

**ANALISIS DINAMIK MODEL PENYEBARAN TUMOR OTAK
DENGAN RESPON SEL IMUN**

SKRIPSI

**OLEH
RESTI DWI ANGGRAINI
NIM. 17610070**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**ANALISIS DINAMIK MODEL PENYEBARAN TUMOR OTAK
DENGAN RESPON SEL IMUN**

SKRIPSI

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

**Oleh
Resti Dwi Anggraini
NIM. 17610070**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2021**

**ANALISIS DINAMIK MODEL PENYEBARAN TUMOR OTAK
DENGAN RESPON SEL IMUN**

SKRIPSI

**Oleh
Resti Dwi Anggraini
NIM. 17610070**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 28 Oktober 2021

Pembimbing I,

Pembimbing II,

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

Ach. Nashichuddin; M.A
NIP. 19730705 200003 1 002



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika

Dr. Elly Susanti, M.Sc
NIP. 19741129 200012 2 005

**ANALISIS DINAMIK MODEL PENYEBARAN TUMOR OTAK
DENGAN RESPON SEL IMUN**

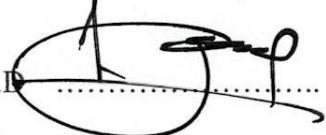
SKRIPSI

Oleh
Resti Dwi Anggraini
NIM. 17610070

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

Tanggal 16 November 2021

Pengaji Utama : Dr. Heni Widayani, M.Si 

Ketua Pengaji : Prof. Dr. H. Turmudi, M.Si, Ph.D 

Sekretaris Pengaji : Dr. Usman Pagalay, M.Si 

Anggota Pengaji : Ach. Nashichuddin, M.A 



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Resti Dwi Anggraini

NIM : 17610070

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Penyebaran Tumor Otak dengan
Respon Sel Imun

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

Malang, 28 Oktober 2021
Yang membuat pernyataan,



Resti Dwi Anggraini
NIM. 17610070

MOTO

Be Positive !

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Mama Astutik dan Papa Karmison, yang senantiasa mencerahkan kasih dan sayang tanpa mengharapkan balas budi dan selalu menjadi tempat pulang penulis serta sebagai alasan untuk berjuang dalam menggapai mimpi-mimpi dan kesuksesan penulis. Serta seluruh keluarga yang selalu mengirimkan dukungan, semangat serta doa terbaik kepada penulis.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul "Analisis Dinamik Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun" sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Selawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membimbing manusia dari zaman jahiliah menuju zaman islamiah.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis banyak menerima bimbingan, masukan, dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu melalui halaman ini penulis ingin mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A 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. Elly Susanti, M.Sc selaku Ketua Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat dan motivasi kepada penulis.

5. Ach. Nasichuddin, M. A selaku Dosen Pembimbing II yang banyak memberikan ilmu, arahan dan masukan kepada penulis.
6. Dr. Heni Widayani, M.Si selaku Dosen Pengaji I yang banyak memberikan saran dan masukan kepada penulis.
7. Prof. Dr. H. Turmudi, M.Si, Ph.D selaku Dosen Pengaji II yang banyak memberikan saran dan masukan kepada penulis.
8. Segenap sivitas akademika Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, terutama jajaran dosen, terima kasih atas pengalaman perkuliahan yang luar biasa.
9. Mama dan Papa yang selalu mengirimkan doa terbaik kepada penulis.
10. Seluruh teman-teman di Program Studi Matematika angkatan 2017.
11. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah ikut serta membantu menyelesaikan penyusunan skripsi, baik dukungan moril maupun materil.

Penulis sadar tidak bisa memberikan apapun selain ucapan terima kasih dan doa semoga Allah membalas kebaikan jasa dengan balasan yang sebaik-baiknya. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis maupun pembaca.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, 28 Oktober 2021

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PENGAJUAN

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

HALAMAN MOTO

HALAMAN PERSEMBAHAN

KATA PENGANTARviii

DAFTAR ISIx

DAFTAR TABELxii

DAFTAR GAMBARxiii

ABSTRAKxiv

ABSTRACTxv

ملخصxvi

BAB I PENDAHULUAN

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

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pemodelan Matematika	6
2.1.1 Klasifikasi Model Matematika.....	6
2.1.2 Penurunan Model Matemematika	7
2.2 Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun	8
2.3 Persamaan Diferensial	13
2.3.1 Persamaan Diferensial Linear	14
2.3.2 Persamaan Diferensial Non Linear	15
2.4 Analisis Dinamik Model.....	15
2.4.1 Titik Kesetimbangan	16
2.4.2 Linearisasi	16
2.4.3 Matriks Jacobi	17

2.4.4 Nilai Eigen	17
2.4.5 Jenis Kestabilan.....	18
2.5 Tumor Otak.....	18
2.6 Sistem Imun.....	19
2.6.1 Makrofag	20
2.6.2 Sel T	21
2.6.3 Sitokin	22
2.7 Anjuran Berikhtiar dalam Islam	22

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Analisis Dinamik Model.....	25
3.1.1 Kondisi Bebas Sel Tumor	25
3.1.2 Kondisi Endemik.....	34
3.1.3 Interpretasi Grafik	46
3.1.4 Interpretasi Hasil	48
3.2 Ikhtiar dalam Menghadapi Penyakit.....	48

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan.....	50
4.2 Saran	50

DAFTAR PUSTAKA 51

LAMPIRAN

RIWAYAT HIDUP

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Klasifikasi Model Matematika (Iswanto, 2012)	7
Tabel 2.2 Parameter Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun (Banerjee, dkk, 2015)	11

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Kompartmen Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun.....	8
Gambar 3. 1 Simulasi Sistem Persamaan Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun.....	47

ABSTRAK

Anggraini, Resti Dwi. 2021. **Analisis Dinamik Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun.** Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si., (II) Ach. Nashichuddin, M.A.

Kata kunci: Analisis dinamik, respon imun, sistem persamaan diferensial, tumor otak

Model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinier dengan lima persamaan. Setiap persamaan mendeskripsikan bagaimana sel-sel imun di dalam otak, yakni makrofag (M), sel T CD8+ (C), sitokin TGF- β (T) dan sitokin IFN- γ (F) berinteraksi dengan sel tumor, yakni sel glioma (G). Dari perhitungan titik kesetimbangan diperoleh kondisi bebas sel tumor (DFE) dan kondisi endemik (END) di mana sel tumor pada kondisi jangka panjang selalu ada di dalam otak pasien. Dengan menggunakan nilai parameter tertentu dapat diilustrasikan bahwa kondisi (END) stabil asimptotik lokal sedangkan kondisi (DFE) tidak stabil lokal. Hal ini menunjukkan bahwa sel tumor otak, yakni sel glioma (G) akan meningkat menuju nilai maksimumnya di 882650 sel dan tetap berada di jumlah tersebut dari hari ke 1000 hingga seterusnya.

ABSTRACT

Anggraini, Resti Dwi. 2021. **On the Dynamic Analysis of Brain Tumor Spread Model with Immune Cell Response.** Thesis. Mathematics Study Program, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim State Islamic University Malang. Supervisor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si., (II) Ach. Nashichuddin, M.A.

Keywords: Dynamic analysis, immune response, system of differential equations, brain tumor

Brain tumor spread model with immune cell response in the form of a system of nonlinear ordinary differential equations with five equations. Each equation describes how immune cells in the brain, namely macrophages (M), CD8+ T cells (C), cytokine TGF- β (T) and cytokine IFN- γ (F) which interact with tumor cells, namely glioma cells (G). From the calculation of the equilibrium point obtained tumor cell-free condition (DFE) and endemic condition (END) where tumor cells in long-term conditions are always in the patient's brain. By using certain parameter values, it can be described that the condition (END) is local asymptotically stable while the condition (DFE) is local unstable. This condition suggests that brain tumor cells, namely glioma cells (G) will increase to its carrying capacity of 882650 cells and remain at that number from 1000th days onwards.

ملخص

أنجرايني، ريسني دوي. 2021. تحليل الديناميك لنموذج انتشار الورم الدماغي باستجابة خلية المنيع. البحث العلمي. دراسة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (١) الدكتور عثمان باغالي، الماجستير، (٢) أحمد ناصح الدين، الماجستير.

الكلمات الأساسية: تحليل الديناميك، استجابة المنيع، نظام تشابه الاختلاف، الورم الدماغي.

نموذج انتشار الورم الدماغي باستجابة خلية المنيع بشكل نظام تشابه الاختلاف العادي غير المعادل بخمس التشابهات. فلكل التشابه يوصف كيف خلية المنيع في الدماغ وهي ماكريوفاج (*sitokin*) (T)، سيتوكين (*C*)، سيتوكين (*M*)، خلية $CD8^+$ (*makrofag*) (F) يعامل مع خلية المنيع، وهي خلية غليوما (*glioma*) (G). ومن حساب نقطة المعادلة يحصل منه أحوال خلية المنيع الحراري (DFE) وأحوال المتقطنة (END) حيث أن خلية الورم الدماغي على الأحوال المدي يدوم في دماغ المريض. وباستخدام نتيجة المعامل المعين فإنه يمثل على أن أحوال المتقطنة (END) ثابت مقايرب داخل غير أن أحوال خلية الورم الدماغي (DFE) غير ثابت داخلي. فدل هذا على أن خلية الورم الدماغي وهي خلية غليوما (*glioma*) (G) ستترافق إلى نتيجتها الأعلى في 882650 خلية وأنها ثابتة في تلك الجملة من ألف أيام وما إلى نهايتها.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor adalah pertumbuhan tidak normal yang terjadi dalam tubuh, terdiri atas sel-sel ekstra. Umumnya sel lama mati dan yang baru mengambil tempat pada sel lama. Proses ini berlangsung tidak sesuai sehingga sel-sel baru terbentuk dan sel-sel tua tidak mati. Tumor terbagi menjadi dua, yaitu tumor jinak dan ganas. Tumor jinak hanya tumbuh di satu tempat, tidak dapat menyebar atau menyerang bagian tubuh lain dan laju pertumbuhannya relatif lambat. Sedangkan tumor ganas tumbuh dengan pesat, dapat menyebar ke bagian tubuh lain dan memicu berbagai gangguan kesehatan (Susmikanti, 2010).

Menurut Chacho-Diaz, dkk (2020) tumor otak adalah suatu massa jaringan yang tidak wajar di mana sel-sel berkembang serta tumbuh secara tidak terkontrol. Tumor otak merupakan salah satu kasus yang banyak terjadi di antara berbagai jenis tumor. Berdasarkan data WHO (*World Health Organizations*) jumlah kasus tumor otak pada tahun 2020 di seluruh dunia mencapai 308.102 jiwa, dengan jumlah kematian 251.329 jiwa. Asia merupakan benua dengan jumlah kasus tumor otak tertinggi mencapai 54,2% dan kematian mencapai 54,8%.

Sebagai manusia kita memiliki kewajiban untuk sabar dan berikhtiar. Firman Allah SWT dalam QS. Al-Anbiya' ayat 83:

Dan (ingatlah kisah) Ayub, ketika dia berdoa kepada Tuhan, "(Ya Tuhan, sungguh, aku telah ditimpa penyakit, padahal Engkau Tuhan Yang Maha Penyayang dari semua yang penyayang")

Ayat di atas menceritakan sebuah kisah dari nabi Ayub AS saat diberikan ujian berupa penyakit hingga dagingnya membusuk dan tubuhnya berulat, namun beliau

tetap senantiasa sabar dan berikhtiar kepada Allah SWT. Begitu juga kita sebagai manusia harus senantiasa sabar dan berikhtiar ketika mendapatkan suatu ujian. Salah satu bentuk ikhtiar yang dapat dilakukan adalah ikhtiar dalam hal pengobatan terhadap suatu penyakit (Hamzah, 2008).

Pengobatan seperti operasi, radiasi dan kemoterapi seringkali gagal untuk mengontrol glioma yang merupakan jenis tumor yang terjadi di otak. Oleh karena itu, diperlukan terapi baru yaitu imunoterapi dengan harapan dapat meningkatkan angka kelangsungan hidup penderita. Banyak jenis kanker, termasuk tumor otak telah menjalani imunoterapi sistemik dengan pemberian sel imun secara eksogen atau faktor imunoregulatori dengan keberhasilan yang terbatas. Kronik, dkk (2008) mempertimbangkan dinamika interaktif limfosit T sitotoksik, sel tumor otak, major histocompatibility complex (MHC) kelas-I dan MHC kelas-II bersama dengan sitokin TGF- β dan IFN- γ , di mana mereka telah menggunakan simulasi komputer untuk model verifikasi dan mengambil skenario perlakuan yang diduga. Hasilnya menunjukkan bahwa glioma dapat diberantas dengan strategi intensif dosis baru atau dengan secara signifikan mendorong respons imun endogen atau dengan infus sel-T.

Banerjee, dkk (2015) mengusulkan model matematika untuk tumor otak (glioma) dan interaksi sistem imun, yang bertujuan untuk merancang terapi tumor otak yang efektif. Model ini mencakup pertimbangan dinamika interaktif sel glioma, makrofag, limfosit T sitotoksik (sel T CD8+), TGF- β , IFN- γ dan T11TS yang bertujuan untuk membantu desain terapi tumor otak yang lebih efektif. Model ini fokus pada peran struktur target T11 (T11TS) bersama dengan sistem imun sebagai imunoterapi tumor otak, dengan tujuan untuk mensimulasikan dan

mengevaluasi kemungkinan skenario terapi. Masalah yang diangkat dalam skripsi ini adalah bagaimana perilaku dinamik setiap variabel terhadap tumor otak sebelum adanya pengaruh T11TS dalam menekan pertumbuhan tumor otak pada manusia.

Berdasarkan uraian di atas penulis ingin menganalisis perilaku dinamik pada model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun dan menyajikannya dalam judul "*Analisis Dinamik Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun*".

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana hasil analisis dinamik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun.

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, tujuan penelitian dalam penelitian ini adalah untuk menganalisis secara dinamik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat menambah wawasan dan informasi pada bidang kesehatan, serta mengetahui deskripsi dan analisis dinamik pada model penyebaran tumor otak melalui persamaan diferensial biasa nonliner.

1.5 Batasan Masalah

Penelitian ini menggunakan model penyebaran tumor otak yang berbentuk sistem persamaan diferensial non-linear. Pada penelitian ini terdiri dari 5 persamaan yaitu:

$$\begin{aligned}\frac{dG(t)}{dt} &= aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g}\right) - \left(\frac{1}{T(t) + b}\right) (cM(t) + \delta C(t)) \left(\frac{G(t)}{G(t) + e}\right) \\ \frac{dM(t)}{dt} &= fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega}\right) + h \left(\frac{F(t)}{\varepsilon + F(t)}\right) \left(\frac{1}{T(t) + \theta}\right) - k \left(\frac{G(t)}{G(t) + l}\right) M(t) \\ \frac{dC(t)}{dt} &= \frac{nG(t)}{z + T(t)} - pC(t) - q \frac{G(t)}{G(t) + r} C(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= s + \rho G(t) - uT(t) \\ \frac{dF(t)}{dt} &= vC(t) - wF(t)\end{aligned}$$

dengan nilai parameter merujuk pada Banerjee, dkk (2015).

1.6 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan adalah jenis penelitian studi literatur atau *library research* yaitu dengan melakukan pencarian dan mempelajari berbagai sumber seperti: jurnal, buku, dan referensi lain yang relevan dengan permasalahan yang dikaji. Langkah-langkah yang dilakukan adalah:

1. Mengidentifikasi variabel, parameter dari model matematika yang dirumuskan oleh Banerjee, dkk (2015).
2. Mendeskripsikan persamaan-persamaan yang ada pada model matematika.
3. Mencari titik ekuilibrium pada model matematika.
4. Melakukan linearisasi untuk mencari matriks Jacobi.

5. Mencari nilai eigen dari matriks Jacobi yang telah diperoleh.
6. Melakukan analisis kestabilan pada titik ekuilibrium.
7. Menginterpretasi hasil yang telah diperoleh.
8. Membuat kesimpulan berdasarkan hasil yang diperoleh.

1.7 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan skripsi ini terdiri dari empat bab dengan masing-masing bab sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN

Pada bab ini menyajikan latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian dan sistematika penulisan.

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini menjelaskan gambaran umum dari teori yang menjadi landasan dan dasar teori dalam pembahasan terkait, meliputi persamaan differensial, persamaan diferensial linear dan tak linear, sistem persamaan differensial, analisis kestabilan, model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun, tumor, tumor otak, sistem imun serta kajian agama.

BAB III PEMBAHASAN

Pada bab ini menguraikan hasil analisis dinamik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun.

BAB IV PENUTUP

Pada bab ini memuat kesimpulan yang diperoleh dari pembahasan dan saran yang membangun untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Pemodelan Matematika

Pemodelan matematika merupakan bidang matematika yang berusaha untuk mempresentasikan dan penjabaran sistem-sistem fisik atau permasalahan pada dunia nyata dalam pernyataan matematika sehingga diperoleh pemahaman dari permasalahan yang lebih tepat. Proses penjabaran atau merepresentasikan ini disebut sebagai *modelling* atau pemodelan yang merupakan proses berpikir yang logis (Pagalay, 2009).

2.1.1 Klasifikasi Model Matematika

Berdasarkan penggolongan model pada masalah yang dibahas, pemodelan matematika dibagi menjadi dua yaitu model dinamik dan model statik. Iswanto (2012) menjelaskan bahwa suatu model dikatakan dinamik jika variabel keadaan u tergantung pada variabel waktu t . Sebaliknya suatu model dikatakan statik jika variabel keadaan u tidak bergantung pada variabel waktu t .

Pemodelan matematika dikatakan terhingga jika variabel keadaan tidak tergantung pada variabel ruang. Sebaliknya pemodelan matematika dikatakan kontinu jika variabel keadaannya tergantung pada variabel ruang. Klasifikasi tersebut masing-masing dapat dikombinasikan berdasarkan pada definisi dan struktur variabel keadaan. Model dinamik berhingga berhubungan dengan persamaan diferensial biasa sedangkan model dinamik kontinu berhubungan dengan persamaan diferensial parsial. Dijelaskan pula bahwa model statik

berhingga berhubungan dengan persamaan aljabar sedangkan model statik kontinu berhubungan pada persamaan diferensial parsial dengan turunan parsialnya hanya terhadap variabel ruang sebagaimana ditunjukkan pada tabel 2.1.

Tabel 2.1 Klasifikasi Model Matematika (Iswanto, 2012)

<i>Finite</i> (berhingga)	Statik	$u = u_e$
<i>Finite</i> (berhingga)	Dinamik	$u = u(t)$
<i>Continous</i> (kontinu)	Statik	$u = u(x)$
<i>Continous</i> (kontinu)	Dinamik	$u = u(t, x)$

2.1.2 Penurunan Model Matematis

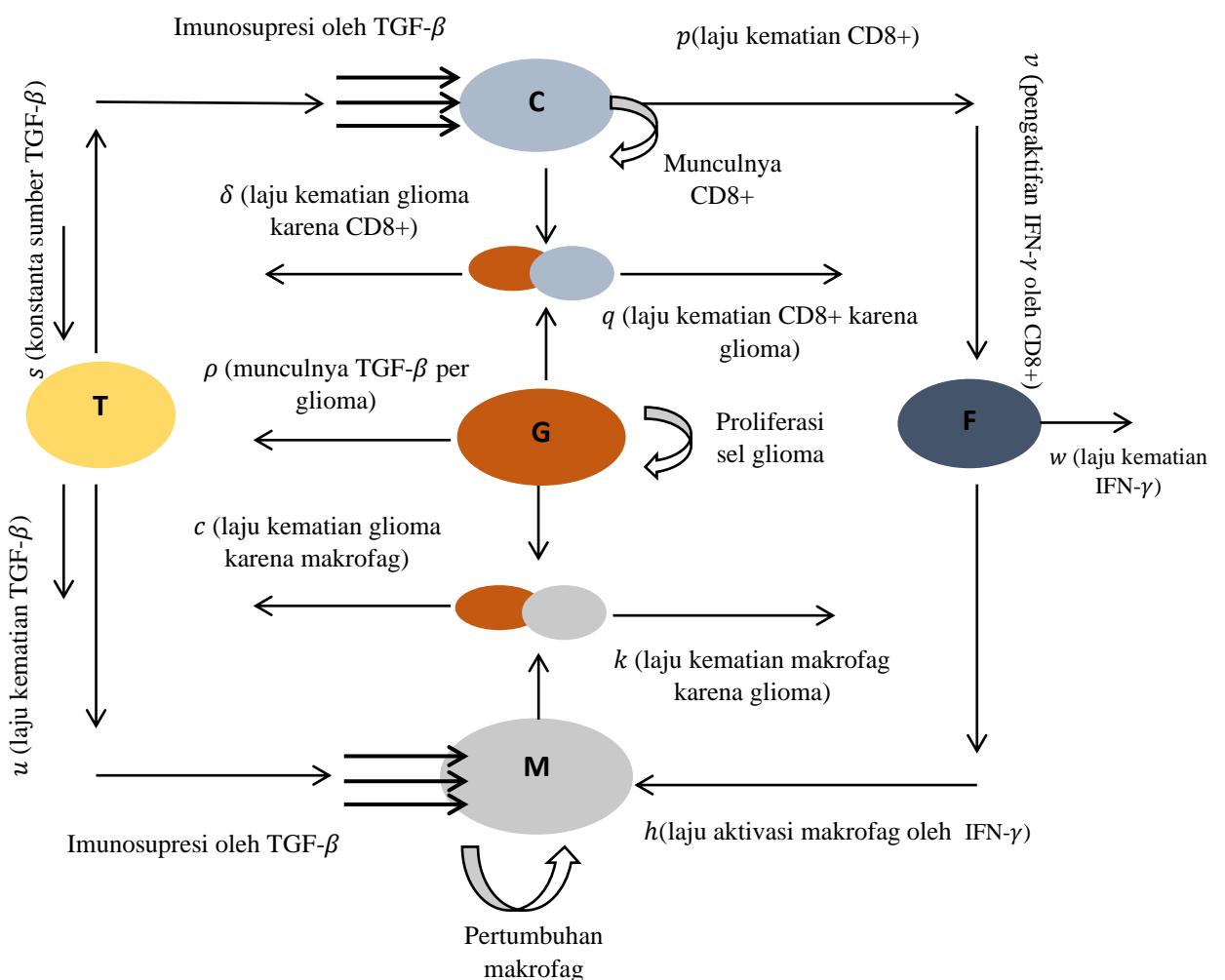
Iswanto (2012) menjelaskan bahwa dalam penyusunan model matematika akan mengikuti beberapa tahap, sebagai berikut:

1. Pengamatan fenomena fisik yang akan di modelkan.
2. Mengidentifikasi beberapa elemen yang menyusun sistem, termasuk variabel dependen dan variabel independen.
3. Identifikasi banyak elemen yang menyusun sistem dan pengidentifikasi hubungan sebab akibat sebagaimana pada persamaan yang berhubungan dengan kuantitas keadaan sistem.
4. Penurunan model matematika menggunakan variabel dengan mengeksplor hubungan sebab akibat yang dimiliki



2.2 Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun

Banerjee, dkk (2015) merumuskan model untuk mendeskripsikan dinamika interaksi antara sel glioma dan komponen imun. Model tersebut terdiri dari lima kompartemen, yaitu dinamika glioma $G(t)$, dinamika makrofag $M(t)$, dinamika sel T CD8+ $C(t)$, dinamika sitokin TGF- β $T(t)$ dan $F(t)$ dinamika sitokin IFN- γ yang dapat dijelaskan melalui diagram berikut :



Gambar 2.1 Diagram Kompartmen Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun

Sumber: Banerjee, dkk (2015)

Diagram di atas dapat dinyatakan dalam lima persamaan diferensial biasa nonlinear berikut:

$$\frac{dG(t)}{dt} = aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g}\right) - \left(\frac{1}{T(t)-b}\right) (cM(t) + \delta C(t)) \left(\frac{G(t)}{G(t)+e}\right). \quad (2.1)$$

Kompartemen G mempresentasikan dinamika glioma dan diasumsikan bahwa sel glioma mengikuti pertumbuhan logistik. Pada suku pertama sel glioma bertambah dengan a adalah laju pertumbuhan dari sel glioma dan g adalah kapasitas tampungnya (*carrying capacity*), yaitu beban sel tumor maksimal. Pada suku kedua sel glioma berkurang karena diberantas oleh makrofag dengan laju c dan sel T CD8+ dengan laju δ . Pada hal ini diasumsikan bahwa besarnya sel glioma yang mati terbunuh oleh makrofag seimbang dengan besarnya sel glioma yang mati terbunuh oleh sel T CD8+, dengan e merupakan konstanta saturasi sel glioma. $\frac{1}{T(t)-b}$ adalah imunosupresif utama oleh TGF- β untuk mengaktifkan makrofag dan sel T CD8+ dengan b sebagai konstanta saturasi Michaelis-Menten untuk menunjukkan aksesibilitas sel glioma ke makrofag dan sel T CD8+, yang mendeskripsikan bahwa efek dari keberhasilan makrofag dan sel T CD8+ mengikuti Michaelis-Menten.

$$\frac{dM(t)}{dt} = fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega}\right) + h \left(\frac{F(t)}{\varepsilon+F(t)}\right) \left(\frac{1}{T(t)+\theta}\right) - k \left(\frac{G(t)}{G(t)+l}\right) M(t) \quad (2.2)$$

Kompartemen M mempresentasikan dinamika makrofag dan diasumsikan bahwa makrofag tumbuh secara logistik (tanpa adanya sel glioma). Pada suku pertama makrofag bertambah dengan f adalah laju pertumbuhan intrinsik makrofag dan ω adalah kapasitas tampungnya (*carrying capacity*). Pada suku kedua makrofag bertambah lagi dengan dipengaruh h yang menunjukkan aktivitasi makrofag oleh IFN- γ dan ε adalah konstanta setengah saturasi IFN- γ ,

menandakan masih adanya dinamika Michaelis-Menten. $\frac{1}{T(t)-j}$ adalah imunosupresif oleh TGF- β dengan θ sebagai konstanta saturasi Michaelis-Menten. Pada suku ketiga makrofag berkurang karena k yang merupakan laju kematian makrofag akibat melawan sel glioma ganas, l adalah setengah konstanta saturasi untuk aksesibilitas sel glioma ke makrofag.

$$\frac{dC(t)}{dt} = \frac{nG(t)}{z+T(t)} - pC(t) - q \frac{G(t)}{G(t)+r} C(t) \quad (2.3)$$

Kompartemen C mempresentasikan dinamika sel T CD8+ dan diasumsikan bahwa adanya perekrutan sel T CD8+ yang terjadi karena adanya sel glioma ganas. Pada suku pertama sel T CD8+ bertambah dengan n adalah antigenisitas sel glioma yang memicu sel imun dalam inangnya. Respon imunsupresif oleh TGF- β membatasi tingkat perekrutan sel T CD8+ dengan z adalah parameter inhibitor. Pada suku kedua sel T CD8+ berkurang dengan p adalah laju kematian alami sel T CD8+ akibat reaksi inflamasi di otak. Pada suku ketiga sel T CD8+ juga berkurang karena q yang merupakan laju kematian sel T CD8+ oleh sel glioma dengan r konstanta setengah saturasi sel T CD8+.

$$\frac{dT(t)}{dt} = s + \rho G(t) - uT(t) \quad (2.4)$$

Kompartemen T mempresentasikan dinamika sitokin TGF- β . Suatu eksperimen terdahulu menunjukkan bahwa TGF- β diproduksi dalam jumlah kecil ketika produksi sel glioma kecil tetapi mendapat nutrisi yang cukup dari jaringan tetangga. Tetapi ketika produksi sel glioma tumbuh cukup besar sehingga kekurangan oksigen dan ruang, ia mulai memproduksi TGF- β untuk merangsang angiogenesis dan menghancurkan respon imun untuk pertumbuhan tumor. Pada suku pertama sitokin TGF- β bertambah dengan s merupakan sumber konstan

TGF- β . Pada suku kedua sitokin TGF- β juga bertambah dengan ρ adalah laju TGF- β yang sebanding dengan sel glioma. Pada suku ketiga sitokin TFG- β berkurang karena u yang merupakan laju kematian alami TGF- β .

$$\frac{dF(t)}{dt} = vC(T) - wF(t) \quad (2.5)$$

Kompartemen F mempresentasikan dinamika sitokin IFN- γ dan diasumsikan bahwa IFN- γ mengaktifkan makrofag yang mampu menghancurkan sel glioma. Pada suku pertama berdasarkan penelitian terdahulu mengasumsikan bahwa sel T CD8+ adalah sumber IFN- γ sehingga sitokin IFN- γ bertambah dengan laju v . Pada suku kedua sitokin IFN- γ berkurang karena adanya w yang merupakan laju kematian alami IFN- γ .

Variabel dan parameter yang digunakan merujuk pada jurnal yang berjudul “A Mathematical Model to Elucidate Brain Tumor Abrogation by Immunotherapy with T11 Target Structure” (Banerjee, dkk, 2015). sebagai berikut:

$G(t)$ adalah populasi sel glioma terhadap waktu

$M(t)$ adalah populasi makrofag terhadap waktu

$C(t)$ adalah populasi sel T CD8+ terhadap waktu

$T(t)$ adalah populasi sitokin TGF- β terhadap waktu

$F(t)$ adalah populasi sitokin IFN- γ terhadap waktu

Tabel 2.2 Parameter Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun (Banerjee, dkk, 2015)

No	Parameter	Deskripsi Parameter	Nilai Parameter	Satuan
1.	a	Laju pertumbuhan sel	0.01	h^{-1}

		glioma		
--	--	--------	--	--

Lanjutan Tabel 2.2

2.	g	Daya tampung sel glioma	882650	sel
3.	b	Konstanta Michaelis Menten	10000	pg
4.	c	Laju kematian glioma karena makrofag	1.5	$pg \cdot h^{-1}$
5.	δ	Laju kematian glioma karena sel T CD8+	0.12	$pg \cdot h^{-1}$
6.	e	Konstanta setengah saturasi	27000	sel
7.	f	Laju pertumbuhan makrofag	0.3307	h^{-1}
8.	ω	Daya tampung makrofag	1000000	sel
9.	h	Laju aktivasi makrofag oleh IFN- γ	0.1163	$sel \cdot h^{-1}$
10.	ε	Konstanta setengah saturasi	10500	sel
11.	θ	Konstanta Michaelis Menten	10000	pg
12.	k	Laju kematian makrofag karena glioma	0.0194	h^{-1}
13.	l	Konstanta setengah saturasi	27000	sel
14.	n	Antigen glioma	0.5	$h \cdot pg^{-1}$
15.	z	Parameter inhibitor	2000	pg

16.	p	Laju kematian alami sel T CD8+	0.0074	h^{-1}
-----	-----	--------------------------------	--------	----------

Lanjutan Tabel 2.2

17.	q	Laju kematian sel T CD8+ karena glioma	0.1694	h^{-1}
18.	r	Konstanta setengah saturasi	334452	sel
19.	s	Konstanta sumber TGF- β	63305	$pg \cdot h^{-1}$
20.	ρ	Laju TFG- β sebanding dengan glioma	0.000057	$pg \cdot sel^{-1} \cdot h^{-1}$
21.	u	Laju kematian alami sitokin TGF- β	6.93	h^{-1}
22.	v	Laju pengaktivan IFN- γ oleh sel T CD8+	0.000102	$pg \cdot sel^{-1} \cdot h^{-1}$
23.	w	Penurunan sitokin IFN- γ	0.102	h^{-1}

2.3 Persamaan Diferensial

Menurut Ross (1984), persamaan diferensial diartikan sebagai suatu bentuk persamaan yang melibatkan turunan dari satu atau lebih peubah tak bebas terhadap satu atau lebih peubah bebas. Berdasarkan jumlah peubah bebasnya, persamaan diferensial terbagi menjadi dua yaitu persamaan diferensial biasa (PDB) dan persamaan diferensial parsial (PDP). Persamaan diferensial biasa (PDB) didefinisikan sebagai suatu persamaan diferensial yang memuat turunan dari satu atau lebih peubah tak bebas terhadap satu peubah bebas. Contoh persamaan diferensial biasa sebagai berikut:

$$\frac{dy}{dx} = x + 3$$

$$\frac{d^3y}{dy^2} - 4\frac{d^2y}{dx^2} + 9\frac{dy}{dx} = 4y$$

Sedangkan persamaan diferensial parsial (PDP) didefinisikan sebagai suatu persamaan diferensial yang memuat turunan dari satu atau lebih peubah tak bebas terhadap lebih dari satu peubah bebas. Contoh persamaan diferensial parsial sebagai berikut:

$$a \frac{\partial c}{\partial a} + b \frac{\partial c}{\partial b} = c$$

$$\frac{\partial c}{\partial a} + \frac{\partial c}{\partial b} + 4c = 0$$

2.3.1 Persamaan Diferensial Linear

Suatu persamaan diferensial dikatakan persamaan diferensial linear apabila memenuhi dua hal berikut:

- a. Tidak terdapat bentuk perkalian antara suatu variabel terikat dengan variabel terikat lainnya, atau suatu turunan dengan turunan lainnya, atau variabel terikat dengan suatu turunan.
- b. Variabel-variabel terikat dan turunannya paling tinggi berpangkat satu (Kusumah, 1989).

Finizio dan Ladas (1982) menjelaskan bahwa istilah linear memiliki kaitan dengan kenyataan bahwa tiap suku dalam persamaan diferensial memiliki peubah-peubah y, y^1, \dots, y^n berderajat satu atau nol. Bentuk umum persamaan diferensial linear orde n adalah sebagai berikut:

$$a_n(x)y_n + a_{n-1}(x)y^{n-1} + \dots + a_1(x)y' + a_0(x)y \quad (2.6)$$

2.3.2 Persamaan Diferensial Non Linear

Suatu persamaan apabila terdapat variabel terikat dari turunannya yang berpangkat selain satu atau lebih dari satu merupakan persamaan diferensial non linear. Selain itu, terdapat perkalian terikat dari turunannya dan fungsi fungsi transendental dari variabel terikat dan turunannya (Ross, 1984).

Adapun contoh dari persamaan diferensial non linear adalah sebagai berikut:

$$\frac{d^2y}{dx^2} + \sin y = 0 \quad (2.7)$$

$$\frac{d^4y}{dx^4} + y^2 = 0 \quad (2.8)$$

Persamaan (2.7) merupakan persamaan diferensial non linear orde dua. Sedangkan Persamaan (2.8) merupakan persamaan diferensial non linear orde empat.

2.4 Analisis Dinamik Model

Pada penelitian ini dilakukan analisis dinamik model dengan cara melakukan analisis kestabilan yang bertujuan untuk mengetahui kestabilan suatu sistem persamaan diferensial pada model matematika. Analisis kestabilan dapat ditentukan melalui analisis pada titik kesetimbangan, kemudian melakukan linearisasi untuk mencari matriks Jacobi di sekitar titik kesetimbangan, selanjutnya mencari nilai-nilai eigen dari matriks Jacobi yang telah diperoleh. Apabila nilai-nilai eigen dari matriks Jacobi bernilai negatif, maka titik kesetimbangan persamaan tersebut stabil (Boyce dan DiPrima, 2000).

2.4.1 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan dari suatu sistem merupakan suatu titik yang menyebabkan sistem tidak mengalami perubahan sepanjang waktu. Sebagai contoh diberikan persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= X(x, y, z) \\ \frac{dy}{dt} &= Y(x, y, z) \\ \frac{dz}{dt} &= Z(x, y, z)\end{aligned}\tag{2.9}$$

Titik (x^*, y^*, z^*) dengan $X(x^*, y^*, z^*) = 0$, $Y(x^*, y^*, z^*) = 0$, $Z(x^*, y^*, z^*) = 0$ disebut titik kesetimbangan persamaan (2.3) yang bernilai konstan sebab $\frac{dx}{dt} = 0$, $\frac{dy}{dt} = 0$, $\frac{dz}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$, $\frac{dy}{dt} = 0$, $\frac{dz}{dt} = 0$ disebut dengan keadaan setimbang dan titik yang memenuhi disebut titik kesetimbangan (Sari, 2010).

2.4.2 Linearisasi

Menurut Boyce dan DiPrima (2000), melakukan linearisasi di sekitar titik kesetimbangan merupakan hal yang harus terlebih dahulu dilakukan sebelum mencari kestabilan titik kesetimbangan dari suatu sistem persamaan diferensial biasa nonlinear. Linearisasi adalah suatu proses pendekatan persamaan diferensial nonlinear dengan persamaan diferensial linear. Linearisasi suatu sistem persamaan diferensial biasa nonlinear sering dilakukan menggunakan deret Taylor. Suatu sistem $f(x, y)$ dan $g(x, y)$ adalah sistem nonlinear, selanjunya akan dicari pendekatan sistem linear di sekitar (x^*, y^*)

dengan melakukan ekspansi deret Taylor disekitar (x^*, y^*) dan menghilangkan suku nonlinearinya sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)$$

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

$$\frac{dx}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(y - y^*).$$

2.4.3 Matriks Jacobi

Berdasarkan sistem yang telah kita peroleh di atas dapat ditulis dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\frac{d}{dt} \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} = A_0 \begin{pmatrix} x \\ y \end{pmatrix} \text{ dimana } A_0 = \begin{bmatrix} f_x & f_y \\ g_x & g_y \end{bmatrix}, \text{ dimana } A_0 \text{ pada } x = x^* \text{ dan } y = y^*.$$

Matriks diatas disebut sebagai matriks Jacobi. Matriks Jacobi adalah matriks yang elemen-elemennya merupakan turunan parsial pertama dari berbagai fungsi (Boyce dan DiPrima, 2000).

2.4.4 Nilai Eigen

Jika A adalah suatu matriks berukuran $n \times n$, maka vektor tak nol di dalam R disebut suatu vektor Eigen dari A jika Ax adalah suatu perkalian skalar dari x , yaitu

$$Ax = \lambda x$$

untuk suatu skalar λ . Skalar disebut nilai Eigen dari A dan x disebut suatu vektor Eigen dari A yang terkait dengan λ (Anton, 2009).

2.4.5 Jenis Kestabilan

Secara umum kestabilan titik kesetimbangan terbagi menjadi stabil dan tidak stabil. Diberikan matriks J yaitu matriks jacobи dari suatu sistem nonlinier dengan nilai eigen λ , maka jenis kestabilannya sebagai berikut:

1. Stabil

Suatu titik kesetimbangan x^* stabil jika semua bagian riil nilai eigen matriks J bernilai negatif.

2. Tidak Stabil

Suatu titik kesetimbangan x^* tidak stabil jika terdapat paling sedikit satu bagian riil nilai eigen matriks J yang bernilai positif.

(Olsder dan Woude, 1998)

2.5 Tumor Otak

Secara umum, tumor adalah suatu jaringan sel liar berupa benjolan atau pembengkakan secara tidak normal di bagian tubuh. Sedangkan dalam artian khusus, tumor adalah suatu benjolan yang disebabkan oleh neoplasma. Berdasarkan pengertian tumor tersebut, tumor dibagi menjadi 2 golongan besar yaitu tumor jinak (*benign*) dan tumor ganas (*malignant*) atau yang kita kenal sebagai kanker. Dua jenis tumor ini memiliki perbedaan sifat yang nyata. Perbedaan utama di antara keduanya adalah bahwa tumor ganas lebih berbahaya dan fatal sesuai dengan kata “ganás” itu sendiri (Prameswari, 2011).

Salah satu jenis tumor yang sering terjadi adalah tumor otak. Berdasarkan data WHO (World Health Organizations) jumlah kasus tumor otak pada tahun 2020 di seluruh dunia mencapai 308.102 jiwa, dengan jumlah kematian 251.329 jiwa. Asia merupakan benua dengan jumlah kasus tumor otak tertinggi mencapai 54,2% dan kematian mencapai 54,8%. Menurut National Brain Tumor Society US tumor otak adalah suatu keadaan dimana jaringan tumbuh secara abnormal di dalam otak yang dapat mengganggu fungsi otak. Tumor otak dapat berasal dari sel otak itu sendiri atau dari organ lainnya dengan kata lain karena adanya penyebaran dari kanker lain. Tumor otak dapat menyerang siapapun tanpa memandang usia maupun jenis kelamin. Terdapat dua jenis tumor otak yaitu tumor otak primer dan tumor otak sekunder. Tumor otak primer adalah tumor otak yang sel-sel tumornya berasal dari jaringan otak itu sendiri, dan tumor otak sekunder adalah tumor otak yang sel-sel tumornya berasal dari organ-organ lain (Astuti, 2016).

2.6 Sistem Imun

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

Bagian penting pada sistem imun adalah mampu membedakan antara benda diri sendiri dan benda asing. Jika sistem imun gagal menjalankan fungsi ini, maka

kejadian buruk menimpa inang. Pada tingkat individu sangat mudah membedakan antara hewan atau manusia dengan mikroba. Namun pada tingkat molekuler perbedaan itu tidak tampak jelas. Manusia dan mikroba terdiri atas pondasi protein, gula, lemak, dan asam nukleotida. Oleh karena itu inang harus mampu membedakan makromolekul-makromolekul mana yang berasal dari mikroba asing. Sistem imun manusia terdiri atas populasi sel-sel limfosit yang secara kolektif mampu merespons dan membedakan makromolekul-makromolekul yang berasal dari diri sendiri maupun dari antigen. Antigen adalah molekul yang dapat menimbulkan respons imun di dalam inang dengan berinteraksi dengan reseptor spesifik antigen pada membran limfosit inang. Karena sistem imun merupakan bagian penting dalam resistensi terhadap infeksi, sehingga terdapat beberapa respon imun terhadap mikroba (Kresno, 2003). Beberapa sistem imun yang merupakan variabel dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

2.6.1 Makrofag

Makrofag adalah suatu komponen sistem imun yang berguna untuk melawan masuknya bakteri ke dalam tubuh. Saat bakteri masuk ke dalam tubuh, makrofag tersebut akan melakukan fagositosis yang diikuti dengan penghancuran bakteri di dalam sel makrofag. Makrofag juga merupakan tempat perkembangan yang disukai oleh bakteri. Makrofag memiliki reseptor yang mengikat antibodi dan makrofag bersenjata demikian sanggup mencari dan menghancurkan antigen yang khas terhadap antibodi itu (Pagalay, 2009).

Makrofag memiliki peran penting dalam respon imun. Fungsi utama makrofag dalam imunitas bawaan adalah memfagositosis partikel asing seperti

mikroorganisme. Makromolekul termasuk antigen bahkan sel atau jaringan sendiri yang mengalami kerusakan atau mati (Kresno, 2003).

Makrofag merupakan fagosit profesional yang penting. Sel ini diproduksi di sumsum tulang belakang melalui stadium promonosit. Sel yang belum berkembang sempurna kemudian masuk ke dalam aliran darah sebagai monosit dan apabila sel itu meninggalkan sirkulasi dan sampai di jaringan sel ini mengalami berbagai perubahan tambahan dan menjadi sel matang kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag. Makrofag yang terdapat di dalam otak disebut mikroglia (Kresno, 2003).

2.6.2 Sel T

Sel T adalah sel yang diturunkan dari timus yang ikut serta dalam berbagai reaksi imun dengan perantara sel. Sel T berperan dalam sistem imun spesifik yang memiliki fungsi utama sebagai pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur, parasit dan keganasan. Dalam timus, sel progenitor sel T mengalami diferensiasi (di bawah pengaruh hormon timus) menjadi subpopulasi sel T. Sel T berdiferensiasi dalam timus menjadi sel yang terlibat dalam pengekspresian reseptor sel spesifik dan menjadi sel T CD4+ atau sel T CD8+. Sel T CD4+ banyak terdapat di timus manusia, tonsil dan darah sedangkan sel T CD8+ banyak terdapat di sumsum tulang manusia dan jaringan limfoid usus (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009).

2.6.3 Sitokin

Sitokin merupakan golongan protein atau glikoprotein atau polipeptida yang larut dan diproduksi oleh sel limfosit dan sel sel lain seperti makrofag, eosinofil, sel mast dan sel endotel. Sitokin berfungsi sebagai sinyal intraseluler yang mengatur hampir semua proses biologi penting seperti aktivasi, pertumbuhan, proliferasi, diferensiasi, proses inflasi sel, imunitas, serta pertahanan jaringan ataupun morfogenesis (Soeroso, 2007).

Berdasarkan fungsinya sitokin dikelompokkan sebagai berikut:

- a. Sitokin yang berperan dalam imunitas bawaan, yang termasuk dalam kelompok tersebut adalah interferon tipe I, TNF- α (*Tumor Necrosis Factor- α*), IL-1 (*Interlukin-1*), IL-6 (*Interlukin-6*), chemokin.
- b. Sitokin pengatur aktivasi, pertumbuhan dan diferensiasi sel limfosit, yang termasuk dalam kelompok tersebut adalah IL-2 (*Interlukin-2*), IL-4 (*Interlukin-4*), TNF- β (*Tumor Necrosis Factor- β*).
- c. Sitokin pengatur mediator imun dalam proses inflamasi, yang termasuk dalam kelompok tersebut adalah IFN- γ (*Interferon- γ*), limfotoksin, IL-10 (*Interlukin-10*), IL-2 (*Interlukin-2*).

2.7 Anjuran Berikhtiar dalam Islam

Ikhtiar merupakan kewajiban bagi setiap manusia. Salah satu bentuk ikhtiar yang dapat dilakukan adalah ikhtiar dalam hal pengobatan terhadap suatu penyakit seperti firman Allah SWT dalam QS. Al-Anbiya' ayat 83:

Dan (ingatlah kisah) Ayyub, ketika dia berdoa kepada Tuhanmu, "(Ya Tuhanmu), sungguh, aku telah ditimpa penyakit, padahal Engkau Tuhan Yang Maha Penyayang dari semua yang penyayang"

Allah SWT menceritakan tentang Nabi Ayub AS yang mendapat ujian dalam harta, anak dan kesehatannya. Beliau senantiasa sabar dan berikhtiar kepada Allah SWT atas ujian yang dialaminya (Al-Jazairi 2007). Dahulu, beliau memiliki kendaraan, binatang ternak dan tanaman yang banyak sekali, anak yang banyak dan tempat tinggal yang menyenangkan. Lalu, semua yang beliau miliki diuji dengan ujian dan dilenyapkan seluruhnya, kemudian diberi ujian pula penyakit hingga dagingnya membusuk dan tubuhnya berulat tidak ada seorang pun yang mendekatinya selain isterinya (Hamzah 2008).

Berdasarkan kisah diatas dapat kita teladani bahwa sebagai manusia harus senantiasa berikhtiar ketika mendapatkan suatu ujian yang salah satunya adalah berikhtiar dalam hal pengobatan suatu penyakit. Dalam Al-Qur'an juga telah dijelaskan bahwa atas izin Allah SWT setiap penyakit pasti ada obatnya. Allah SWT berfirman pada QS. Asy-Syu'ara' ayat 80:

"Dan apabila aku sakit, Dialah Yang menyembuhkan aku."

Ayat di atas menjelaskan bahwa ketika seseorang menderita sakit, maka tidak ada seorang pun yang dapat menyembuhkan penyakit itu selain atas izin Allah SWT sesuai takdir yang telah ditetapkan oleh Allah SWT (Ghoffar, 2007). Bila seseorang terkena penyakit, Allah Maha Pemberi Nikmat yang menyembuhkannya dari semua penyakit, tidak ada siapapun yang mampu untuk itu selain Allah. Seungguhnya bersamaan dengan segala penyakit, Allah SWT telah menciptakan penyembuh bagi penyakit-penyakit itu serta rahmat di dalamnya (Az-Zuhaili 2013). Telah dijelaskan juga dalam hadits di bawah:

Telah menceritakan kepada kami Muhammad bin al-Mutsanna telah menceritakan kepada kami Abu Ahmad Az Zubairi telah menceritakan kepada kami 'Umar bin Sa'id bin Abu Husain dia berkata; telah menceritakan kepadaku 'Atha`bin Abu Rabah dari Abu Hurairah radillallahu 'anhu dari Nabi shallallahu

'alaihi wasallam beliau bersabda: "Allah tidak akan menurunkan penyakit melainkan menurunkan obatnya juga." (HR Bukhari).

Hadits di atas menjelaskan bahwa Allah SWT tidak akan memberikan penyakit kepada manusia melainkan menurunkan obatnya juga (Az-Zuhaili 2013). Kalaupun ada penyakit yang belum ada obatnya itu karena ilmu manusia yang bergerak pada bidang itu masih terbatas. Hal ini merupakan bukti kebesaran Allah SWT yang mana sesungguhnya ilmu pengetahuan manusia itu sangat sedikit. sehingga sebagai manusia kita harus senantiasa berikhtiar, salah satunya adalah berikhtiar dalam hal pengobatan suatu penyakit. Seperti halnya penelitian ini membuktikan bahwa respon sel imun tubuh terhadap suatu penyakit juga berkontribusi pada patofisiologi penyakit pada manusia.

BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Analisis Dinamik Model

Dalam penelitian ini akan menganalisis model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun yang telah dirumuskan oleh Banerjee, dkk (2015).

3.1.1 Kondisi Bebas Sel Tumor

Bebas sel tumor merupakan keadaan dimana penyakit tumor otak tersebut tidak ada dalam tubuh manusia. Pencarian titik kesetimbangan dan sifat kestabilan dari kondisi bebas sel tumor dijelaskan pada bagian berikut:

3.1.1.1 Titik Kesetimbangan Bebas Sel Tumor (DFE)

Untuk mencari kondisi bebas sel tumor terlebih dahulu dicari titik kesetimbangan dari sistem Persamaan (2.1) - (2.5) yang dapat diperoleh dari sistem persamaan berikut:

$$aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g}\right) - \left(\frac{1}{T(t)+b}\right) (cM(t) + \delta C(t)) \left(\frac{G(t)}{G(t)+e}\right) = 0 \quad (3.1)$$

$$fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega}\right) + h \left(\frac{F(t)}{\varepsilon+F(t)}\right) \left(\frac{1}{T(t)+\theta}\right) - k \left(\frac{G(t)}{G(t)+l}\right) M(t) = 0 \quad (3.2)$$

$$\frac{nG(t)}{z+T(t)} - pC(t) - q \frac{G(t)}{G(t)+r} C(t) = 0 \quad (3.3)$$

$$s + \rho G(t) - uT(t) = 0 \quad (3.4)$$

$$vC(t) - wF(t) = 0 \quad (3.5)$$

Titik kesetimbangan bebas sel tumor diperoleh ketika $G(t) = 0$.

Pada Persamaan (3.1) diperoleh

$$\begin{aligned}
& aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g}\right) - \left(\frac{1}{T(t)+b}\right) (cM(t) + \delta C(t)) \left(\frac{G(t)}{G(t)+e}\right) = 0 \\
\Leftrightarrow & G(t) \left(a \left(1 - \frac{G(t)}{g}\right) - \left(\frac{1}{T(t)+b}\right) (cM(t) + \delta C(t)) \left(\frac{1}{G(t)+e}\right)\right) = 0 \\
\Leftrightarrow & G(t) = 0 \quad (3.6)
\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.6) ke dalam persamaan (3.3) diperoleh

$$\begin{aligned}
& \frac{nG(t)}{z+T(t)} - pC(t) - q \frac{G(t)}{G(t)+r} C(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & -pC(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & C(t) = 0 \quad (3.7)
\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.6) ke dalam persamaan (3.4) diperoleh

$$\begin{aligned}
& s + \rho G(t) - uT(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & T(t) = \frac{-s}{-u} \\
\Leftrightarrow & T(t) = \frac{s}{u} \quad (3.8)
\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.7) ke dalam persamaan (3.5) diperoleh

$$\begin{aligned}
& vC(t) - wF(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & -wF(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & F(t) = 0 \quad (3.9)
\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.6), (3.8) dan (3.9) ke dalam persamaan (3.5) diperoleh

$$\begin{aligned}
& fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega}\right) + h \left(\frac{F(t)}{\varepsilon+F(t)}\right) \left(\frac{1}{T(t)+\theta}\right) - k \left(\frac{G(t)}{G(t)+l}\right) M(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega}\right) = 0 \\
\Leftrightarrow & fM(t) - \frac{fM^2(t)}{\omega} = 0 \\
\Leftrightarrow & fM(t) = \frac{fM^2(t)}{\omega}
\end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow f = \frac{fM(t)}{\omega}$$

$$\Leftrightarrow M(t) = \omega \quad (3.10)$$

dengan mensubstitusikan nilai parameter ke dalam persamaan (3.6), (3.7), (3.8), (3.9) dan (3.10) sehingga mendapatkan hasil sebagai berikut:

$$G^* = 0, M^* = 1000000, C^* = 0, T^* = 9134.92 \text{ dan } F^* = 0$$

$$DFE = (G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = (0, 1000000, 0, 9134.92, 0)$$

3.1.1.2 Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Sel Tumor (DFE)

Linearisasi dari sistem persamaan model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun menggunakan deret Taylor. Dimisalkan sistem persamaan (2.1)-(2.5) sebagai berikut:

$$\frac{dG(t)}{dt} = f_1(G, M, C, T, F)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = f_2(G, M, C, T, F)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = f_3(G, M, C, T, F)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = f_4(G, M, C, T, F)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = f_5(G, M, C, T, F)$$

Menggunakan deret Taylor dan dipotong sampai orde satu akan dicari pendekatan sistem linear di sekitar titik kesetimbangan bebas sel tumor G^*, M^*, C^*, T^* , dan F^* kemudian melakukan substitusi dengan memasukkan nilai parameter beserta titik kesetimbangannya sebagai berikut:

- a. Linearisasi pada persamaan pertama di sekitar (DFE)

$$f_1(G, M, C, T, F)$$

$$\begin{aligned}
&= f_1(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_1}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_1}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_1}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_1}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_1}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*) \\
\frac{\partial f_1}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= a \left(1 - \frac{G^*}{g}\right) - \frac{aG^*}{g} - \frac{C^*\delta + M^*c}{(T^*+b)(G^*+e)} + \frac{C^*\delta + M^*c}{(T^*+b)(G^*+e)^2} \\
&= 0.01 \left(1 - \frac{0}{8.82650}\right) - \frac{(0.01)(0)}{8.82650} - \\
&\quad \frac{(0)(0.12)+(1000000)(1.5)}{(9134.92 +10000)(0 +27000)} + \\
&\quad \frac{(0)(0.12)+(1000000)(1.5)}{(9134.92 +10000)(0 +27000)^2} = 0.007096640301 \\
\frac{\partial f_1}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{cG^*}{(T^*+b)(G^*+e)} = \frac{(1.5)(0)}{(9134.92 +10000)(0 +27000)} = 0 \\
\frac{\partial f_1}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{\delta G^*}{(T^*+b)(G^*+e)} = \frac{(0.12)(0)}{(9134.92 +10000)(0 +27000)} = 0 \\
\frac{\partial f_1}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{C^*\delta + M^*c}{(T^*+b)^2(G^*+e)} = \frac{(0)(0.12)+(1000000)(1.5)}{(9134.92 +10000)^2(0 +27000)} = 0 \\
\frac{\partial f_1}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= 0 \\
\text{sehingga } \frac{dG(t)}{dt} &= 0.007096640301G.
\end{aligned}$$

b. Linearisasi pada persamaan kedua di sekitar (DFE)

$$f_2(G, M, C, T, F)$$

$$= f_2(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_2}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*)$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = -\frac{kM^*}{G^*+l} + \frac{kG^*M^*}{(G^*+l)^2} = -\frac{(0.0194)(1000000)}{0+27000} +$$

$$\frac{(0.0194)(0)(1000000)}{(0+27000)^2} = -0.7185185185$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= f\left(1 - \frac{M^*}{\omega}\right) - \frac{fM^*}{\omega} - \frac{kG^*}{G^*+l} \\ &= 0.3307\left(1 - \frac{1000000}{1000000}\right) - \end{aligned}$$

$$\frac{(0.3307)(1000000)}{1000000} - \frac{(0.0194)(0)}{0+27000} = -0.3307$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= -\frac{hF^*}{(\varepsilon+F^*)(T^*+\theta)^2} \\ &= -\frac{(0.1163)(0)}{(10500+0)(9134.92+10000)^2} = 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{h}{(\varepsilon+F^*)(T^*+\theta)} - \frac{hF^*}{(\varepsilon+F^*)^2(T^*+\theta)} \\ &= \frac{(0.1163)}{(10500+0)(9134.92+10000)} - \\ &\quad \frac{(0.1163)(0)}{(10500+0)^2(9134.92+10000)} \\ &= 5.788469707 \times 10^{-10} \end{aligned}$$

sehingga $\frac{dM(t)}{dt} = -0.7185185185G - 0.3307 M + 5.788469707 \times 10^{-10}F.$

c. Linearisasi pada persamaan ketiga di sekitar (DFE)

$$f_3(G, M, C, T, F)$$

$$\begin{aligned} &= f_3(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_3}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_3}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{n}{z+T^*} - \frac{qC^*}{G^*+r} + \frac{qG^*C^*}{(G^*+r)^2} \\ &= \frac{0.5}{2000+9134.92} - \frac{(0)(0)}{0+334452} + \frac{(0.1694)(0)(0)}{(0+334452)^2} = 0.00004490378018 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = -p - \frac{qG^*}{G^*+r} = -0.0074 - \frac{(0.1694)(0)}{0+334452} = -0.0074$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = -\frac{nG^*}{(z+T^*)^2} = -\frac{(0.5)(0)}{(2000+9134.92)^2} = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

sehingga $\frac{dC(t)}{dt} = 0.00004490378018G - 0.0074 C.$

d. Linearisasi pada persamaan keempat di sekitar (DFE)

$$f_4(G, M, C, T, F)$$

$$= f_4(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_4}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*)$$

$$+ \frac{\partial f_4}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*)$$

$$+ \frac{\partial f_4}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*)$$

$$+ \frac{\partial f_4}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*)$$

$$+ \frac{\partial f_4}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*)$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = \rho = 0.0000057$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = -u = -6.93$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\text{sehingga } \frac{dT(t)}{dt} = 0.00000570G - 6.93T.$$

e. Linearisasi pada persamaan kelima di sekitar (DFE)

$$f_5(G, M, C, T, F)$$

$$= f_5(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_5}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*)$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = v = 0.000102$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = -w = -0.102$$

$$\text{sehingga } \frac{dF(t)}{dt} = 0.000102C - 0.102F.$$

Berdasarkan linearisasi di atas, maka diperoleh persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dG(t)}{dt} = 0.007096640301G \quad (3.11)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = -0.7185185185G - 0.3307M + 5.788469707 \times 10^{-10}F \quad (3.12)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = 0.00004490378018G - 0.0074C \quad (3.13)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = 0.00000570G - 6.93T \quad (3.14)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = 0.000102C - 0.102F \quad (3.15)$$

Sistem persamaan (3.11) – (3.15) dapat dituliskan dalam bentuk perkalian matriks sebagai berikut:

$$\frac{d\bar{X}}{dt} = J\bar{X}$$

dengan

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ J_{21} & J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ J_{31} & 0 & J_{33} & 0 & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & J_{44} & 0 \\ 0 & 0 & J_{53} & 0 & J_{55} \end{bmatrix} \text{ dan } \bar{X} = \begin{pmatrix} G \\ M \\ C \\ T \\ F \end{pmatrix}$$

di mana

$$J_{11} = 0.007096640301$$

$$J_{21} = -0.7185185185$$

$$J_{31} = 0.00004490378018$$

$$J_{41} = 0.0000057$$

$$J_{22} = -0.3307$$

$$J_{33} = -0.0074$$

$$J_{53} = 0.000102$$

$$J_{44} = -6,93$$

$$J_{25} = 5.788469707 \times 10^{-10}$$

$$J_{55} = -0,102$$

Nilai eigen diperoleh dengan cara menyelesaikan $\det(\lambda I - J) = 0$, sehingga diperoleh sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J) = 0 \quad (*)$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ J_{21} & \lambda - J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ J_{31} & 0 & \lambda - J_{33} & 0 & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & \lambda - J_{44} & 0 \\ 0 & 0 & J_{53} & 0 & \lambda - J_{55} \end{pmatrix} = 0$$

Nilai eigen dari persamaan karakteristik (*) tersebut diperoleh $\lambda_1 = -0.3307, \lambda_2 = -0.102, \lambda_3 = -0.0074, \lambda_4 = -6.93, \lambda_5 = 0.007096640301$. perhitungannya dapat dilihat pada lampiran 1. Jelas bahwa $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$ dan $\lambda_5 > 0$. Menurut Olsder dan Woude (1998) karena terdapat satu bagian riil nilai eigen matriks jacobи yang bernilai positif, maka titik kesetimbangan untuk bebas sel tumor tersebut adalah tidak stabil lokal.

3.1.2 Kondisi Endemik

Endemik merupakan keadaan dimana penyakit tumor otak tersebut ada dalam tubuh manusia. Pencarian titik kesetimbangan dan sifat kestabilan dari kondisi endemik dijelaskan pada bagian berikut:

3.1.2.1 Titik Kesetimbangan Endemik

Untuk mencari kondisi endemik terlebih dahulu dicari titik kesetimbangan endemik merupakan keadaan dimana penyakit tersebut ada dalam tubuh. Titik kesetimbangan endemik diperoleh ketika $G(t) \neq 0$.

Pada persamaan (3.5) diperoleh

$$vC(t) - wF(t) = 0$$

$$\Leftrightarrow F(t) = \frac{vC(t)}{w}$$

misalkan

$$\tau = \frac{v}{w}$$

sehingga

$$\Leftrightarrow F(t) = \tau C(t) \quad (3.16)$$

Pada persamaan (3.4) diperoleh

$$s + xG(t) - uT(t) = 0$$

$$\Leftrightarrow T(t) = \frac{s + \rho G(t)}{u}$$

misalkan

$$\sigma = \frac{\rho}{u}$$

$$\mu = \frac{s}{u}$$

sehingga

$$\Leftrightarrow T(t) = \mu + \sigma G(t) \quad (3.17)$$

Pada persamaan (3.3) diperoleh

$$\begin{aligned} & \frac{nG(t)}{z+T(t)} - pC(t) - q \frac{G(t)}{G(t)+r} C(t) = 0 \\ \Leftrightarrow & pC(t) + \frac{qG(t)}{G(t)+r} C(t) = \frac{nG(t)}{z+T(t)} \\ \Leftrightarrow & C(t) \left(p + \frac{qG(t)}{G(t)+r} \right) = \frac{nG(t)}{z+T(t)} \\ \Leftrightarrow & C(t) \left(\frac{pG(t)+pr+qG(t)}{G(t)+r} \right) = \frac{nG(t)}{z+T(t)} \\ \Leftrightarrow & C(t) = \frac{nG(t)}{z+T(t)} \times \frac{G(t)+r}{pG(t)+pr+qG(t)} \\ \Leftrightarrow & C(t) = \frac{nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \end{aligned} \quad (3.18)$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.16) ke persamaan (3.17) diperoleh

$$\begin{aligned}
& fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) + h \left(\frac{F(t)}{\varepsilon + F(t)} \right) \left(\frac{1}{T(t) + \theta} \right) - k \left(\frac{G(t)}{G(t) + l} \right) M(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) + h \left(\frac{\tau C(t)}{\varepsilon + \tau C(t)} \right) \left(\frac{1}{T(t) + \theta} \right) - k \left(\frac{G(t)}{G(t) + l} \right) M(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) + \left(\frac{h\tau C(t)}{(\varepsilon + \tau C(t))(T(t) + \theta)} \right) - k \left(\frac{G(t)}{G(t) + l} \right) M(t) = 0 \quad (3.19)
\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.18) ke persamaan (3.19) diperoleh

$$\begin{aligned}
& \Leftrightarrow fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) + \left(\frac{h\tau C(t)}{(\varepsilon + \tau C(t))(T(t) + \theta)} \right) - k \left(\frac{G(t)}{G(t) + l} \right) M(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) + \left(\frac{h\tau \frac{nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))}}{\left(\varepsilon + \tau \frac{nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right) (T(t) + \theta)} \right) - \\
& k \left(\frac{G(t)}{G(t) + l} \right) M(t) = 0 \\
\Leftrightarrow & fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) + \\
& \left(\frac{h\tau nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t)) \left(\varepsilon + \frac{\tau nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right) (T(t) + \theta)} \right) - \\
& \frac{kG(t)M(t)}{G(t) + l} = 0 \quad (3.20)
\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.17) ke persamaan (3.20) diperoleh

$$\begin{aligned}
& \Leftrightarrow fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) \left(\frac{h\tau nG(t)(G(t)+r)}{\left(z + T(t) \right) \left(pG(t) + pr + qG(t) \right) \left(\varepsilon + \frac{\tau nG(t)(G(t)+r)}{\left(z + T(t) \right) \left(pG(t) + pr + qG(t) \right)} \right) (T(t) + \theta)} \right) - \\
& \frac{kG(t)M(t)}{G(t) + l} = 0 \\
\Leftrightarrow & fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) + \\
& \left(\frac{h\tau nG(t)(G(t)+r)}{\left(z + \mu + \sigma G(t) \right) \left(pG(t) + pr + qG(t) \right) \left(\varepsilon + \frac{\tau nG(t)(G(t)+r)}{\left(z + \mu + \sigma G(t) \right) \left(pG(t) + pr + qG(t) \right)} \right) (\mu + \sigma G(t) + \theta)} \right) - \\
& \frac{kG(t)M(t)}{G(t) + l} = 0 \quad (3.21)
\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.18) ke persamaan (3.1) diperoleh

$$\begin{aligned}
& aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) - \left(\frac{1}{T(t)+b} \right) (cM(t) + \delta C(t)) \left(\frac{G(t)}{G(t)+e} \right) = 0 \\
\Leftrightarrow & aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) - \left(\frac{1}{T(t)+b} \right) \left(cM(t) + \right. \\
& \left. \delta \left(\frac{nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right) \right) \left(\frac{G(t)}{G(t)+e} \right) = 0 \\
\Leftrightarrow & aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) - \frac{\left(cM(t) + \delta \left(\frac{nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right) \right) G(t)}{(T(t)+b)(G(t)+e)} = 0 \\
\Leftrightarrow & aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) - \frac{\left(cM(t) + \frac{\delta nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right) G(t)}{(T(t)+b)(G(t)+e)} = 0 \\
\Leftrightarrow & aG(t) \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) = \frac{\left(cM(t) + \frac{\delta nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right) G(t)}{(T(t)+b)(G(t)+e)} \\
\Leftrightarrow & a \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) = \frac{\left(cM(t) + \frac{\delta nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right)}{(T(t)+b)(G(t)+e)} \tag{3.22}
\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan persamaan (3.17) ke persamaan (3.22) diperoleh

$$\begin{aligned}
& \Leftrightarrow a \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) = \frac{\left(cM(t) + \frac{\delta nG(t)(G(t)+r)}{(z+T(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right)}{(T(t)+b)(G(t)+e)} \\
& \Leftrightarrow a \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) = \frac{\left(cM(t) + \frac{\delta nG(t)(G(t)+r)}{(z+\mu+\sigma G(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right)}{(\mu+\sigma G(t)+b)(G(t)+e)} \\
& \Leftrightarrow a \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) (\mu + \sigma G(t) + b)(G(t) + e) = cM(t) + \\
& \quad \frac{\delta nG(t)(G(t)+r)}{(z+\mu+\sigma G(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \\
& \Leftrightarrow a \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) (\mu + \sigma G(t) + b)(G(t) + e) - \\
& \quad \frac{\delta nG(t)(G(t)+r)}{(z+\mu+\sigma G(t))(pG(t)+pr+qG(t))} = cM(t) \\
& \Leftrightarrow \left(\frac{a}{c} \right) \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) (\mu + \sigma G(t) + b)(G(t) + e) - \\
& \quad \left(\frac{\delta n}{c} \right) \frac{G(t)(G(t)+r)}{(z+\mu+\sigma G(t))(pG(t)+pr+qG(t))} = M(t)
\end{aligned}$$

misalkan

$$\alpha = \frac{a}{c}$$

$$\beta = \frac{\delta n}{c}$$

$$\Leftrightarrow M(t) = \alpha \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) (\mu + \sigma G(t) + b)(G(t) + e) - \beta \frac{G(t)(G(t)+r)}{(z+\mu+\sigma G(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \quad (3.23)$$

sehingga diperoleh persamaan (3.21) dan (3.23) dengan variabel $G(t)$ dan $M(t)$ sebagai berikut:

$$fM(t) \left(1 - \frac{M(t)}{\omega} \right) + \left(\frac{h\tau n G(t)(G(t)+r)}{(z+\mu+\sigma G(t))(pG(t)+pr+qG(t)) \left(\varepsilon + \frac{\tau n G(t)(G(t)+r)}{(z+\mu+\sigma G(t))(pG(t)+pr+qG(t))} \right) (\mu + \sigma G(t) + \theta)} \right) -$$

$$\frac{kG(t)M(t)}{G(t)+l} = 0$$

$$M(t) = \alpha \left(1 - \frac{G(t)}{g} \right) (\mu + \sigma G(t) + b)(G(t) + e) - \beta \frac{G(t)(G(t)+r)}{(z+\mu+\sigma G(t))(pG(t)+pr+qG(t))}$$

dengan mensubstitusikan nilai parameter ke dalam persamaan di atas diperoleh $G^* = 875419.0794$ dan $M^* = 943091.7468$. Perhitungan dapat dilihat di lampiran 2.

Menggunakan nilai G^* dan M^* kita dapat memperoleh nilai T^*, F^* dan C^* dengan mensubstitusikan nilai G^* dan M^* yang telah diperoleh dan nilai parameter ke dalam persamaan (3.16), (3.17) dan (3.18) sehingga diperoleh $T^* = 9135.640677, F^* = 0.3024279331, C^* = 302.4279331$

$$END = (G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = \\ (875419.0794, 943091.7468, 302.4279331, 9135.640677, \\ 0.3024279331)$$

Penelitian ini juga melakukan pencarian titik kesetimbangan endemik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun menggunakan parameter dengan perhitungan pada lampiran 3 dan diperoleh hasil yang sama dengan titik kesetimbangan endemik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun tanpa menggunakan parameter.

3.1.2.2 Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik

Selanjutnya menggunakan deret Taylor dan dipotong sampai orde satu akan dicari pendekatan sistem linear di sekitar titik kesetimbangan endemik G^*, M^*, C^*, T^* , dan F^* kemudian melakukan substitusi dengan memasukkan nilai parameter beserta titik kesetimbangannya sebagai berikut:

- a. Linearisasi pada persamaan pertama di sekitar (END)

$$f_1(G, M, C, T, F) \\ = f_1(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_1}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*) \\ + \frac{\partial f_1}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*) \\ + \frac{\partial f_1}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*) \\ + \frac{\partial f_1}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*) \\ + \frac{\partial f_1}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*) \\ \frac{\partial f_1}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = a \left(1 - \frac{G^*}{g}\right) - \frac{aG^*}{g} - \frac{C^*\delta + M^*c}{(T^*+b)(G^*+e)} + \frac{C^*\delta + M^*c}{(T^*+b)(G^*+e)^2}$$

$$\begin{aligned}
&= 0.01 \left(1 - \frac{875419.0794}{8.82650} \right) - \frac{(0.01)(875419.0794)}{8.82650} - \\
&\quad \frac{(302.4279331)(0.12)+(943091.7468)(1.5)}{(9135.640677 +10000)(875419.0794 +27000)} + \\
&\quad \frac{(302.4279331)(0.12)+(943091.7468)(1.5)}{(9135.640677 +10000)(875419.0794 +27000)^2} \\
&= -0.009838605387
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_1}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{cG^*}{(T^*+b)(G^*+e)} \\
&= \frac{(1.5)(875419.0794)}{(9135.640677 +10000)(875419.0794 +27000)} \\
&= -0.00007604243067
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_1}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{\delta G^*}{(T^*+b)(G^*+e)} \\
&= \frac{(0.12)(875419.0794)}{(9135.640677 +10000)(875419.0794 +27000)} \\
&= -0.000006083394454
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_1}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{C^*\delta+M^*c}{(T^*+b)^2(G^*+e)} \\
&= \frac{(302.4279331)(0.12)+(943091.7468)(1.5)}{(9135.640677 +10000)^2(875419.0794 +27000)} \\
&= 0.003747814338
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_1}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= 0 \\
\text{sehingga } \frac{dG(t)}{dt} &= -0.009838605387G - 0.00007604243067M - \\
&\quad 0.000006083394454C + 0.003747814338T.
\end{aligned}$$

b. Linearisasi pada persamaan kedua di sekitar (END)

$$f_2(G, M, C, T, F)$$

$$\begin{aligned}
&= f_2(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_2}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_2}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_2}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_2}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_2}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*) \\
\frac{\partial f_2}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= -\frac{kM^*}{G^*+l} + \frac{kG^*M^*}{(G^*+l)^2} \\
&= -\frac{(0.0194)(943091.7468)}{875419.0794+27000} + \\
&\quad \frac{(0.0194)(875419.0794)(943091.7468)}{(875419.0794+27000)^2} \\
&= -0.00060660068 \\
\frac{\partial f_2}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= f\left(1 - \frac{M^*}{\omega}\right) - \frac{fM^*}{\omega} - \frac{kG^*}{G^*+l} \\
&= 0.3307\left(1 - \frac{943091.7468}{1000000}\right) - \\
&\quad \frac{(0.3307)(943091.7468)}{1000000} - \frac{(0.0194)(875419.0794)}{875419.0794+27000} \\
&= -0.3118804414 \\
\frac{\partial f_2}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= 0 \\
\frac{\partial f_2}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= -\frac{hF^*}{(\varepsilon+F^*)(T^*+\theta)^2} \\
&= -\frac{(0.1163)(0.3024279331)}{(10500+0.3024279331)(9135.640677+10000)^2} \\
&= -9.147739600 \times 10^{-15}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_2}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{h}{(\varepsilon+F^*)(T^*+\theta)} - \frac{hF^*}{(\varepsilon+F^*)^2(T^*+\theta)} \\
&= \frac{(0.1163)}{(10500+0.3024279331)(9135.640677+10000)} - \\
&\quad \frac{(0.1163)(0.3024279331)}{(10500+0.3024279331)^2(9135.640677+10000)} \\
&= 5.787918283 \times 10^{-10}
\end{aligned}$$

$$\text{sehingga } \frac{dM(t)}{dt} = -0.00060660068G - 0.3118804414M - 9.147739600 \times 10^{-15}T + 5.787918283 \times 10^{-10}F.$$

c. Linearisasi pada persamaan ketiga di sekitar (END)

$$\begin{aligned}
f_3(G, M, C, T, F) &= f_3(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_3}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_3}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_3}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_3}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_3}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*) \\
\frac{\partial f_3}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= \frac{n}{z+T^*} - \frac{qC^*}{G^*+r} + \frac{qG^*C^*}{(G^*+r)^2} \\
&= \frac{0.5}{2000+9135.640677} - \frac{(875419.0794)(302.4279331)}{875419.0794+334452} + \\
&\quad \frac{(0.1694)(875419.0794)(302.4279331)}{(875419.0794+334452)^2} \\
&= 0.00003319534862
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = -p - \frac{qG^*}{G^*+r}$$

$$= -0.0074 - \frac{(0.1694)(875419.0794)}{875419.0794 + 334452}$$

$$= -0.1299717307$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_3}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) &= -\frac{nG^*}{(z+T^*)^2} \\ &= -\frac{(0.5)(875419.0794)}{(2000+9135.640677)^2} \\ &= -0.003529844664 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\text{sehingga } \frac{dC(t)}{dt} = 0.00003319534863G - 0.1299717307C - 0.003529844664T.$$

d. Linearisasi pada persamaan keempat di sekitar (END)

$$f_4(G, M, C, T, F)$$

$$\begin{aligned} &= f_4(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_4}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*) \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = \rho = 0.00000570$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = -u = -6.93$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\text{sehingga } \frac{dT(t)}{dt} = 0.00000570G - 6.93T.$$

e. Linearisasi pada persamaan kelima di sekitar (END)

$$f_5(G, M, C, T, F)$$

$$\begin{aligned} &= f_5(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) + \frac{\partial f_5}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(G - G^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_5}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(M - M^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_5}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(C - C^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_5}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(T - T^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_5}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*)(F - F^*) \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial G}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial C}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = v = 0.000102$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial F}(G^*, M^*, C^*, T^*, F^*) = -w = -0.102$$

$$\text{sehingga } \frac{dF(t)}{dt} = 0.000102C - 0.102F.$$

Berdasarkan linearisasi di atas, maka diperoleh persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dG(t)}{dt} &= -0.009838605387G - 0.00007604243067M - \\ &\quad 0.000006083394454C + 0.003747814338T \end{aligned} \tag{3.24}$$

$$\begin{aligned} \frac{dM(t)}{dt} = & -0.00060660068G - 0.3118804414M - 9.147739600 \times \\ & 10^{-15}T + 5.787918283 \times 10^{-10}F \end{aligned} \quad (3.25)$$

$$\begin{aligned} \frac{dC(t)}{dt} = & 0.00003319534862G - 0.1299717307C - \\ & 0.003529844664T \end{aligned} \quad (3.26)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = 0.0000057G - 6.93T \quad (3.27)$$

$$\frac{dF(t)}{dt} = 0.000102C - 0.102F \quad (3.28)$$

Sistem persamaan (3.24) – (3.28) dapat dituliskan dalam bentuk perkalian matriks sebagai berikut:

$$\frac{d\bar{X}}{dt} = J\bar{X}$$

dengan

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ J_{21} & J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ J_{31} & 0 & J_{33} & 0 & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & J_{44} & 0 \\ 0 & 0 & J_{53} & 0 & J_{55} \end{bmatrix} \text{ dan } \bar{X} = \begin{pmatrix} G \\ M \\ C \\ T \\ F \end{pmatrix}$$

di mana

$$J_{11} = -0.009838605387$$

$$J_{21} = -0.00060660068$$

$$J_{31} = 0.00003319534862$$

$$J_{41} = 0.0000057$$

$$J_{12} = -0.00007604243067$$

$$J_{22} = -0.3118804414$$

$$J_{13} = -0.000006083394454$$

$$J_{33} = -0.1299717307$$

$$J_{53} = 0.000102$$

$$J_{14} = 0.003747814338$$

$$J_{24} = -9.147739600 \times 10^{-15}$$

$$J_{34} = -0.003529844664$$

$$J_{44} = -6,93$$

$$J_{25} = 5.787918283 \times 10^{-10}$$

$$J_{55} = -0,102$$

Nilai eigen diperoleh dengan cara menyelesaikan $\det(\lambda I - J) = 0$, sehingga diperoleh sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J) = 0 \quad (*)$$

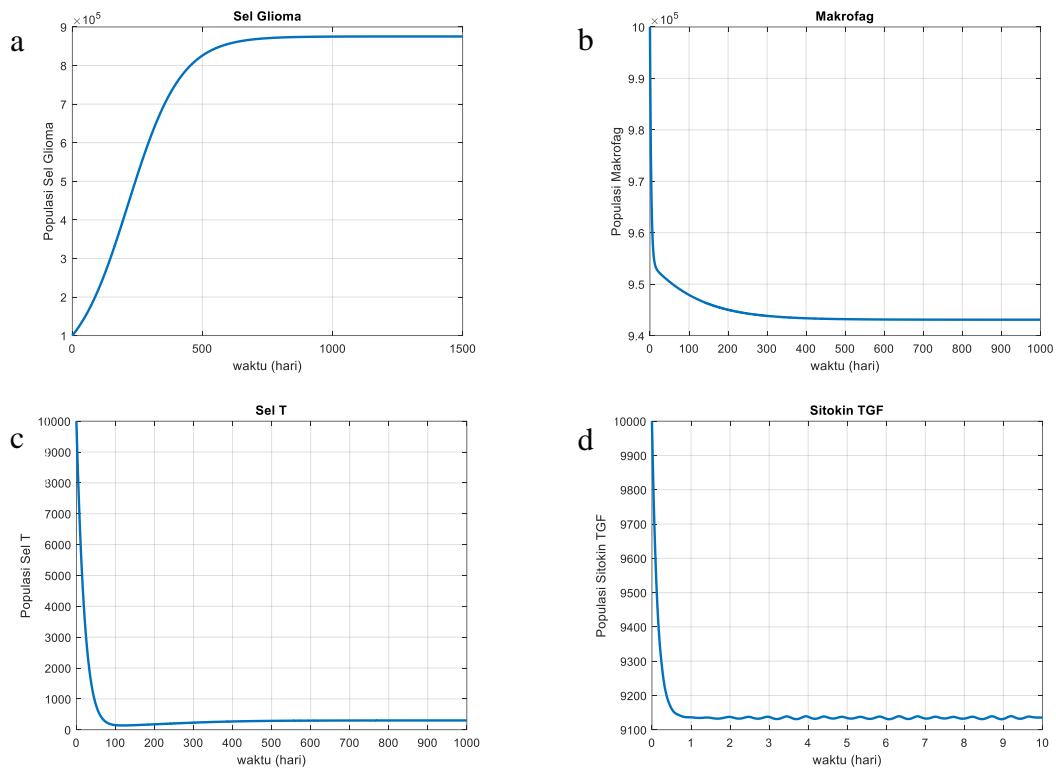
$$\det \begin{pmatrix} \lambda - (J_{11}) & J_{12} & J_{13} & J_{14} & 0 \\ J_{21} & \lambda - (J_{22}) & 0 & J_{24} & J_{25} \\ J_{31} & 0 & \lambda - (J_{33}) & J_{34} & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & \lambda - (J_{44}) & 0 \\ 0 & 0 & J_{53} & 0 & \lambda - (J_{55}) \end{pmatrix} = 0$$

Nilai eigen dari persamaan karakteristik (*) diperoleh $\lambda_1 = -6.93000000308699, \lambda_2 = -0.0098384512623535, \lambda_3 = -0.311880594118467, \lambda_4 = -0.129971729019182, \lambda_5 = -0,102$.

Perhitungannya dapat dilihat pada lampiran 4. Jelas bahwa $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5 < 0$. Menurut Olsder dan Woude (1998) karena semua bagian riil nilai eigen matriks jacobian bernilai negatif, maka titik kesetimbangan untuk endemik tersebut adalah stabil asimtotik lokal.

3.1.3 Interpretasi Grafik

Setelah melakukan analisis dinamik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun, selanjutnya hasil analisis tersebut disimulasikan dengan mensubstitusikan nilai parameter pada lampiran 5 sebagai berikut:



Gambar 3. 1 Simulasi Sistem Persamaan Model Penyebaran Tumor Otak dengan Respon Sel Imun

Gambar (a) menunjukkan perubahan jumlah populasi sel glioma selama 1500 hari dengan nilai awal $G(0)$ sebesar 100000 sel/ml. Populasi sel glioma meningkat menuju kapasitas maksimumnya di $g = 882650$ dan tetap berada di jumlah tersebut dari hari ke 1000 hingga seterusnya. Gambar (b) menunjukkan perubahan jumlah populasi makrofag selama 1000 hari dengan nilai awal $M(0)$ sebesar 1000000 sel/ml. Populasi makrofag menurun drastis menuju titik tetap endemik dan tetap berada di jumlah tersebut dari hari ke 500 dan seterusnya. Gambar (c) menunjukkan perubahan jumlah populasi sel T CD8+ selama 1000 hari dengan nilai awal $C(t)$ sebesar 10000 sel/ml. Populasi sel T CD8+ menurun drastis pada hari ke 100 lalu naik sedikit pada hari ke 300 dan seterusnya mendekati titik tetap endemik. Gambar (d) menunjukkan perubahan jumlah populasi sitokin TGF- β selama 10 hari dengan nilai awal $T(t)$ sebesar 10000

sel/ml. Populasi sitokin TGF- β menurun drastis pada hari ke 1 lalu mengalami osilasi pada hari ke 2 dan seterusnya mendekati titik tetap endemik. Berdasarkan gambar dapat disimpulkan bahwa sistem persamaan diferensial tersebut stabil menuju titik tetap pada kondisi endemik.

3.1.4 Interpretasi Hasil

Model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun yang ditunjukkan oleh persamaan (3.1) sampai (3.5) berdasarkan studi yang telah dilakukan dimana variabel yang digunakan adalah $G(t)$ sebagai populasi glioma terhadap waktu, $M(t)$ sebagai populasi makrofag terhadap waktu, $C(t)$ sebagai populasi sel T CD8+ terhadap waktu, $T(t)$ sebagai populasi sitokin TGF- β terhadap waktu dan $F(t)$ sebagai populasi sitokin IFN- γ terhadap waktu dengan parameter yang merujuk pada jurnal (Banerjee, dkk, 2015).

Model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun pada titik kesetimbangan bebas sel tumor terdapat satu bagian riil nilai eigen yang bernilai positif sehingga menunjukkan bahwa kestabilan titik kesetimbangan bebas sel tumor tidak stabil lokal. Sedangkan solusi titik kesetimbangan endemik semua bagian riil nilai eigen bernilai negatif sehingga menunjukkan bahwa kestabilan titik kesetimbangan endemik stabil asimtotik lokal.

3.2 Ikhtiar dalam Menghadapi Penyakit

Islam menganjurkan kita sebagai manusia untuk senantiasa berikhtiar. Berikhtiar berarti melakukan sesuatu dengan segenap daya dan upaya untuk menggapai sesuatu yang di ridhoi oleh Allah SWT. Sesungguhnya karunia Allah

SWT akan datang kepada mereka yang senantiasa berusaha dengan bersungguh-sungguh dalam berikhtiar.

Konsep berikhtiar ternyata dapat dianalogikan terhadap topik penelitian ini. Salah satu bentuk ikhtiar yang dapat dilakukan adalah ikhtiar dalam hal pengobatan terhadap suatu penyakit. Rasulullah juga mengajarkan umatnya untuk berobat ketika mengalami sakit. Telah dijelaskan juga dalam hadist:

“Berobatlah, sebab sesungguhnya Allah ‘Azza wa Jalla tidak meletakkan penyakit kecuali meletakkan baginya obat. Kecuali satu penyakit (tidak ada obatnya) yaitu usia tua”(HR. Abu Dawud).

Pada hadist di atas menunjukkan bahwa Allah SWT menurunkan penyakit disertai diturunkannya obat, sehingga sebagai seorang muslim diizinkan untuk berikhtiar mengobati maupun mencegah suatu penyakit.

Terdapat banyak penyakit yang dapat membahayakan kesehatan manusia, salah satunya adalah penyakit tumor otak yang merupakan jenis tumor yang banyak terjadi diantara jenis tumor lainnya. Pengobatan terhadap penyakit tumor otak dalam pandangan Islam merupakan salah satu bentuk ikhtiar untuk sembuh dari penyakit. Bila seseorang terkena penyakit, Allah Maha Pemberi Nikmat yang menyembuhkannya dari semua penyakit, tidak ada siapapun yang mampu untuk itu selain Allah (Az-Zuhaili 2013). Namun, sebagai manusia harus senantiasa mengusahakan kesembuhan atas penyakit yang dialami, dan atas izin Allah SWT penyakit dapat sembuh dengan ikhtiar yang telah dilakukan.

Bentuk ikhtiar yang dapat dilakukan secara matematis adalah melakukan analisis dinamik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun. Analisis dinamik ini bertujuan untuk mengetahui perilaku dinamik setiap variabel sel imun terhadap tumor otak, sehingga tumor otak tersebut dapat dikendalikan.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dinamik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun diperoleh dua titik kesetimbangan yaitu pada kondisi bebas sel tumor dan kondisi endemik. Pada kondisi bebas sel tumor diperoleh titik kesetimbangan $\lambda_1 = -0.3307, \lambda_2 = -0.102, \lambda_3 = -0.0074, \lambda_4 = -6.93, \lambda_5 = 0.007096640301$ bersifat tidak stabil lokal, sedangkan pada kondisi endemik titik kesetimbangan diperoleh $\lambda_1 = -6.93000000308699, \lambda_2 = -0.0098384512623535, \lambda_3 = -0.311880594118467, \lambda_4 = -0.129971729019182, \lambda_5 = -0.102$ bersifat stabil asimptotik lokal. Berdasarkan hasil simulasi terlihat bahwa sel glioma akan meningkat menuju kapasitas maksimumnya dan tetap berada di jumlah tersebut dari hari ke 1000 hingga seterusnya.

4.2 Saran

Penulis menyarankan untuk penelitian selanjutnya skripsi ini dapat dikembangkan dengan memberikan efek obat pada model, sehingga dapat mengetahui ke efektifan obat tersebut dalam penyembuhan penyakit tumor otak.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Qur'an Terjemah. 2015. *Departemen Agama RI*. Bandung: CV Darus Sunnah.
- Anton, Howard dan Rorres, Chris. 2000. *Aljabar Linear Elementer Edisi Ketujuh Jilid 2*. Batam: Interaksara.
- Astuti, Dwi Indra Yuli. 2016. *Asupan Keperawatan Pada Ibu S yang Mengalami Tumor Otak*. Karya Tulis Ilmiah. Tidak diterbitkan: Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Muhammadiyah Samarinda.
- Al-Jazairi, Syaikh Abu Bakar Jabir. 2007. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar*. Jakarta. Darus Sunnah Press
- Az-Zuhaili, Wahbah. 2013. *Tafsir Al-Wasith*. Jakarta. Gema Insani.
- Banerjee, dkk. 2015. *A Mathematical Model to Euclidate Brain Tumor Abrogation by Immunotherapy with T11 Target Structure*. SPAIN: Plos One
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. (2000). *ODE Architect Companion*. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Baratawidjaja, K.G dan Rengganis, I. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Cacho-Diaz, Bernardo, dkk. 2020. *Tumor Microenvironment Differences between Primary Tumor and Brain Metastases*. Mexico: Journal of Translation Medicine.
- Finizio, N dan Ladas, G. 1982. *An Introduction to Differential Equation With Difference Equation, Fourier Analysis and Partial Differential Equations*. California: Wadsworth.
- Ghofar, M. Abdul dan al-Atsari, Abu Ihsan. 2007. *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 8*. Jakarta. PUSTAKA IMAM ASY-SYAFI'I
- Hamzah, Amir. 2008. *Tafsir Al Qurthubi*. Jakarta. Pustaka Azzam.
- Iswanto, Ripno Juli. 2012. *Pemodelan Matematika Aplikasi dan Terapannya*. Yogyakarta. Graha Ilmu.
- Kresno, Siti Boedina. 2003. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: FKUI.

- Kronik, Natalie dkk. 2008. *Improving alloreactive CTL immunotherapy for malignant gliomas using a simulation model of their interactive dynamics.* Israel: Springer
- Kusumah, Y. 1989. *Persamaan Differensial.* Jakarta: Departemen Pendidikan dan Kebudayaan.
- Olsder, G.J & Woude, J.W. Van Der. 1998. Mathematical System Theory Second Edition. Faculty on Information Technology and Systems Deft Unoversity of Technologi
- Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling: Aplikasi pada Kedokteran, Imunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan.* Malang: UIN-Malang Press
- Prameswari, M.M. 2011. *Kinematika Imunoterapi pada Tumor.* Skripsi tidak dipublikasikan. Bogor : Institut Pertanian Bogor
- Ross, L. (1984). *Differential Equation.* 3rd. New York: Springer.
- Sari, Damayekti Intan Permata. 2010. *Model Epidemik SIS dengan Vaksinasi dan Imigrasi.* Skripsi. Tidak diterbitkan. Malang: Universitas Brawijaya Malang.
- Soeroso. 2007. *Jurnal Oftalmologi Indonesia: Sitokin.* Vol 5. Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret.
- Susmikanti, Mike. 2010. *Pengenalan Pola Berbasis Jaringan Syaraf Tiruan dalam Analisa CT Scan Tumor Otak Beligna.* Tangerang. Seminar Nasional Aplikasi Teknologi Informasi 2010.

LAMPIRAN

Lampiran 1

Menentukan nilai eigen bebas sel tumor dari model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun menggunakan program Maple

```
> restart;
>

a := 0.01; g := 882650; b := 10000; c := 1.5; delta := 0.12; e := 27000; f := 0.3307; omega
:= 1000000; h := 0.1163; epsilon := 10500; theta := 10000; k := 0.0194; l := 27000; n
:= 0.5; z := 2000; p := 0.0074; q := 0.1694; r := 334452; s := 63305; rho
:= 0.0000057; u := 6.93; v := 0.000102; w := 0.102;

a := 0.01
g := 882650
b := 10000
c := 1.5
delta := 0.12
e := 27000
f := 0.3307
omega := 1000000
h := 0.1163
epsilon := 10500
theta := 10000
k := 0.0194
l := 27000
n := 0.5
z := 2000
p := 0.0074
q := 0.1694
r := 334452
s := 63305
rho := 0.0000057
u := 6.93
v := 0.000102
w := 0.102

> dG := a·G· $\left(1 - \frac{G}{g}\right) - \left(\frac{1}{T+b}\right)·(c·M + delta·C)·\left(\frac{G}{G+e}\right);$ 
dG := 0.01 G  $\left(1 - \frac{1}{882650} G\right) - \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000) (G + 27000)}$ 

> dM := f·M· $\left(1 - \frac{M}{omega}\right) + h·\left(\frac{F}{epsilon+F}\right)·\left(\frac{1}{T+\theta}\right) - k·\left(\frac{G}{G+l}\right)·M;$ 
```

$dM := 0.3307 M \left(1 - \frac{1}{1000000} M \right) + \frac{0.1163 F}{(10500 + F)(T + 10000)} - \frac{0.0194 G M}{G + 27000}$
> $dC := \frac{n \cdot G}{z + T} - p \cdot C - q \cdot \frac{G}{G + r} C;$
 $dC := \frac{0.5 G}{2000 + T} - 0.0074 C - \frac{0.1694 G C}{G + 334452}$
> $dT := s + \text{rho} \cdot G - u \cdot T;$
 $dT := 0.0000057 G - 6.93 T + 63305$
> $dF := v \cdot C - w \cdot F;$
 $dF := 0.000102 C - 0.102 F$
> $\text{fixpoint} := \{C = 0, G = 0, F = 0, M = 1000000, T = 9134.92\};$
 $\text{fixpoint} := \{C = 0, F = 0, G = 0, M = 1000000, T = 9134.92\}$
> $\text{with}(\text{plots}):$
> $\text{with}(\text{linalg}):$
> $\text{jac} := \text{jacobian}([dG, dM, dC, dT, dF], [G, M, C, T, F]);$

$$\text{jac} := \begin{bmatrix} \left[0.01 - 2.265903812 \cdot 10^{-8} G - \frac{0.12 C + 1.5 M}{(T + 10000)(G + 27000)} \right. \\ \left. + \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000)(G + 27000)^2}, - \frac{1.5 G}{(T + 10000)(G + 27000)}, \right. \\ \left. - \frac{0.12 G}{(T + 10000)(G + 27000)}, \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000)^2(G + 27000)}, 0 \right], \\ \left[- \frac{0.0194 M}{G + 27000} + \frac{0.0194 G M}{(G + 27000)^2}, 0.3307 - 6.614000000 \cdot 10^{-7} M - \frac{0.0194 G}{G + 27000}, 0, \right. \\ \left. - \frac{0.1163 F}{(10500 + F)(T + 10000)^2}, \frac{0.1163}{(10500 + F)(T + 10000)} \right. \\ \left. - \frac{0.1163 F}{(10500 + F)^2(T + 10000)} \right], \\ \left[\frac{0.5}{2000 + T} - \frac{0.1694 C}{G + 334452} + \frac{0.1694 G C}{(G + 334452)^2}, 0, -0.0074 - \frac{0.1694 G}{G + 334452}, \right. \\ \left. - \frac{0.5 G}{(2000 + T)^2}, 0 \right], \\ \left[0.0000057, 0, 0, -6.93, 0 \right], \\ \left[0, 0, 0.000102, 0, -0.102 \right] \end{bmatrix}$$

> $\text{jac1} := \text{subs}(\text{fixpoint}, \text{evalm}(\text{jac}));$

$$\text{jac1} := \begin{bmatrix} 0.007096640301 & -0. & -0. & 0. & 0 \\ -0.7185185185 & -0.3307000000 & 0 & -0. & 5.788469707 \cdot 10^{-10} \\ 0.00004490378018 & 0 & -0.0074 & -0. & 0 \\ 0.0000057 & 0 & 0 & -6.93 & 0 \\ 0 & 0 & 0.000102 & 0 & -0.102 \end{bmatrix}$$

> $\text{eigenvals}(\text{jac1});$

-0.330700000000000, -0.102000000000000, -0.00740000000000000, -6.93000000000000,
0.00709664030100000

Lampiran 2

Menentukan titik kesetimbangan endemik dari model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun tanpa parameter menggunakan program Maple

```

> restart;
> dG := a·G·(1 -  $\frac{G}{g}$ ) -  $\left(\frac{1}{T+b}\right)·(c·M + \text{delta}·C)·\left(\frac{G}{G+e}\right); (G, T, M, C) :
      dG := a G \left( 1 - \frac{G}{g} \right) - \frac{(C \delta + M c) G}{(T + b) (G + e)}$ 
>
dM := f·M·(1 -  $\frac{M}{\text{omega}}$ ) + h· $\left(\frac{F}{\text{epsilon} + F}\right)·\left(\frac{1}{T + \theta}\right) - k·\left(\frac{G}{G + l}\right)·M; (M, F, T,
      G) :
      dM := f M \left( 1 - \frac{M}{\omega} \right) + \frac{h F}{(\epsilon + F) (T + \theta)} - \frac{k G M}{G + l}$ 
> dC :=  $\frac{n·G}{z + T} - p·C - q·\frac{G}{G + r}C; (G, T, C) :$ 
      dC :=  $\frac{n G}{z + T} - p C - \frac{q G C}{G + r}$ 
> dT := s + rho·G - u·T; (G, T) :
      dT := G p - T u + s
> dF := v·C - w·F; (C, F) :
      dF := C v - F w
> PerI := solve({dF}, {F});
      PerI :=  $\left\{ F = \frac{v C}{w} \right\}$ 
> PerFI := tau·C;  $\left( \text{dimana } \tau = \frac{v}{w} \right) :$ 
      PerFI :=  $\tau C$ 
> PerM1 := subs(F = PerFI, dM); (G, M, C, T) :
      PerM1 := f M \left( 1 - \frac{M}{\omega} \right) +  $\frac{h \tau C}{(C \tau + \epsilon) (T + \theta)} - \frac{k G M}{G + l}$ 
> PerG1 := a·G·(1 -  $\frac{G}{g}$ ) -  $\left(\frac{1}{T+b}\right)·(c·M + d·C)·\left(\frac{G}{G+e}\right); (G, M, C, T) :
      PerG1 := a G \left( 1 - \frac{G}{g} \right) - \frac{(C d + M c) G}{(T + b) (G + e)}$ 
> Per2 := solve({dC}, {C});
      Per2 :=  $\left\{ C = \frac{n G (G + r)}{(z + T) (G p + G q + p r)} \right\}$ 
> PerC1 :=  $\frac{n·G·(G+r)}{(z+T)·(G·p+G·q+p·r)}; (G, T) :$ 
      PerC1 :=  $\frac{n G (G + r)}{(z + T) (G p + G q + p r)}$ 
> PerM2 := subs(C = PerC1, PerM1); (G, M, T) :
```

$$PerM2 := fM \left(1 - \frac{M}{\omega} \right) + \frac{h \tau n G (G + r)}{(z + T) (Gp + Gq + pr) \left(\frac{\tau n G (G + r)}{(z + T) (Gp + Gq + pr)} + \varepsilon \right) (T + \theta)} - \frac{k GM}{G + l}$$

> $PerG2 := subs(C = PerC1, PerG1); (G, M, T) :$

$$PerG2 := a G \left(1 - \frac{G}{g} \right) - \frac{\left(\frac{dn G (G + r)}{(z + T) (Gp + Gq + pr)} + c M \right) G}{(T + b) (G + e)}$$

> $Per3 := solve(\{dT\}, \{T\});$

$$Per3 := \left\{ T = \frac{G \rho + s}{u} \right\}$$

> $PerT1 := G \cdot \text{sigma} + \text{mu}; \left(\text{dimana } \text{sigma} = \frac{\text{rho}}{u} \text{ dan } \text{mu} = \frac{s}{u} \right);$

$$PerT1 := G \sigma + \mu$$

> $PerM3 := subs(T = PerT1, PerM2); (G, M) :$

$$PerM3 := fM \left(1 - \frac{M}{\omega} \right) + (h \tau n G (G + r)) \left/ \left((G \sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr) \right. \right. \\ \left. \left. + \left(\frac{\tau n G (G + r)}{(G \sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} + \varepsilon \right) (G \sigma + \mu + \theta) \right) - \frac{k GM}{G + l} \right.$$

> $PerG3 := subs(T = PerT1, PerG2); (G, M) :$

$$PerG3 := a G \left(1 - \frac{G}{g} \right) - \frac{\left(\frac{dn G (G + r)}{(G \sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} + c M \right) G}{(G \sigma + b + \mu) (G + e)}$$

$$> a G \left(1 - \frac{G}{g} \right) = \frac{\left(\frac{\text{delta } n G (G + r)}{(G \sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} + c M \right) G}{(G \sigma + b + \mu) (G + e)};$$

$$a G \left(1 - \frac{G}{g} \right) = \frac{\left(\frac{\delta n G (G + r)}{(G \sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} + c M \right) G}{(G \sigma + b + \mu) (G + e)}$$

>

$$a G \left(1 - \frac{G}{g} \right) \cdot ((G \sigma + b + \mu) (G + e)) = \left(\frac{\text{delta } n G (G + r)}{(G \sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} + c M \right) G; \\ (\text{kedua ruas dikali } (G \sigma + b + \mu) (G + e)) :$$

$$a G \left(1 - \frac{G}{g} \right) (G \sigma + b + \mu) (G + e) = \left(\frac{\delta n G (G + r)}{(G \sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} + c M \right) G$$

>

$$a \left(1 - \frac{G}{g} \right) \cdot ((G \sigma + b + \mu) (G + e)) = \left(\frac{\text{delta } n G (G + r)}{(G \sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} + c M \right); \\ (\text{kedua ruas dibagi } G) :$$

$$a \left(1 - \frac{G}{g} \right) (G\sigma + b + \mu) (G + e) = \frac{\delta n G (G + r)}{(G\sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} + cM$$

>

$$a \left(1 - \frac{G}{g} \right) \cdot ((G\sigma + b + \mu) (G + e)) - \frac{\text{delta } n G (G + r)}{(G\sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} = cM;$$

(kedua ruas dikurang $\frac{dn G (G + r)}{(G\sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)}$ *) :*

$$a \left(1 - \frac{G}{g} \right) (G\sigma + b + \mu) (G + e) - \frac{\delta n G (G + r)}{(G\sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)} = cM$$

>

$$M = \left(\frac{a}{c} \right) \cdot \left(1 - \frac{G}{g} \right) \cdot ((G\sigma + b + \mu) (G + e)) \\ - \left(\frac{\text{delta } n}{c} \right) \frac{G (G + r)}{(G\sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)}; \quad (\text{kedua ruas dibagi } c) :$$

$$M = \frac{a \left(1 - \frac{G}{g} \right) (G\sigma + b + \mu) (G + e)}{c} - \frac{\delta n G (G + r)}{c (G\sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)}$$

>

$$M = (\text{alpha}) \cdot \left(1 - \frac{G}{g} \right) \cdot ((G\sigma + b + \mu) (G + e)) \\ - (\text{beta}) \frac{G (G + r)}{(G\sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)}; \quad \left(\text{dimana alpha} = \frac{a}{c} \text{ dan beta} = \frac{\text{delta } n}{c} \right) :$$

$$M = \alpha \left(1 - \frac{G}{g} \right) (G\sigma + b + \mu) (G + e) - \frac{\beta G (G + r)}{(G\sigma + \mu + z) (Gp + Gq + pr)}$$

>

$$a := 0.01; g := 882650; b := 10000; c := 1.5; \text{delta} := 0.12; e := 27000; f := 0.3307; \omega := 1000000; h := 0.1163; \epsilon := 10500; \theta := 10000; k := 0.0194; l := 27000; n := 0.5; z := 2000; p := 0.0074; q := 0.1694; r := 334452; s := 63305; \rho := 0.0000057; u := 6.93; v := 0.000102; w := 0.102;$$

$$a := 0.01$$

$$g := 882650$$

$$b := 10000$$

$$c := 1.5$$

$$\delta := 0.12$$

$$e := 27000$$

$$f := 0.3307$$

$$\omega := 1000000$$

$$h := 0.1163$$

$$\epsilon := 10500$$

$$\theta := 10000$$

$$k := 0.0194$$

$$l := 27000$$

$n := 0.5$
 $z := 2000$
 $p := 0.0074$
 $q := 0.1694$
 $r := 334452$
 $s := 63305$
 $\rho := 0.0000057$
 $u := 6.93$
 $v := 0.000102$
 $w := 0.102$
> $\tau := \frac{v}{w}; \sigma := \frac{\rho}{u}; \mu := \frac{s}{u}; \alpha := \frac{a}{c}; \beta := \frac{\delta \cdot n}{c};$
 $\tau := 0.001000000000$
 $\sigma := 8.225108225 \cdot 10^{-7}$
 $\mu := 9134.920635$
 $\alpha := 0.006666666667$
 $\beta := 0.040000000000$
>
 $M := (\alpha) \cdot \left(1 - \frac{G}{g}\right) \cdot ((G\sigma + b + \mu)(G + e))$
 $- (\beta) \frac{G(G + r)}{(G\sigma + \mu + z)(Gp + Gq + pr)};$
 $M := 0.006666666667 \left(1 - \frac{1}{882650} G\right) \left(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064\right) (G + 27000)$
 $- \frac{0.04000000000 G (G + 334452)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.9448)}$
>
 $Per4 := fM \left(1 - \frac{M}{\text{omega}}\right) + (h \tau n G (G + r)) \Big/ \left((G\sigma + \mu + z)(Gp + Gq + pr)\right)$
 $+ \left(\frac{\tau n G (G + r)}{(G\sigma + \mu + z)(Gp + Gq + pr)} + \epsilon\right) (G\sigma + \theta + \mu) - \frac{kGM}{G + l};$

$$\begin{aligned}
Per4 := & 0.3307 \left(0.006666666667 \left(1 - \frac{1}{882650} G \right) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064) (G \right. \\
& + 27000) - \frac{0.04000000000 G (G + 334452)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.9448)} \Bigg) \Bigg(1 \\
& - 6.666666667 \cdot 10^{-9} \left(1 - \frac{1}{882650} G \right) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064) (G \\
& + 27000) + \frac{4.000000000 \cdot 10^{-8} G (G + 334452)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.9448)} \Bigg) \\
& + (0.0000581500000 G (G + 334452)) \Bigg/ \left((8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1 \right. \\
& \left. + 19134.92064) \right) - \frac{1}{G + 27000} \left(0.0194 G \left(0.006666666667 \left(1 \right. \right. \right. \\
& \left. \left. - \frac{1}{882650} G \right) (8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 19134.92064) (G + 27000) \right. \\
& \left. - \frac{0.04000000000 G (G + 334452)}{(8.225108225 \cdot 10^{-7} G + 11134.92064) (0.1768 G + 2474.9448)} \right) \Bigg)
\end{aligned}$$

```

> solve({Per4}, {G});
{G = 8.754190794 105}, {G = 8.826498149 105}, {G = -2.326403509 1010
+ 0.1438616225 I}, {G = -13998.44805}, {G = -13998.61066}, {G = -13998.70318},
{G = -18362.72957}, {G = -26999.90132}, {G = -28406.06382}, {G =
-1.019829996 1010}, {G = -1.353771930 1010}, {G = -1.353771930 1010}, {G =
-2.326403509 1010}, {G = -2.326403509 1010 - 0.1438616225 I}

> G := 8.754190794 105;
G := 8.754190794 105

>
M := (alpha) · (1 -  $\frac{G}{g}$ ) · ((Gσ + b + μ) (G + e))
- (beta)  $\frac{G(G + r)}{(Gσ + μ + z)(Gp + Gq + pr)}$ ;
M := 9.430917468 105

> T :=  $\frac{G \cdot \text{rho} + s}{u}$ ;
T := 9135.640677

> C :=  $\frac{n G (G + r)}{(z + T) (Gp + Gq + pr)}$ ;
C := 302.4279331

> F :=  $\frac{v C}{w}$ ;
F := 0.3024279331

```

Lampiran 3

Menentukan titik kesetimbangan endemik dari model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun menggunakan parameter menggunakan program Maple

```
> restart
>
a := 0.01; g := 882650; b := 10000; c := 1.5; delta := 0.12; e := 27000; f := 0.3307; omega
:= 1000000; h := 0.1163; epsilon := 10500; theta := 10000; k := 0.0194; l := 27000; n
:= 0.5; z := 2000; p := 0.0074; q := 0.1694; r := 334452; s := 63305; rho
:= 0.0000057; u := 6.93; v := 0.000102; w := 0.102;
a := 0.01
g := 882650
b := 10000
c := 1.5
delta := 0.12
e := 27000
f := 0.3307
omega := 1000000
h := 0.1163
epsilon := 10500
theta := 10000
k := 0.0194
l := 27000
n := 0.5
z := 2000
p := 0.0074
q := 0.1694
r := 334452
s := 63305
rho := 0.0000057
u := 6.93
v := 0.000102
w := 0.102
> dG := a·G· $\left(1 - \frac{G}{g}\right) - \left(\frac{1}{T+b}\right)·(c·M + delta·C)·\left(\frac{G}{G+e}\right); (G, T, M, C) :
dG := 0.01 G \left(1 - \frac{1}{882650} G\right) - \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000) (G + 27000)}
>
dM := f·M· $\left(1 - \frac{M}{omega}\right) + h·\left(\frac{F}{epsilon+F}\right)·\left(\frac{1}{T+theta}\right) - k·\left(\frac{G}{G+l}\right)·M; (M, F, T,
G) :$$ 
```

```


$$dM := 0.3307 M \left( 1 - \frac{1}{1000000} M \right) + \frac{0.1163 F}{(10500 + F)(T + 10000)} - \frac{0.0194 G M}{G + 27000}$$


$$> dC := \frac{n \cdot G}{z + T} - p \cdot C - q \cdot \frac{G}{G + r} C; (G, T, C) :$$


$$dC := \frac{0.5 G}{2000 + T} - 0.0074 C - \frac{0.1694 G C}{G + 334452}$$


$$> dT := s + \text{rho} \cdot G - u \cdot T; (G, T) :$$


$$dT := 0.0000057 G - 6.93 T + 63305$$


$$> dF := v \cdot C - w \cdot F; (C, F) :$$


$$dF := 0.000102 C - 0.102 F$$


$$> fixpoint := solve(\{dG, dM, dC, dT, dF\}, \{G, M, C, T, F\}) :$$


$$> fixpoint2 := fixpoint[3];$$


$$fixpoint2 := \{C = 302.4279332, F = 0.3024279332, G = 8.754190794 \cdot 10^5, M = 9.430917443 \cdot 10^5, T = 9135.640677\}$$


$$> with(plots) :$$


$$> with(linalg) :$$


$$> jac := jacobian([dG, dM, dC, dT, dF], [G, M, C, T, F]);$$


$$jac := \begin{bmatrix} \left[ \begin{array}{l} 0.01 - 2.265903812 \cdot 10^{-8} G - \frac{0.12 C + 1.5 M}{(T + 10000)(G + 27000)} \right. \\ \left. + \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000)(G + 27000)^2}, - \frac{1.5 G}{(T + 10000)(G + 27000)}, \right. \\ \left. - \frac{0.12 G}{(T + 10000)(G + 27000)}, \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000)^2(G + 27000)}, 0 \right], \\ \left[ \begin{array}{l} -\frac{0.0194 M}{G + 27000} + \frac{0.0194 G M}{(G + 27000)^2}, 0.3307 - 6.614000000 \cdot 10^{-7} M - \frac{0.0194 G}{G + 27000}, 0, \right. \\ \left. -\frac{0.1163 F}{(10500 + F)(T + 10000)^2}, \frac{0.1163}{(10500 + F)(T + 10000)} \right. \\ \left. - \frac{0.1163 F}{(10500 + F)^2(T + 10000)} \right], \\ \left[ \begin{array}{l} \frac{0.5}{2000 + T} - \frac{0.1694 C}{G + 334452} + \frac{0.1694 G C}{(G + 334452)^2}, 0, -0.0074 - \frac{0.1694 G}{G + 334452}, \right. \\ \left. - \frac{0.5 G}{(2000 + T)^2}, 0 \right], \\ \left[ \begin{array}{l} 0.0000057, 0, 0, -6.93, 0 \end{array} \right], \\ \left[ \begin{array}{l} 0, 0, 0.000102, 0, -0.102 \end{array} \right] \end{array} \right]$$


$$> jac2 := subs(fixpoint2, evalm(jac));$$


```

```

jac2 := [[[-0.009838605388, -0.00007604243067, -0.000006083394454, 0.003747814330, 0],
          [-0.00060660070, -0.3118804398, 0, -9.147739604 10-15, 5.787918283 10-10],
          [0.00003319534864, 0, -0.1299717307, -0.003529844664, 0],
          [0.0000057, 0, 0, -6.93, 0],
          [0, 0, 0.000102, 0, -0.102]]]

> eigenvals(jac2);
-6.93000000308699, -0.00983845126334765, -0.311880592518473, -0.129971729019181,
-0.1020000000000000

```

Lampiran 4

Menentukan nilai eigen endemik dari model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun menggunakan program Maple

```
> restart;
>

a := 0.01; g := 882650; b := 10000; c := 1.5; delta := 0.12; e := 27000; f := 0.3307; omega
:= 1000000; h := 0.1163; epsilon := 10500; theta := 10000; k := 0.0194; l := 27000; n
:= 0.5; z := 2000; p := 0.0074; q := 0.1694; r := 334452; s := 63305; rho
:= 0.0000057; u := 6.93; v := 0.000102; w := 0.102;

a := 0.01
g := 882650
b := 10000
c := 1.5
delta := 0.12
e := 27000
f := 0.3307
omega := 1000000
h := 0.1163
epsilon := 10500
theta := 10000
k := 0.0194
l := 27000
n := 0.5
z := 2000
p := 0.0074
q := 0.1694
r := 334452
s := 63305
rho := 0.0000057
u := 6.93
v := 0.000102
w := 0.102

> dG := a·G· $\left(1 - \frac{G}{g}\right) - \left(\frac{1}{T+b}\right)·(c·M + delta·C)·\left(\frac{G}{G+e}\right);$ 
dG := 0.01 G  $\left(1 - \frac{1}{882650} G\right) - \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000) (G + 27000)}$ 

> dM := f·M· $\left(1 - \frac{M}{omega}\right) + h·\left(\frac{F}{epsilon+F}\right)·\left(\frac{1}{T+theta}\right) - k·\left(\frac{G}{G+l}\right)·M;$ 
dM := 0.3307 M  $\left(1 - \frac{1}{1000000} M\right) + \frac{0.1163 F}{(10500 + F) (T + 10000)} - \frac{0.0194 G M}{G + 27000}$ 
```

```

> dC :=  $\frac{n \cdot G}{z + T} - p \cdot C - q \cdot \frac{G}{G + r} C;$ 
       $dC := \frac{0.5 G}{2000 + T} - 0.0074 C - \frac{0.1694 G C}{G + 334452}$ 
> dT := s + rho \cdot G - u \cdot T;
       $dT := 0.0000057 G - 6.93 T + 63305$ 
> dF := v \cdot C - w \cdot F;
       $dF := 0.000102 C - 0.102 F$ 
>
fixpoint := { $C = 302.4279331, G = 8.754190794 \cdot 10^5, F = 0.3024279331, M$ 
 $= 9.430917468 \cdot 10^5, T = 9135.640677$ };

fixpoint := { $C = 302.4279331, F = 0.3024279331, G = 8.754190794 \cdot 10^5, M = 9.430917468 \cdot 10^5,$ 
 $T = 9135.640677$ }

> with(plots):
> with(linalg):
> jac := jacobian([dG, dM, dC, dT, dF], [G, M, C, T, F]);
jac := 
$$\begin{aligned} & \left[ \left[ 0.01 - 2.265903812 \cdot 10^{-8} G - \frac{0.12 C + 1.5 M}{(T + 10000)(G + 27000)} \right. \right. \\ & + \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000)(G + 27000)^2}, - \frac{1.5 G}{(T + 10000)(G + 27000)}, \\ & - \frac{0.12 G}{(T + 10000)(G + 27000)}, \frac{(0.12 C + 1.5 M) G}{(T + 10000)^2(G + 27000)}, 0 \Big], \\ & \left[ -\frac{0.0194 M}{G + 27000} + \frac{0.0194 G M}{(G + 27000)^2}, 0.3307 - 6.614000000 \cdot 10^{-7} M - \frac{0.0194 G}{G + 27000}, 0, \right. \\ & \left. -\frac{0.1163 F}{(10500 + F)(T + 10000)^2}, \frac{0.1163}{(10500 + F)(T + 10000)} \right. \\ & \left. - \frac{0.1163 F}{(10500 + F)^2(T + 10000)} \Big], \\ & \left[ \frac{0.5}{2000 + T} - \frac{0.1694 C}{G + 334452} + \frac{0.1694 G C}{(G + 334452)^2}, 0, -0.0074 - \frac{0.1694 G}{G + 334452}, \right. \\ & \left. - \frac{0.5 G}{(2000 + T)^2}, 0 \Big], \\ & \left[ 0.0000057, 0, 0, -6.93, 0 \right], \\ & \left[ 0, 0, 0.000102, 0, -0.102 \right] \right]
\end{aligned}$$


> jac1 := subs(fixpoint, evalm(jac));

```

```

jac1 := [[[-0.009838605387, -0.00007604243067, -0.000006083394454, 0.003747814338, 0],
           [-0.00060660068, -0.3118804414, 0, -9.147739600 10-15, 5.787918283 10-10],
           [0.00003319534862, 0, -0.1299717307, -0.003529844664, 0],
           [0.0000057, 0, 0, -6.93, 0],
           [0, 0, 0.000102, 0, -0.102]]]

> eigenvals(jac1);
-6.93000000308699, -0.00983845126235350, -0.311880594118467, -0.129971729019182,
-0.102000000000000

```

Lampiran 5

Script Matlab interpretasi grafik model penyebaran tumor otak dengan respon sel imun

```
function dxdt=resti(~,x)

dxdt=zeros(5,1);
a=0.01;
g=8.8265*(10^(5));
b=10^(4);
c=1.5;
delta=0.12;
e=2.7*(10^(4));
f=0.3307;
omega=10^(6);
h=0.1163;
epsilon=1.05*(10^(4));
theta=10^4;
k=0.0194;
l=2.7*10^(4);
n=0.5;
z=2*(10^(3));
p=0.0074;
q=0.1694;
r=3.34452*(10^(5));
s=6.3305*(10^(4));
rho=5.70*(10^(-6));
u=6.93;
v=1.02*(10^(-4));
w=0.102;

G=x(1);
M=x(2);
C=x(3);
T=x(4);
F=x(5);

dxdt_1=(a*G*(1-(G/g)))-((c*M+delta*C)/(T+b))*(G/(G+e));
dxdt_2=(f*M*(1-(M/omega)))+((h*F)/((epsilon+F)*(T+theta)))-((k*G*M)/(G+l));
dxdt_3=((G*n)/(z+T))-(C*p)-(((q*G)/(G+r))*C);
dxdt_4=s+(rho*G)-(u*T);
dxdt_5=v*C-w*F;

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4;dxdt_5];
end

format short;

initial_G=10^5;
initial_M=10^6;
initial_C=10^4;
initial_T=10000;
initial_F=10000;
```

```

[t,
x]=ode45(@resti,[0:0.01:1000],[initial_G;initial_M;initial_C;initial_T;initial_F']);

figure(1)
plot(t,x(:,1), 'LineWidth', 2);

title('Sel Glioma');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Populasi Sel Glioma');
grid on

figure(2)
plot(t,x(:,2), 'LineWidth', 2);

title('Makrofag');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Populasi Makrofag');
grid on

figure(3)
plot(t,x(:,3), 'LineWidth', 2);

title('Sel T');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Populasi Sel T');
grid on

figure(4)
plot(t,x(:,4), 'LineWidth', 2);

title('Sitokin TGF');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Populasi Sitokin TGF');
grid on

```

RIWAYAT HIDUP



Resti Dwi Anggraini, biasa dipanggil Resti, merupakan putri kedua dari Bapak Sri Yulius Raffles Karmison dan Ibu Puji Astutik. Ia dilahirkan di Kota Blitar pada tanggal 17 Juni 1999.

Penulis menempuh pendidikan mulai dari TK Dharma Wanita II dan lulus pada tahun 2005, setelah itu menempuh pendidikan dasar di SDN Tanjungsari 2 dan lulus pada tahun 2011, selanjutnya menempuh jenjang menengah pertama di SMPN 2 Blitar dan lulus pada tahun 2014, kemudian menempuh menengah atas di SMAN 1 Blitar dan lulus pada tahun 2017. Pada tahun yang sama, ia menempuh kuliah di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada Program Studi Matematika.

Selama menjadi mahasiswa, penulis berperan aktif dalam mengembangkan kemampuan akademiknya dengan menjadi anggota komunitas Serambi Matematika Aktif (SeMatA). Selain itu penulis juga aktif dalam HMJ Integral Matematika selama satu periode.



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

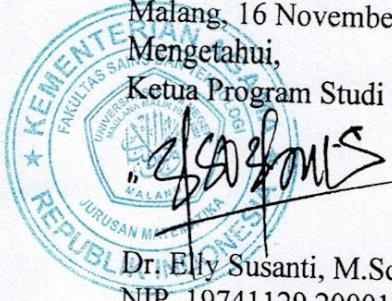
Nama : Resti Dwi Anggraini
NIM : 17610070
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Penyebaran Tumor Otak
Dengan Respon Sel Imun
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Ach. Nashichuddin, M.A

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1	21 November 2020	Konsultasi Bab I	1.
2	3 Desember 2020	Revisi Bab I	2.
3	2 Januari 2021	Konsultasi Bab II	3.
4	6 Januari 2021	Revisi Bab II	4.
5	18 Januari 2021	Konsultasi Bab III	5.
6	30 Januari 2021	Konsultasi Judul	6.
7	6 Februari 2021	Revisi Bab I, II dan III	7.
8	19 April 2021	Revisi Bab III	8.
9	4 Mei 2021	Konsultasi Agama Bab I dan II	9.
10	10 Juni 2021	ACC untuk diseminarkan	10.
11	12 Juni 2021	Revisi Agama Bab I dan II	11.
12	14 Juni 2021	ACC untuk diseminarkan	12.
13	2 September 2021	Konsultasi Bab IV	13.
14	30 September 2021	Konsultasi Agama Bab III	14.
15	13 Oktober 2021	Revisi Agama Bab III	15.
16	27 Oktober 2021	ACC Agama Keseluruhan	16.
17	28 Oktober 2021	ACC Keseluruhan	17.

Malang, 16 November 2021

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Ely Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005