259	0,36796979866982	0,34044309140459	1920,36350261540470
100	10	0,59351842913321	0,57778061727443	0,83108650747645	47336,52081528738900
1000	100	2,16101556179693	54,62990113452820	0,90905709390521	104742,57513283141000
2000	200	8,73802140385568	6841,01198423546070	0,90490843004429	102371,45149463041000

3.1.5 Galat Metode Runge Kutta Fehlberg

Hasil penyelesaian numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas dengan menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* (RKF 45) telah ditunjukkan pada tabel (3.2), (3.3), (3.4), dan (3.5). Dalam penyelesaian ini galat yang digunakan adalah galat relatif. Galat relatif metode RKF 45 merupakan selisih

dari C , P , R , dan T pada orde empat dan orde lima. Merujuk pada formula galat metode RKF 45 pada persamaan (2.8), maka persamaan (3.2) dan (3.4) dapat dirumuskan sebagai berikut:

$$\varepsilon_{C_{i+1}} = |\hat{C}_{i+1} - C_{i+1}|, \varepsilon_P = |\hat{P}_{i+1} - P_{i+1}|, \varepsilon_R = |\hat{R}_{i+1} - R_{i+1}|, \varepsilon_T = |\hat{T}_{i+1} - T_{i+1}|$$

$$\varepsilon_{C'_{i+1}} = |\hat{C}'_{i+1} - C'_{i+1}|, \varepsilon_P = |\hat{P}'_{i+1} - P'_{i+1}|, \varepsilon_R = |\hat{R}'_{i+1} - R'_{i+1}|, \varepsilon_T = |\hat{T}'_{i+1} - T'_{i+1}|$$

untuk iterasi pertama saat $i = 0$ atau $t = 0,1$, maka dapat dihitung galat relatif metode RKF 45 sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\varepsilon_{C_{i+1}} &= |\hat{C}_{i+1} - C_{i+1}| = |0,25259952622280 - 0,25260242501674| \\ &= 0,000002898793946\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\varepsilon_{P_{i+1}} &= |\hat{P}_{i+1} - P_{i+1}| = |0,35175659655238 - 0,35175788043547| \\ &= 0,000001283883086\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\varepsilon_{R_{i+1}} &= |\hat{R}_{i+1} - R_{i+1}| = |0,21543014612586 - 0,21547976418452| \\ &= 0,000049618058659\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\varepsilon_{T_{i+1}} &= |\hat{T}_{i+1} - T_{i+1}| = |76,14932278663150 - 75,51288095453819| \\ &= 0,636441832093311\end{aligned}$$

untuk iterasi selanjutnya perhitungan galat dilakukan dengan bantuan program Matlab dan dapat dilihat pada tabel (3.6) sebagai berikut.

Tabel 3.6 Galat Metode RKF 45 pada sistem persamaan (3.2)

i	t	variabel	Solusi RKF 45		E	Galat Relatif Metode RKF 45
			Orde 4	Orde 5		
0	0,1	C_{i+1}	0,25260242501674	0,25259952622280	ε_C	$2,898793946 \times 10^{-6}$
		P_{i+1}	0,35175788043547	0,35175659655238	ε_P	$1,283883086 \times 10^{-6}$
		R_{i+1}	0,21543014612586	0,21547976418452	ε_R	$4,9618058659 \times 10^{-5}$
		T_{i+1}	76,14932278663150	75,51288095453819	ε_T	$6,36441832093311 \times 10^{-1}$
10	1	C_{i+1}	0,27692731331446	0,27689690134683	ε_C	$3,0411967628 \times 10^{-5}$
		P_{i+1}	0,36798323651230	0,36796979928911	ε_P	$1,3437223193 \times 10^{-5}$
		R_{i+1}	0,34003617345808	0,34044309140437	ε_R	$4,06917946286 \times 10^{-4}$
		T_{i+1}	964,58729053911838	960,34821027432963	ε_T	4,239080264788754
100	10	C_{i+1}	0,61029977145018	0,60983036245130	ε_C	$4,69408998878 \times 10^{-4}$
		P_{i+1}	0,57800092399390	0,57778866879992	ε_P	$2,12255193977 \times 10^{-4}$
		R_{i+1}	0,83052651631783	0,83108650400145	ε_R	$5,59987683617 \times 10^{-4}$
		T_{i+1}	23601,25518221568900	23668,27128041668400	ε_T	67,016098200994747
1000	100	C_{i+1}	8,39164198632915	8,38522647330567	ε_C	$6,415513023486 \times 10^{-3}$
		P_{i+1}	59,68500924020938	59,44658088666918	ε_P	$2,38428353540193 \times 10^{-1}$
		R_{i+1}	0,90905023625295	0,90905038019789	ε_R	$1,43944943 \times 10^{-7}$
		T_{i+1}	52369,28833596132600	52369,32907911240200	ε_T	$4,0743151075731 \times 10^{-2}$
2000	200	C_{i+1}	68,43506661946827	67,86356761658243	ε_C	$5,71499002885844 \times 10^{-1}$
		P_{i+1}	12334,69089036999300	12246,10600048865900	ε_P	88,584889881334675
		R_{i+1}	0,90177878309966	0,90183134317455	ε_R	$5,2560074893 \times 10^{-5}$
		T_{i+1}	50365,49289013374100	50379,62505090774400	ε_T	14,132160774002841

Galat relatif terkecil solusi numerik model pertumbuhan kanker pankreas adalah $2,898793946 \times 10^{-6}$ untuk $C(t)$, $1,283883086 \times 10^{-6}$ untuk $P(t)$, $1,223579 \times 10^{-9}$ untuk $R(t)$, dan $6,95805818250 \times 10^{-4}$ untuk $T(t)$. Dan galat relatif terbesar solusi numerik model pertumbuhan kanker pankreas $3,0411967628 \times 10^{-5}$ untuk $C(t)$, $88,584889881334675$ untuk $P(t)$, $5,59987683617 \times 10^{-4}$ untuk $R(t)$, dan $14,132160774002841$ untuk $T(t)$.

Selanjutnya galat untuk persamaan (3.4) iterasi pertama saat $i = 0$ atau $t = 0,1$, maka dapat dihitung galat relatif metode RKF 45 sebagai berikut.

$$\begin{aligned}\varepsilon_C &= |\widehat{C}'_{i+1} - C'_{i+1}| = |0,25259952622280 - 0,25260242501674| \\ &= 0,0000028709868 \\ \varepsilon_P &= |\widehat{P}'_{i+1} - P'_{i+1}| = |0,35175659655238 - 0,35175788043547| \\ &= 0,0000012838830 \\ \varepsilon_R &= |\widehat{R}'_{i+1} - R'_{i+1}| = |0,21543014612586 - 0,21547976418452| \\ &= 0,0000496180587 \\ \varepsilon_T &= |\widehat{T}'_{i+1} - T'_{i+1}| = |76,14932278663150 - 75,51288095453819| \\ &= 1,2728252292667\end{aligned}$$

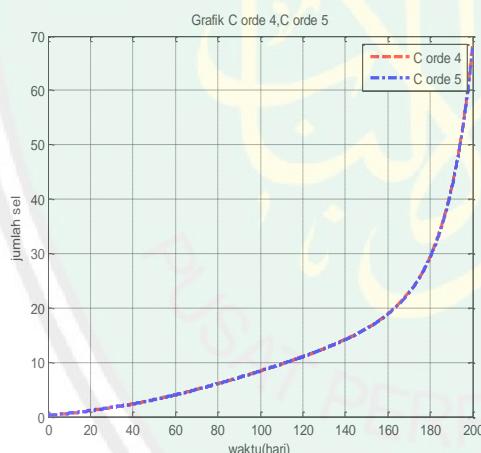
Tabel 3.7 Galat Metode RKF 45 pada sistem persamaan (3.4)

i	t	variabel	Solusi RKF 45		E	Galat Relatif Metode RKF 45
			Orde 4	Orde 5		
0	0,1	C_{i+1}	0,25260231906243	0,25259944807558	ε_C	$2,870986850 \times 10^{-6}$
		P_{i+1}	0,35175788043498	0,35175659655199	ε_P	$1,283882983 \times 10^{-6}$
		R_{i+1}	0,21543014612586	0,21547976418452	ε_R	$4,9618058659 \times 10^{-5}$
		T_{i+1}	151,86194566731106	150,58912043804438	ε_T	$1,272825229266687$
10	1	C_{i+1}	0,27691207965108	0,27688222478259	ε_C	$2,9854868490 \times 10^{-5}$
		P_{i+1}	0,36798323583263	0,36796979866982	ε_P	$1,3437162816 \times 10^{-5}$
		R_{i+1}	0,34003617345832	0,34044309140459	ε_R	$4,06917946267 \times 10^{-4}$
		T_{i+1}	1928,84121733874390	1920,36350261540470	ε_T	$8,47771472339204$
100	10	C_{i+1}	0,59395063344292	0,59351842913321	ε_C	$4,322043097 \times 10^{-4}$
		P_{i+1}	0,57799277231113	0,57778061727443	ε_P	$2,121550367 \times 10^{-4}$
		R_{i+1}	0,83052651981716	0,83108650747645	ε_R	$5,599876593 \times 10^{-4}$
		T_{i+1}	47202,48832481091800	47336,52081528738900	ε_T	$134,0324904764711$
1000	100	C_{i+1}	2,16217866518467	2,16101556179693	ε_C	$1,1631033877 \times 10^{-5}$
		P_{i+1}	54,83549916264369	54,62990113452820	ε_P	$2,055980281155 \times 10^{-3}$
		R_{i+1}	0,90905697154732	0,90905709390521	ε_R	$1,223579 \times 10^{-9}$
		T_{i+1}	104742,50555224958000	104742,57513283141000	ε_T	$6,95805818250 \times 10^{-4}$
2000	200	C_{i+1}	8,79621991977060	8,73802140385568	ε_C	$5,81985159149 \times 10^{-4}$
		P_{i+1}	6879,17231350352630	6841,01198423546070	ε_P	$3,81603292680657 \times 10^{-1}$
		R_{i+1}	0,90488434311161	0,90490843004429	ε_R	$2,40869327 \times 10^{-7}$
		T_{i+1}	102357,60235186609000	102371,45149463041000	ε_T	$1,38491427643166 \times 10^{-1}$

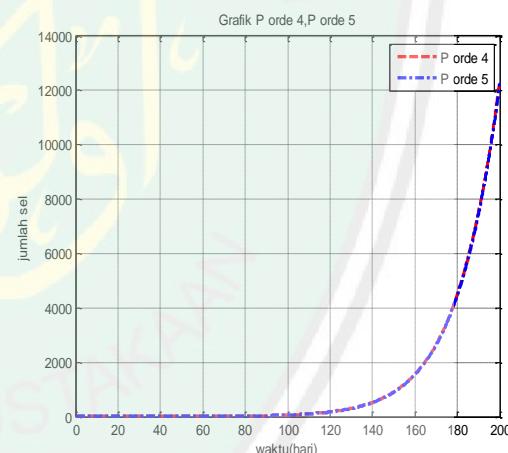
Galat relatif terkecil solusi numerik model pengobatan kanker pankreas adalah $2,870986850 \times 10^{-6}$ untuk $C(t)$, $1,2838832983 \times 10^{-6}$ untuk $P(t)$, $1,223579 \times 10^{-9}$ untuk $R(t)$, dan $6,95805818250 \times 10^{-4}$ untuk $T(t)$. Dan galat relatif terbesar solusi numerik model pertumbuhan kanker pankreas $4,322043097 \times 10^{-4}$ untuk $C(t)$, $3,81603292680657 \times 10^{-1}$ untuk $P(t)$, $5,599876593 \times 10^{-4}$ untuk $R(t)$, dan $134,0324904764711$ untuk $T(t)$.

3.2 Perbandingan Simulasi Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas

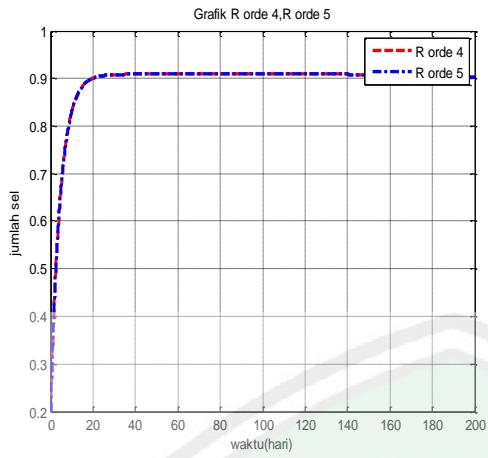
Hasil simulasi numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas dengan menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* orde-4 dan orde-5 akan dibandingkan sebagai berikut.



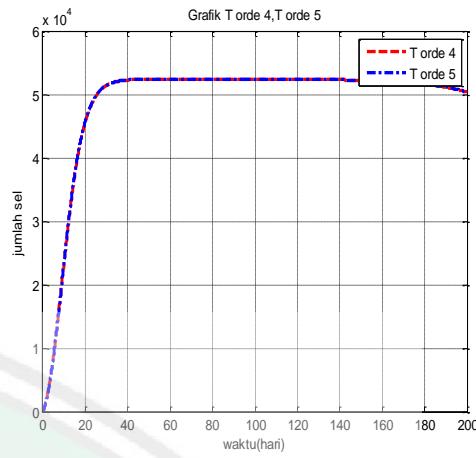
Gambar 3.1 Grafik $C(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1



Gambar 3.2 Grafik $P(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1

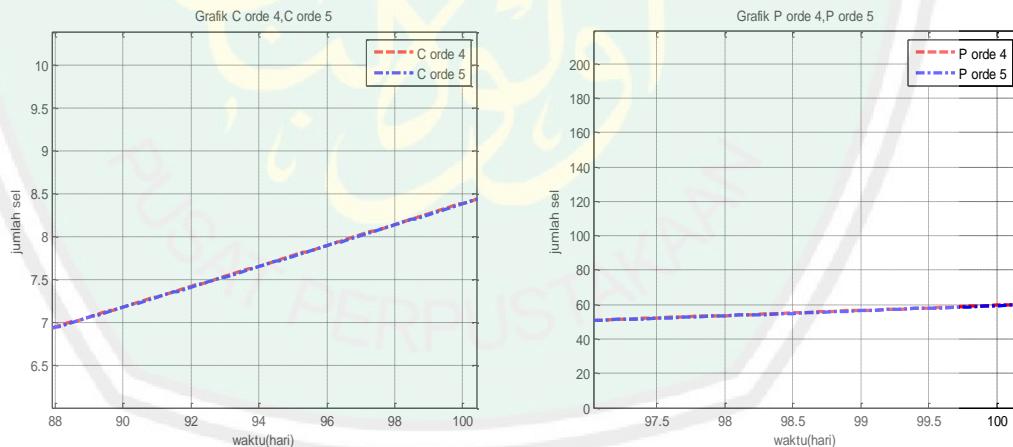


Gambar 3.3 Grafik $R(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1

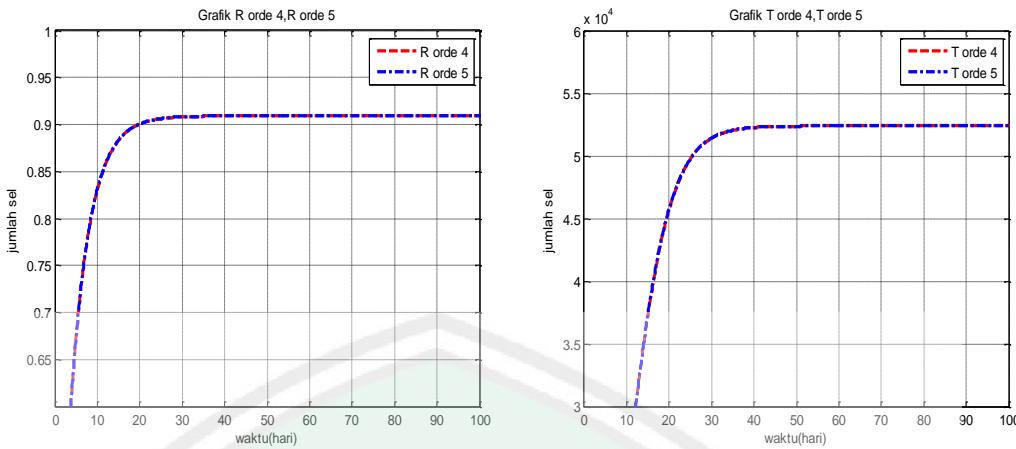


Gambar 3.4 Grafik $T(t)$ saat $t = 200$ dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1

Gambar 3.1, Gambar 3.2, Gambar 3.3, dan Gambar 3.4 merupakan grafik perbandingan dari pertumbuhan sel kanker menggunakan metode RKF 45 orde-4 dan orde-5. Agar gambar di atas terlihat lebih jelas dilakukan pembesaran pada saat $t = 100$, sehingga perbandingan kedua metode ditunjukkan pada gambar berikut.



Gambar 3.5 Grafik $C(t)$ dan $P(t)$ Pertumbuhan Kanker Pankreas dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1 saat $t = 100$

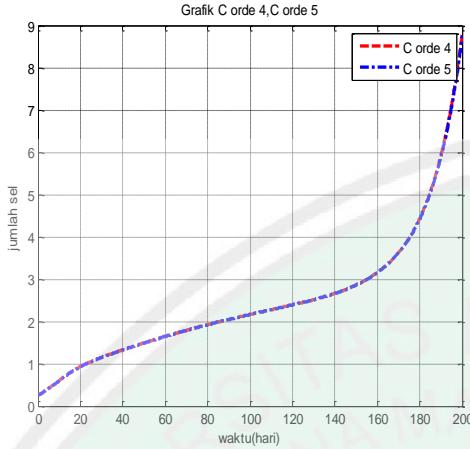


Gambar 3.6 Grafik $R(t)$ dan $T(t)$ Pertumbuhan Kanker Pankreas dengan nilai parameter yang telah diberikan pada Tabel 3.1 saat $t = 100$

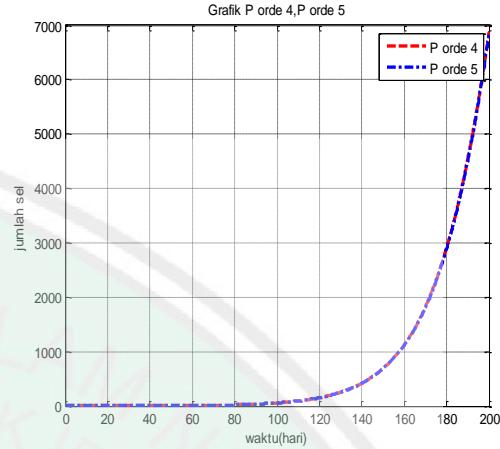
Gambar 3.1 merupakan grafik dari perubahan pertumbuhan sel kanker dengan nilai awal yang telah diberikan pada Tabel 3.1, menunjukkan bahwa volume kanker pada pasien tanpa adanya efek pengobatan selama 200 hari naik secara drastis pada nilai maksimal sebesar $69 \frac{\text{sel}}{\text{ml}}$. Gambar 3.2 merupakan grafik dari pertumbuhan *Pancreatic Stellate Cell* (PSC) sebelum adanya efek pengobatan selama 200 hari dengan nilai awal yang telah diberikan pada Tabel 3.1, menunjukkan bahwa volume PSC pada pasien tanpa adanya efek pengobatan selama 200 hari naik secara drastis pada nilai maksimal sebesar $12200 \frac{\text{sel}}{\text{ml}}$. Selanjutnya Gambar 3.3 merupakan grafik dari populasi makrofag sebelum adanya efek pengobatan selama 200 hari dengan nilai awal yang telah diberikan pada Tabel 3.1, menunjukkan bahwa populasi makrofag pada pasien tanpa adanya efek pengobatan selama 200 hari naik secara drastis pada nilai maksimal sebesar $0,9 \frac{\text{sel}}{\text{ml}}$. Gambar 3.4 merupakan grafik populasi dari sel T CD8+ (CTL) sebelum adanya efek pengobatan selama 200 hari. Dengan nilai awal yang telah diberikan pada Tabel 3.1, menunjukkan bahwa populasi CTL pada pasien tanpa adanya efek

pengobatan selama 200 hari naik secara drastis pada nilai maksimal sebesar $5,5 \times 10^4 \frac{sel}{ml}$.

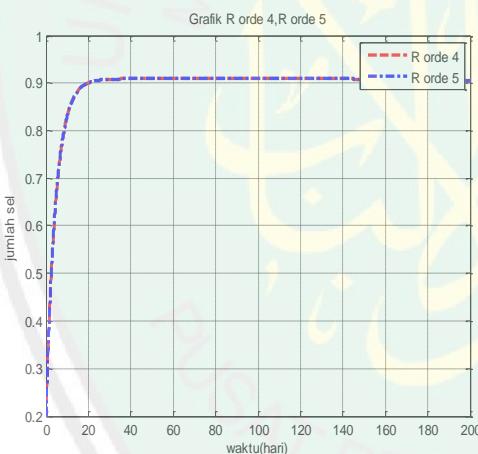
$$10^4 \frac{sel}{ml}.$$



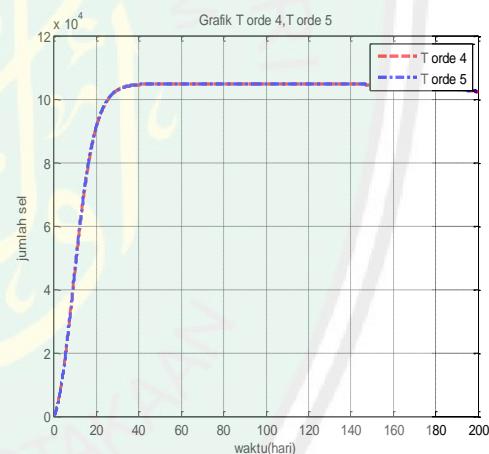
Gambar 3.7 Grafik $C(t)$ dengan nilai Parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$



Gambar 3.8 Grafik $P(t)$ dengan nilai Parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$

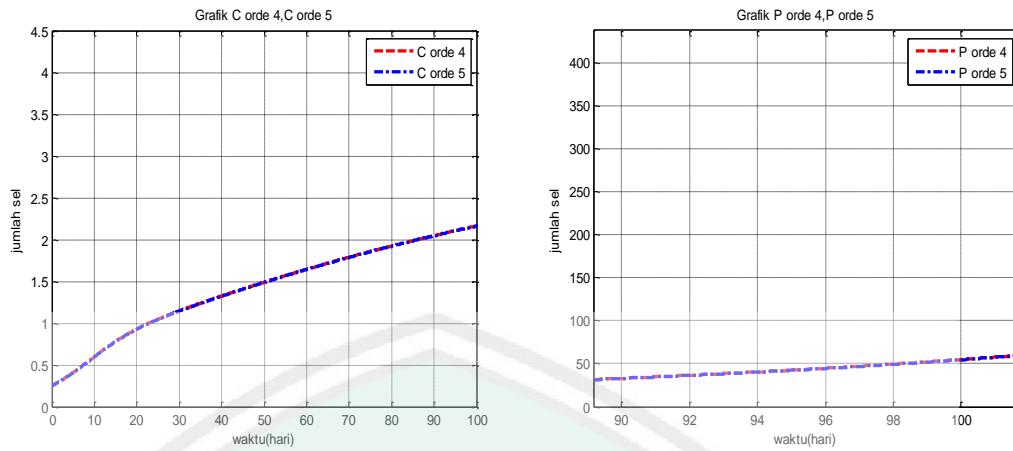


Gambar 3.9 Grafik $R(t)$ dengan nilai Parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$

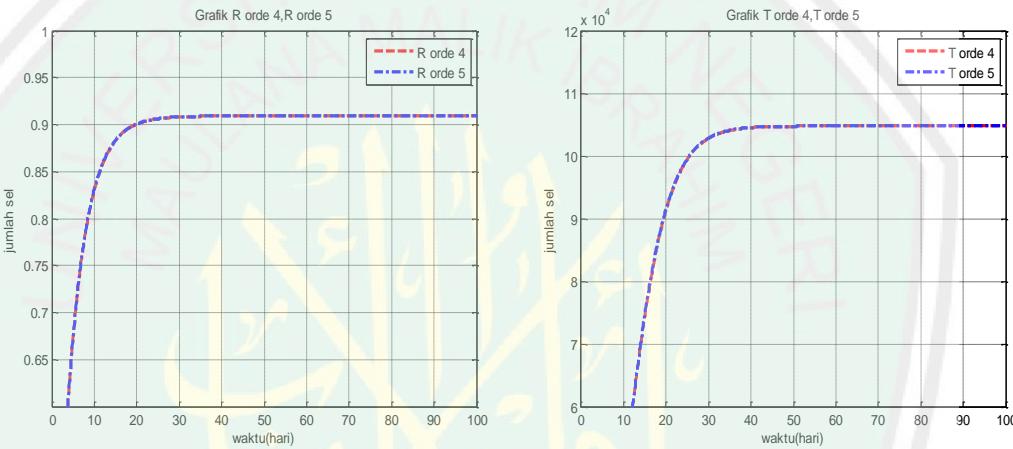


Gambar 3.10 Grafik $T(t)$ dengan nilai Parameter $k_t = 6600$ saat $t = 200$

Gambar 3.7, Gambar 3.8, Gambar 3.9, dan Gambar 3.10 merupakan grafik perbandingan dari pengobatan sel kanker menggunakan metode RKF 45 orde-4 dan orde-5. Agar gambar di atas terlihat lebih jelas dilakukan pembesaran pada saat $t = 100$, sehingga perbandingan kedua metode ditunjukkan pada gambar berikut.



Gambar 3.11 Grafik $C(t)$ dan $P(t)$ Pengobatan Kanker Pankreas dengan nilai Parameter $k_t = 6600$ saat $t = 100$



Gambar 3.12 Grafik $R(t)$ dan $T(t)$ Pengobatan Kanker Pankreas dengan nilai Parameter $k_t = 6600$ saat $t = 100$

Gambar 3.7 menunjukkan volume kanker pada pasien dengan efek pengobatan aktivasi sel imun selama 200 hari mengalami penurunan menjadi $8,8 \frac{sel}{ml}$ hal ini dikarenakan sel kanker dapat ditekan oleh sel imun tubuh. Gambar 3.8 merupakan volume PSC pada pasien dengan efek pengobatan aktivasi sel imun selama 200 hari mengalami penurunan menjadi $6850 \frac{sel}{ml}$ dikarenakan PSC dapat ditekan oleh sel imun di dalam tubuh. Selanjutnya Gambar 3.9 menunjukkan populasi makrofag pada pasien dengan efek pengobatan aktivasi sel imun selama 200 hari naik secara drastis pada nilai maksimal sebesar $0,9 \frac{sel}{ml}$. Pada hari ke 20,

grafik berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $0,91 \frac{\text{sel}}{\text{ml}}$. Yang terakhir adalah Gambar 3.10 merupakan populasi dari sel T CD8+ (CTL) dengan adanya efek pengobatan selama 200 hari. menunjukkan bahwa populasi CTL pada pasien dengan adanya efek pengobatan selama 200 hari naik secara drastis pada nilai maksimal sebesar $10,5 \times 10^4 \frac{\text{sel}}{\text{ml}}$, hal ini terjadi karena CTL menekan sel kanker.

3.3 Kajian Agama

Nabi Muhammad Saw pernah bersabda bahwa “setiap penyakit ada obatnya”, pengobatan atau penanganan pada penyakit adalah salah satu usaha manusia untuk menjadikan diri kembali menjadi manusia yang sembuh dan sehat. Sabda tersebut juga merupakan motivasi bagi jiwa yang sakit dan seorang dokter sebagai seorang yang membantu menyembuhkan orang lain. Selain itu pula, untuk mencari tahu obat dari penyakit tersebut, karena pada saat orang sakit tahu bahwa ada obat yang menyembuhkan penyakitnya, akan timbul harapan dalam hatinya, dan padamlah keputusasaannya, sehingga terbukalah pintu harapan (Al-Jauziyyah, 2008).

Menurut Baratawidjaja dan Iris (1996) Allah menciptakan tubuh manusia dengan sempurna. Allah membekali tubuh manusia dengan sistem pertahanan untuk menjaga tubuh kita dari penyakit, sistem pertahanan tersebut dinamakan sistem imun. Sistem imun adalah semua mekanisme yang digunakan badan untuk mempertahankan keutuhan tubuh sebagai perlindungan terhadap bahaya yang ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup.

Seperti yang dijelaskan dalam al-Quran surat ar-Ra'd ayat 11 yang artinya sebagai berikut:

"Bagi manusia ada malaikat-malaikat yang selalu mengikutinya bergiliran, di muka dan di belakangnya, mereka menjaganya atas perintah Allah. Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri. Dan apabila Allah menghendaki keburukan terhadap sesuatu kaum, maka tak ada yang dapat menolaknya; dan sekali-kali tak ada pelindung bagi mereka selain Dia".

Ayat tersebut menjelaskan bahwa Allah tidak akan menghilangkan, merubah, mencabut, merusak, menodai nikmat yang diperoleh sebuah kaum dari Allah swt sampai kaum itu sendiri menghilangkan, merubah, mencabut, merusak, menodai nikmatnya sendiri (Mandzur, 2004).

Mandzur (2004) menjelaskan bahwa manusia menginginkan perubahan dalam berbagai aspek kehidupan. Ada kalanya perubahan tersebut bersifat positif yaitu perubahan dari jelek menjadi baik, atau dari baik menjadi lebih baik, sehingga hasilnya menjadi positif. Sedangkan perubahan bersifat negatif yaitu ketika manusia mengubah diri dari lebih baik menjadi baik, sehingga hasilnya adalah baik dan terkadang manusia mengubah diri dari baik menjadi jelek, sehingga kondisi mereka menjadi jelek.

Seperti halnya ketika sistem imun kecil (lemah) sitokin menjadi tidak efektif dalam mengontrol pertumbuhan kanker, dan saat sistem imun naik (kuat) volume kanker akan mengalami penurunan. Semua itu tergantung pada diri masing-masing, jika seseorang tidak mau menjaga kesehatannya maka akan menyebabkan tubuh rentan terkena penyakit, namun jika seseorang mampu untuk menjaga kesehatannya dengan baik tubuh akan terhindar dari penyakit. Islam sendiri telah mengajarkan bahwa mengatur pola makan yang baik merupakan salah satu cara dalam menjaga kesehatan.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pada hasil pembahasan bab 3 dapat diperoleh kesimpulan sebagai berikut:

1. Solusi numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* adalah sebagai berikut:

- a. Solusi untuk model pertumbuhan kanker pankreas dengan menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* orde-4 saat $t = 200$ dan $h = 0,1$ diperoleh:

$$C = 68,43506661946827, \quad P = 12334,69089036999300, \\ R = 0,90177878309966, \quad T = 50365,49289013374100.$$

Sedangkan solusi untuk model pertumbuhan kanker pankreas dengan menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* orde-5 saat $t = 200$ dan $h = 0,1$ diperoleh:

$$C = 67,86356761658243, \quad P = 12246,1060048865900, \\ R = 0,90183134317455, \quad T = 50379,62505090774400.$$

- b. Solusi untuk model pengobatan kanker pankreas dengan menaikkan parameter k_t menjadi dua kali lipat menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* orde-4 saat $t = 200$ dan $h = 0,1$ diperoleh:

$$C = 8,79621991977060, \quad P = 6879,17231350352630, \\ R = 0,90488434311161, \quad T = 102357,60235186609000.$$

Sedangkan solusi untuk model pengobatan kanker pankreas dengan menaikkan parameter k_t menjadi dua kali lipat menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* orde-5 saat $t = 200$ dan $h = 0,1$ diperoleh:

$$C = 8,73802140385568, \quad P = 6841,01198423546070,$$

$$R = 0,90490843004429, \quad T = 102371,45149463041000.$$

2. Hasil perbandingan simulasi numerik model pertumbuhan dan pengobatan kanker pankreas menunjukkan bahwa ketika k_t naik menjadi dua kali lipat, volume sel kanker mengalami penurunan secara drastis. hal ini disebabkan karena adanya penekanan dari sel imun di dalam tubuh.

4.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah ditunjukkan, penyelesaian numerik menggunakan metode *Runge Kutta Fehlberg* dalam menyelesaikan sistem persamaan diferensial nonlinier, maka bagi para pembaca untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan penelitian yang sama dengan metode numerik lainnya.

DAFTAR RUJUKAN

- Abuddin, Nata. 2004. *Perspektif Islam tentang Pendidikan Kedokteran*. Jakarta: FKIK UIN Jakarta.
- Aga, S.A & Ekpenyong. 2013. *Upgrading Runge Kutta Fehlberg Method (RKFM) for Second Order Ordinary Differential Equations*. *International Journal of Science and Technology*. 3:258-262.
- Al-Jauziyyah. 2008. *Metode Pengobatan Nabi*. Yogyakarta: Griya Ilmu.
- Baratawidjaja, Karnen Garna & Rengganis, Iris. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Boyce, W.E. dan Dilprima, R.C.. 1999. *ODE Architect Companion*. New York: John Willey and sons, Inc.
- Butcher, C.J. 2008. *Numerical Method for Engineers*. New York: The McGraw-Hill Companies.
- Finizio dan Ladas. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Hardi, Wiwit. 2015. 2 *Nikmat yang Banyak Dilalaikan*. Artikel Muslimah. Or.Id.
- Komandoko, Gama. 2010. *Sehat dan Bugar Cara rasulullah saw*. Yogyakarta: Citra pustaka.
- Louzoun, Yoram, dkk. 2014. *Mathematical Model for Pancreatic Cancer and Treatments*. *International Journal of Theoretical Biology*. 351:74-82.
- Mandzur, I. 2004. *Lisaanul Arab Jus 5*. Beirut: Dar ash Shadr.
- Mathews & Kurtis. 2004. *Numerical Methods Using Matlab. 4th Editions*. New Jersey: The Prentice Hall, Inc.
- Muflih, Andi. 2013. *Pengobatan dalam Islam*. Makassar: Pascasarjana UIN Alauddin Makasar.
- Munir, R. 2006. *Metode Numerik*. Bandung: Informatika.
- Murtadlo, Hawin. 2014. *Aiman bin Abdul Fattah*. Solo: Al-Qowam.
- Pamuntjak, R. J. dan Santosa, W.. 1990. *Persamaan Diferensial Biasa*. Bandung: ITB.
- Ritschel, T. 2013. *Numerical Methods for Solution of Differential Equations*. Lyngby: Department of Applied Mathematics and Computer Science.

Urifah, N. 2008. *Penyelesaian Numerik Sistem Persamaan Diferensial Lotka Voltera dengan Metode Runge Kutta Fehlberg (RF 45)*. Skripsi tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.

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



RIWAYAT HIDUP



Rizadatul Miladiyah dilahirkan di Sumenep pada tanggal 01 Januari 1994, merupakan anak kedua dari tiga bersaudara, pasangan bapak Sucipto dan ibu Rumhayati. Pendidikan dasar hingga pendidikan menengah atas ditempuh di kampung halamannya di yayasan pondok pesantren At-Taufiqiyah. Pada tahun 2006 tamat pendidikan madrasah ibtidaiyah di MI. At-Taufiqiyah.

Pada tahun yang sama melanjutkan pendidikan madrasah tsanawiyah di MTs. At-Taufiqiyah dan menamatkan pendidikannya pada tahun 2009. Kemudian melanjutkan pendidikan madrasah aliyah di MA. At-Taufiqiyah dan menamatkan pendidikan tersebut pada tahun 2012. Pendidikan berikutnya ditempuh di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang melalui jalur MANDIRI dengan mengambil Jurusan Matematika di Fakultas Sains dan Tekhnologi.



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

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Rizadatul Miladiyah
NIM : 12610082
Judul Skripsi : Penyelesaian Numerik Model Pertumbuhan dan Pengobatan Kanker Pankreas Menggunakan Metode *Runge Kutta Fehlberg*
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Evawati Alisah, M.Pd

No	Tanggal	Materi Konsultasi	Tanda Tangan
1.	28 Desember 2017	Konsultasi Agama Bab I, dan Bab II	1.
2.	5 Januari 2018	Revisi Agama Bab II	2.
3.	13 Maret 2018	Konsultasi Bab III	3.
4.	14 Mei 2018	Konsultasi Bab I, dan Bab II	4.
5.	23 Juli 2018	Revisi Bab III	5.
6.	25 Juli 2018	Revisi Bab II	6.
7.	14 Agustus 2018	Konsultasi Bab I dan Bab II	7.
8.	24 Januari 2019	Konsultasi Judul, Bab II, Bab III dab Bab IV	8.
9.	7 Februari 2019	Revisi Judul, Bab II dan Bab III dan Bab IV	9.
10.	9 April 2019	ACC Agama Keseluruhan	10.
11.	9 April 2019	ACC keseluruhan	11.

Malang, 09 April 2019
Mengetahui:
Ketua Jurusan Matematika

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