

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA
PADA TERAPI KANKER MENGGUNAKAN IMUNOTERAPI,
KEMOTERAPI DAN BIOKEMOTERAPI**

SKRIPSI

**OLEH
CHOLIFATUL MAULIDIAH
NIM. 12610004**



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2016**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA
PADA TERAPI KANKER MENGGUNAKAN IMUNOTERAPI,
KEMOTERAPI DAN BIOKEMOTERAPI**

SKRIPSI

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

**Oleh
Cholifatul Maulidiah
NIM. 12610004**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2016**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA
PADA TERAPI KANKER MENGGUNAKAN IMUNOTERAPI,
KEMOTERAPI DAN BIOKEMOTERAPI**

SKRIPSI

Oleh
Cholifatul Maulidiah
NIM. 12610004

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 24 Agustus 2016

Pembimbing I,

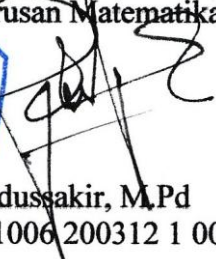
Pembimbing II,


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


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

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika




Dr. Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA
PADA TERAPI KANKER MENGGUNAKAN IMUNOTERAPI,
KEMOTERAPI DAN BIOKEMOTERAPI**

SKRIPSI

Oleh
Cholifatul Maulidiah
NIM. 12610004

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan
Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal 24 Agustus 2016

Penguji Utama : Mohammad Jamhuri, M.Si

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

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si

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



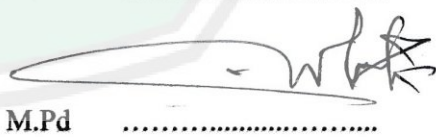
.....



.....



.....




.....



Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika


Dr. Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Cholifatul Maulidiah

NIM : 12610004

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Model Matematika pada Terapi Kanker
Menggunakan Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi

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

Malang, 12 Agustus 2016

Yang membuat pernyataan,


Cholifatul Maulidiah
NIM. 12610004

MOTO

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٥﴾ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٦﴾

Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (5)

Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan (6).

(QS. Al-Insyirah/94:5-6)



PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

ayah tersayang H. Zainul Arifin dan ibu tersayang Hj. Atim Dewi Asiyah yang senantiasa ikhlas mendoakan, memberikan motivasi dan semangat kepada penulis dalam menuntut ilmu serta selalu memberikan teladan yang baik bagi penulis.

Teruntuk adik Makhabbatul Islamiyah tercinta, nenek Hj. Zuyyinah, nenek Hj. Siti Aisyah (Almarhumah) dan nenek Bunayah yang selalu memberikan semangat untuk lebih giat bagi penulis dan semua keluarga terima kasih atas segala doanya.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Alhamdulillah, segala puji syukur bagi Allah Swt. atas limpahan rahmat, taufik, hidayah, dan karunia-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan dengan baik penyusunan skripsi yang berjudul “Analisis Model Matematika pada Terapi Kanker Menggunakan Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi”.

Shalawat serta salam semoga tetap terlimpahkan kepada nabi Muhammad Saw., yang telah menuntun umatnya dari zaman yang gelap ke zaman yang terang benderang yakni agama Islam.

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

1. Prof. Dr. H. Mudjia Rahardjo, M.Si, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. drh. Hj Bayyinatul Muchtaromah, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Abdussakir, M.Pd, selaku ketua Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I yang telah banyak memberikan arahan, motivasi, dan berbagi pengalaman yang berharga kepada penulis.
5. H. Wahyu Henky Irawan, M.Pd, selaku dosen pembimbing II yang telah

banyak memberikan arahan dan berbagi ilmunya kepada penulis.

6. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang terutama seluruh dosen, terima kasih atas segala ilmu dan bimbingannya.
7. Ayah dan ibu yang selalu memberikan doa, semangat, serta motivasi kepada penulis.
8. Seluruh teman-teman di Jurusan Matematika angkatan 2012, terima kasih atas kenangan-kenangan indah yang dirajut bersama dalam menggapai cita-cita.
9. Semua pihak yang secara langsung atau tidak langsung telah ikut memberikan bantuan dalam menyelesaikan skripsi ini.

Akhirnya penulis berharap, di balik skripsi ini dapat ditemukan sesuatu yang dapat memberikan manfaat dan wawasan yang lebih luas atau bahkan hikmah bagi penulis, pembaca, dan bagi seluruh mahasiswa.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, Agustus 2016

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
ملخص	xvii
 BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Masalah	5
1.6 Metode Penelitian	6
1.7 Sistematika Penulisan	6
 BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Persamaan Diferensial	8
2.1.1 Persamaan Diferensial Biasa	8
2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Tak Linier	8
2.2 Deret Taylor	10
2.3 Kanker	11
2.4 Imunoterapi	12
2.5 Kemoterapi	13
2.6 Biokemoterapi	14
2.7 Sistem Persamaan Diferensial pada Pengobatan Kanker	15

2.8 Sabar dan Tawakkal dalam Menghadapi Penyakit Menurut Al-Quran	18
---	----

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Analisis Penurunan Model Matematika pada Terapi Kanker	22
3.1.1 Alur Pembentukan Model Matematika Terapi Kanker	22
3.1.2 Interpretasi Model Matematika	28
3.2 Analisis Fungsi Dosis Obat pada Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi	30
3.3 Simulasi Numerik Model Matematika pada Terapi Kanker dan Interpretasi Grafik	37
3.3.1 Simulasi Numerik Model Matematika pada Terapi Kanker dan Interpretasi Grafik Secara Imunoterapi	37
3.3.2 Simulasi Numerik Model Matematika pada Terapi Kanker dan Interpretasi Grafik Secara Kemoterapi	39
3.3.3 Simulasi Numerik Model Matematika pada Terapi Kanker dan Interpretasi Grafik Secara Biokemoterapi	41
3.4 Penyembuhan Penyakit dalam Pandangan Islam	44

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan	46
4.2 Saran	47

DAFTAR PUSTAKA	48
-----------------------------	----

LAMPIRAN

RIWAYAT HIDUP

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Nilai Parameter yang Digunakan pada Model.....	17
--	----



DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1	Skema Interaksi Setiap Populasi	22
Gambar 3.2	Simulasi Model Kanker Secara Biokemoterapi	32
Gambar 3.3	Aproksimasi Grafik Solusi Sel Tumor $T(t)$	33
Gambar 3.4	Aproksimasi Grafik Solusi Sel NK $N(t)$	33
Gambar 3.5	Aproksimasi Grafik Solusi Sel T-CD8+ $L(t)$	34
Gambar 3.6	Aproksimasi Grafik Solusi Sel Limfosit $C(t)$	34
Gambar 3.7	Aproksimasi Grafik Solusi IL-2 $I(t)$	34
Gambar 3.8	Aproksimasi Grafik Solusi Kemoterapi $M(t)$	34
Gambar 3.9	Fungsi Konsentrasi atau Dosis Obat Pengaktif Sel T-CD8+ $v_L(t)$	36
Gambar 3.10	Fungsi Konsentrasi atau Dosis Obat Pengaktif IL-2 $v_I(t)$	36
Gambar 3.11	Fungsi Konsentrasi atau Dosis Obat Kemoterapi $v_M(t)$	37
Gambar 3.12	Simulasi Model Terapi Kanker Secara Imunoterapi Menggunakan Dosis Pilis (2009) dengan $T(0) = 10^7$ Sel	38
Gambar 3.13	Simulasi Model Terapi Kanker Secara Imunoterapi Menggunakan Dosis Baru dengan $T(0) = 10^7$ Sel	38
Gambar 3.14	Simulasi Model Terapi Kanker Secara Kemoterapi Menggunakan Dosis Pilis (2009) dengan $T(0) = 10^9$ Sel	40
Gambar 3.15	Simulasi Model Terapi Kanker Secara Kemoterapi Menggunakan Dosis Baru dengan $T(0) = 10^9$ Sel	40
Gambar 3.16	Simulasi Model Terapi Kanker Secara Biokemoterapi Menggunakan Dosis Pilis (2009) dengan $T(0) = 10^7$ Sel	41
Gambar 3.17	Simulasi Model Terapi Kanker Secara Biokemoterapi Menggunakan Dosis Baru dengan $T(0) = 10^7$ Sel	41
Gambar 3.18	Simulasi Model Terapi Kanker Secara Biokemoterapi Menggunakan Dosis Pilis (2009) dengan $T(0) = 10^9$ Sel	42
Gambar 3.19	Simulasi Model Terapi Kanker Secara Biokemoterapi Menggunakan Dosis Baru dengan $T(0) = 10^9$ Sel	42

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Daftar Istilah	50
Lampiran 2 Program Simulasi Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Biokemoterapi.....	51
Lampiran 3 Hasil Aproksimasi Grafik Solusi Model Terapi Kanker Menggunakan <i>Curve Fitting Toolbox</i> Metode Polinomial Orde 3	53
Lampiran 4 Program Mencari Fungsi Konsentrasi Obat Bergantung Waktu ($v_L(t), v_I(t), v_M(t)$).....	56
Lampiran 5 Dosis Obat Bergantung Waktu ($v_L(t), v_I(t), v_M(t)$)	60
Lampiran 6 Program Simulasi Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Imunoterapi dengan Menggunakan Dosis Obat Bergantung Waktu ($v_L(t), v_I(t), v_M(t)$).....	64
Lampiran 7 Program Simulasi Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Kemoterapi dengan Menggunakan Dosis Obat Bergantung Waktu ($v_L(t), v_I(t), v_M(t)$).....	67
Lampiran 8 Program Simulasi Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Biokemoterapi dengan Menggunakan Dosis Obat Bergantung Waktu ($v_L(t), v_I(t), v_M(t)$).....	70

ABSTRAK

Maulidiah, Cholifatul. 2016. **Analisis Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) H. Wahyu Henky Irawan, M.Pd.

Kata Kunci: kanker, imunoterapi, kemoterapi, biokemoterapi, dosis obat.

Model matematika pada terapi kanker menjelaskan tentang pertumbuhan sel kanker pada manusia yang terkena kanker dan diterapi secara imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi. Model ini berisi enam persamaan yang terdiri dari empat populasi sel dan dua konsentrasi obat, yaitu populasi sel kanker, populasi sel pembunuh alami atau sel NK populasi sel T-CD8+, populasi sirkulasi sel limfosit konsentrasi obat kemoterapi dan konsentrasi interleukin-2 (IL-2). Penelitian ini difokuskan pada analisis terapi dengan membandingkan ketiga terapi di atas. Imunoterapi pada penelitian ini diasumsikan memuat lima persamaan dengan mengabaikan variabel kemoterapi. Kemoterapi pada penelitian ini diasumsikan memuat enam persamaan dengan mengabaikan dosis obat pengaktif sel T-CD8+ dan interleukin-2 (IL-2). Biokemoterapi pada penelitian ini diasumsikan memuat enam persamaan dengan mempertimbangkan dosis obat pengaktif sel T-CD8+, interleukin-2 (IL-2) dan kemoterapi.

Analisis yang dilakukan dalam penelitian ini adalah menentukan nilai fungsi bergantung waktu atau dosis obat pengaktif sel T-CD8+, interleukin-2 (IL-2) dan obat kemoterapi. Penentuan nilai fungsi atau dosis obat dilakukan dengan cara menggunakan *curve fitting toolbox* metode polinomial orde 3 untuk pendekatan solusi ODE 45 pada masing-masing populasi. Selanjutnya dosis obat yang diinjeksikan ke dalam tubuh disubstitusikan ke dalam model kanker secara imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi. Berdasarkan hasil simulasi numerik yang dihasilkan menunjukkan bahwa terapi kanker dengan dosis obat pengaktif sel T-CD8+, IL-2, dan kemoterapi yang bergantung waktu lebih efektif dibandingkan dengan dosis konstan. Kemudian model matematika terapi kanker menggunakan biokemoterapi lebih efektif dalam membunuh sel kanker dibandingkan dengan imunoterapi atau kemoterapi saja. Sehingga dapat disarankan terapi kanker menggunakan imunoterapi, kemoterapi atau biokemoterapi boleh dilakukan asalkan dosis yang diinjeksikan tepat.

ABSTRACT

Maulidiah, Cholifatul. 2016. **Mathematical Model Analysis of Cancer Therapy Using Immunotherapy, Chemotherapy and Biochemotherapy.** Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II). H. Wahyu Henky Irawan, M.Pd.

Keywords: cancer, immunotherapy, chemotherapy, biochemotherapy, drug dose.

Mathematical models of cancer therapy describes the growth of human cancer cells affected by cancer and treated by immunotherapy, chemotherapy and biochemotherapy. This model contains six equations that consist of four populations of cells and two concentrations of the drug, which is the population of cancer cells, the population of natural killer cells, or NK cell population of CD8+T cells populations circulating lymphocyte cell concentrations of chemotherapy drugs, and the concentration of interleukin-2 (IL- 2). This study focused on the analysis by comparing the three therapies above. Immunotherapy in this study is assumed to contain five equations by ignoring chemotherapy variable. Chemotherapy in this study is assumed to contain six equations by ignoring the drug dose activating CD8+T cells, and interleukin-2 (IL-2). Biochemotherapy in this study is assumed to contain six doses of the drug equation by considering activating CD8+T cells, interleukin-2 (IL-2) and chemotherapy.

The analysis conducted in this study is to determine the value of the time-dependent function or dose of the drug-activating CD8+T cells, interleukin-2 (IL-2) and chemotherapy drugs. Determining the value of a function or dose of medication is done by using a curve fitting toolbox 3rd order polynomial method to approach the solution of ODE 45 in each population. Furthermore, the dose of medication that is injected into the body substituted into the model of cancer immunotherapy, chemotherapy and biochemotherapy. Based on the results of numerical simulations generated indicate that the cancer therapy with a dose of the drug-activating CD8+T cells, IL-2, and the time-dependent chemotherapy is more effective than a constant dose. Then a mathematical model using biochemotherapy cancer therapy is more effective in killing cancer cells compared to immunotherapy or chemotherapy alone. So it may be advisable to use immunotherapy, chemotherapy or biochemotherapy of cancer therapy be done provided the proper dose is injected.

ملخص

مولدية، خليفة. ٢٠١٦. تحليل نموذج رياضي عن طريق **Chemotherapy، Immunotherapy و Biochemotherapy**. بحث جامعي . شعبة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج . المشرف: (1) الدكتور عثمان فغلي ، الماجستير (2) وحي هنجكي إروان، الماجستير.

كلمات الرئيسية: السرطان، chemotherapy، immunotherapy، biochemotherapy، جرعة الدواء.

النماذج الرياضية في علاج السرطان يصف نمو الخلايا السرطانية الإنسانية التي تأثرت السرطان ويعالج من **chemotherapy، immunotherapy و biochemotherapy**. هذا النموذج يحتوي على ستة المعادلات التي تتكون من أربعة أعداد من الخلايا واثنين من تركيزات الدواء، وهو من الخلايا السرطانية، فإن عدد سكان الخلايا القاتلة الطبيعية، أو السكان الخلايا القاتلة الطبيعية من خلايا سكان **CD8+T، NK**، السكان تعميم **circulating lymphocyte** اللمفاوية من أدوية العلاج الكيميائي، وتركيز **(IL-2)** وركزت هذه الدراسة على تحليل بمقارنة العلاج العلاجية الثلاثة المذكورة أعلاه .ومن المفترض العلاج بالخلايا الجذعية في هذه الدراسة لاحتواء خمس معادلات بتجاهل العلاج الكيميائي .ومن المفترض العلاج الكيميائي في هذه الدراسة لاحتواء ستة المعادلات بتجاهل جرعة المخدرات وتنشيط خلايا **CD8+T، (IL-2)** **interleukin-2**. ومن المفترض **biochemotherapy** في هذه الدراسة لاحتواء ستة جرعات من المعادلة المخدرات عن طريق النظر في تفعيل خلايا **CD8+T، (IL-2)** **interleukin-2** والعلاج الكيميائي. التحليل التي أجريت في هذه الدراسة هو تحديد قيمة الدالة تعتمد على الوقت أو جرعة من الخلايا **CD8+T** تفعيل المخدرات، **(IL-2)** **interleukin-2** وأدوية العلاج الكيميائي .تحديد قيمة وظيفة أو جرعة من الدواء يتم باستخدام **curve fitting toolbox** طريقة متعدد الحدود الاقتراب من حل القصيدة -ODE 45 في كل السكان .وعلاوة على ذلك، فإن جرعة من الأدوية التي يتم حقنها في الجسم استبدالها في **chemotherapy و immunotherapy و biochemotherapy**. وبناء على نتائج المحاكاة العددية الناتجة تشير إلى أن علاج السرطان مع جرعة من الخلايا **CD8+T-** تفعيل المخدرات، **(IL-2)** **interleukin-2**، والعلاج الكيميائي تعتمد على الوقت هو أكثر فعالية من جرعة ثابتة. ثم نموذج رياضي باستخدام علاج السرطان **biochemotherapy** هو أكثر فعالية في قتل الخلايا السرطانية مقارنة مع العلاج المناعي أو العلاج الكيميائي وحده . لذلك قد يكون من المستحسن استخدام **chemotherapy، immunotherapy** أو **biochemotherapy** أن يتم توفير الجرعة المناسبة يتم حقن.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pemodelan matematika memegang peran penting dalam penyelesaian masalah, terutama pada bidang kedokteran. Masalah penyakit kanker atau tumor ganas adalah salah satu contoh riilnya. Allah Swt. menciptakan manusia sebagai makhluk yang sempurna dan dilengkapi dengan sistem imun untuk penyakitnya. Seperti yang tercantum dalam al-Quran surat at-Tiin/95:4 sebagai berikut:

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَنِ تَقْوِيمٍ ﴿٤﴾

“*Sesungguhnya Kami telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya*” (QS. at-Tiin/95:4).

Menurut Al-Jazairi (2008), ayat ini menegaskan bahwa Allah Swt. telah menciptakan manusia dalam *ahsani taqwim*, bentuk yang sebaik-baiknya. Menurut Al-Qarni (2007), makna ayat ini ialah sempurna akal, paham, tata krama, ilmu dan mampu menjelaskan sesuatu. Dari keduanya, sebagian besar ahli tafsir memaknai ayat ini sebagai penciptaan dengan bentuk yang sebaik-baiknya. Adanya kesempurnaan dalam bentuk fisik tersebut maka tubuh manusia juga memiliki komponen yang sempurna berupa sistem imun, sehingga manusia mampu mencegah penyakit yang menyerangnya. Jika sistem imun di dalam tubuh manusia lemah maka manusia akan mudah terkena penyakit.

Tumor merupakan istilah yang dipakai untuk semua bentuk perkembangan atau benjolan dalam tubuh. Ada dua macam tumor, yaitu tumor ganas (kanker) dan tumor jinak. Secara teori, kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal yang kemudian disebut

sebagai sel kanker. Sel kanker akan mempertahankan mutasinya melalui proses reproduksi sel, meskipun terdapat usaha dari sistem imun (kekebalan tubuh) yang bekerja untuk mengeliminasi sel kanker atau sel tumor. Pada penelitian ini respon imun yang berperan dalam melawan sel tumor bekerja dalam sistem imun spesifik, diantaranya adalah sel pembunuh alami atau sel NK, sel T-CD8+, sirkulasi sel limfosit dan konsentrasi interleukin-2 (IL-2). Sel-sel tumor yang bermutasi ini akan bergerak ke seluruh tubuh dan berdiam diri menempati salah satu atau beberapa organ tubuh lainnya. Sehingga pertumbuhan sel normal yang terganggu oleh sel tumor akan terjadi pembelahan sel tidak terkendali dan terjadi kematian sel secara signifikan (Diananda, 2009).

Pada penelitian ini, dibahas tentang model matematika pada terapi kanker menggunakan imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi. Imunoterapi adalah terapi kanker yang bertujuan untuk meningkatkan efektivitas sistem kekebalan tubuh. Imunoterapi dalam penelitian ini dilakukan dengan cara menginjeksikan obat pengaktif sel T-CD8+ dan interleukin-2. Kemoterapi adalah tindakan terapi dengan menggunakan zat-zat kimia yang bertujuan menghambat pertumbuhan sel tumor. Kemoterapi dalam penelitian ini dilakukan dengan menginjeksikan obat *doxorubicin*. Sedangkan biokemoterapi adalah kombinasi atau penggabungan terapi kanker secara imunoterapi dan kemoterapi.

Sistem persamaan diferensial dalam penelitian ini digambarkan sebagai pertumbuhan tingkat populasi sel tumor serta proses terapinya. Terdapat enam persamaan matematika yang digunakan dalam model ini, yang terdiri dari empat populasi sel dan dua konsentrasi obat, yaitu populasi sel tumor, populasi sel pembunuh alami atau sel NK, populasi sel T-CD8+, populasi sirkulasi sel limfosit

konsentrasi obat kemoterapi dan konsentrasi interleukin-2 (IL-2). Model ini terdiri dari sistem persamaan diferensial biasa tak linier, sehingga akan sulit dilakukan jika dikerjakan dengan metode analitik. Maka untuk menentukan fungsi konsentrasi obat yang diinjeksikan ke dalam tubuh digunakan metode numerik yaitu interpolasi *curve fitting*. Melalui simulasi numerik yang terdapat pada persamaan matematika yang disajikan dalam model, akan diberikan variasi parameter yang terdapat pada penelitian Pilis, dkk (2009).

Penelitian sebelumnya dilakukan oleh Pilis, dkk (2009) membahas tentang model matematika pada terapi kanker menggunakan imunoterapi dan kemoterapi. Mamat, dkk (2013) memaparkan bahwa model matematika terkait penyakit kanker menggunakan biokemoterapi lebih efektif dibandingkan dengan imunoterapi atau kemoterapi. Namun dalam penelitian tersebut, konsentrasi obat yang diinjeksikan ke dalam tubuh diasumsikan konstan untuk tiap harinya. Sedangkan pada penelitian ini, penulis menentukan fungsi bergantung waktu pada obat yang diinjeksikan untuk mengaktifkan sel T-CD8+ yaitu interleukin-2 (IL-2) dan obat kemoterapi (*doxorubicin*) sehingga dosis obat yang diinjeksikan tidak lagi konstan. Manfaat yang dapat diambil dari penelitian ini yaitu melihat pengaruh dosis obat pada imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi yang diinjeksikan terhadap aktivitas sel imun dalam menekan pertumbuhan kanker.

Berdasarkan latar belakang yang telah dipaparkan tersebut, penulis menganalisis model matematika pengobatan kanker serta menyajikannya dalam judul “*Analisis Model Matematika pada Terapi Kanker Menggunakan Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi*”.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana analisis penurunan model matematika pada terapi kanker menggunakan imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi?
2. Bagaimana analisis fungsi konsentrasi atau dosis obat pada imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi?
3. Bagaimana simulasi numerik dan interpretasi grafik model terapi kanker dengan konsentrasi atau dosis obat yang tidak konstan pada imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini yaitu:

1. Untuk mengetahui analisis penurunan model matematika pada terapi kanker menggunakan imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi.
2. Untuk mengetahui analisis fungsi konsentrasi atau dosis obat pada imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi.
3. Untuk mengetahui simulasi numerik dan interpretasi grafik model terapi kanker dengan konsentrasi atau dosis obat yang tidak konstan pada imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang didapatkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

- a. Bagi pembaca, pembaca dapat menambah wawasan dan pengetahuan tentang analisis model matematika pada terapi kanker menggunakan imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi dengan konsentrasi obat yang tidak konstan beserta simulasinya.
- b. Bagi penulis, penulis dapat mengambil atau mengetahui penerapan pemodelan matematika mengenai model matematika pada terapi kanker menggunakan imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi dengan konsentrasi obat yang tidak konstan sehingga nantinya dapat diaplikasikan dalam kehidupan sehari-hari.

1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah pada penelitian ini adalah menggunakan sistem persamaan diferensial biasa tak linier yang dirumuskan oleh Pilis, dkk (2009) dalam jurnal berjudul *Mathematical Model Creation for Cancer Chemo-immunotherapy*. Analisis yang dimaksud adalah menentukan fungsi bergantung waktu pada dosis obat yang diinjeksikan untuk mengaktifkan sel T-CD8+, interleukin-2 (IL-2) dan obat kemoterapi dengan menggunakan *curve fitting toolbox* metode polinomial orde tiga untuk pendekatan solusi ODE 45 pada model terapi kanker menggunakan biokemoterapi.

1.6 Metode Penelitian

Dalam penelitian ini metode yang digunakan adalah studi literatur, yakni dengan mempelajari dan menelaah beberapa buku, jurnal dan referensi lain yang mendukung penelitian ini. Langkah-langkah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengidentifikasi model dengan menentukan alur pembentukan model.
2. Menentukan nilai awal dan parameter model.
3. Menentukan fungsi konsentrasi obat yang diinjeksikan ke dalam tubuh.
4. Mensubstitusikan fungsi konsentrasi obat ke dalam model.
5. Menunjukkan simulasi numerik model melalui grafik yang diperoleh serta menginterpretasi grafik untuk menunjukkan perilaku dari model.
6. Membuat kesimpulan.

1.7 Sistematika Penulisan

Untuk mempermudah dalam menelaah dan memahami penelitian ini, maka peneliti menggunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab. Masing-masing bab dibagi ke dalam beberapa subbab dengan rumusannya sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

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

Bab II Kajian Pustaka

Pada bab ini meliputi kajian-kajian yang menjadi landasan masalah yang dibahas, yaitu persamaan diferensial biasa, persamaan diferensial biasa linier dan tak linier, deret Taylor, kanker, imunoterapi, kemoterapi,

biokemoterapi, sistem persamaan diferensial pada terapi kanker, sabar dan tawakkal dalam menghadapi penyakit menurut al-Quran.

Bab III Pembahasan

Pada bab ini membahas alur pembentukan model matematika terapi kanker, interpretasi model matematika, analisis fungsi dosis obat pada imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi, simulasi numerik model matematika pada terapi kanker secara imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi, menginterpretasi dari setiap grafik yang bergantung waktu dengan melihat respon sel pembunuh alami atau sel NK, sel T-CD8+, sel limfosit, interleukin-2 (IL-2) dan obat kemoterapi dengan konsentrasi atau dosis yang bergantung waktu terhadap sel kanker.

Bab IV Penutup

Pada bab ini berisi kesimpulan dari hasil penelitian yang telah dilakukan dan saran untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial

2.1.1 Persamaan Diferensial Biasa

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

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma M(t) + v_m \quad (2.1)$$

Dengan $M(t)$ menyatakan konsentrasi obat kemoterapi terhadap waktu t . Sedangkan γ dan v_m merupakan nilai parameter yang diberikan. Persamaan (2.1) memuat turunan biasa dan disebut persamaan diferensial biasa, karena variabel tak bebas M hanya bergantung pada variabel bebas t (Strauss, 2007:1).

Secara umum persamaan diferensial biasa dinyatakan dalam bentuk:

$$F\left(x, y, \frac{dy}{dx}, \frac{d^2y}{dx^2}, \frac{d^3y}{dx^3}, \dots, \frac{d^ny}{dx^n}\right) = F(x, y, y', y'', \dots, y^n) = 0 \quad (\text{Waluya, 2006:6}).$$

2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Tak Linier

Menurut Waluya (2006:6), persamaan diferensial biasa yang berbentuk $F(x, y, y', y'', \dots, y^n) = 0$ dikatakan linier jika F adalah linier dalam variabel-variabel $x, y, y', y'', \dots, y^n$. Secara umum persamaan diferensial biasa linier dapat diberikan sebagai berikut:

$$a_n(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_{n-1}(x) y^{n-1} \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0(x) y = f(x) \quad (2.2)$$

Persamaan (2.2) merupakan persamaan diferensial orde- n dikatakan linier jika memiliki ciri-ciri sebagai berikut:

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

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

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

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} = & \frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) - qL(t)T(t) - \frac{uL(t)^2 C(t) I(t)}{\kappa + I(t)} \\ & + (r_1 N(t) + r_2 C(t)) - K_L (1 - e^{-\delta M(t)}) L(t) + \frac{pI(t)I(t)}{g_I + I(t)} + v_L \end{aligned} \quad (2.3)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha - \beta C(t) - K_C (1 - e^{-\delta M(t)}) C(t) \quad (2.4)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_i I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)} + v_I \quad (2.5)$$

Persamaan (2.5) merupakan persamaan diferensial tak linier karena terdapat variabel terikat $L(t)$ pada bentuk $\frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)}$ yang merupakan perkalian variabel terikat dengan variabel terikat lainnya yaitu $I(t)$.

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

2.2 Deret Taylor

Deret Taylor merupakan dasar untuk menyelesaikan masalah dalam metode numerik, terutama penyelesaian persamaan diferensial. Deret Taylor memiliki bentuk seperti berikut:

$$f(x) = f(a) + \frac{f'(a)(x-a)}{1!} + \frac{f''(a)(x-a)^2}{2!} + \frac{f'''(a)(x-a)^3}{3!} + \dots + \frac{f^n(a)(x-a)^n}{n!} \quad (\text{Triadmodjo, 2002}). \quad (2.6)$$

Jika suatu fungsi $f(x)$ kontinu pada interval x dan a , maka dengan deret Taylor persamaan (2.6) dapat dinyatakan nilai f pada titik x yang terletak pada jarak $(x - a)$. Kasus khusus adalah bila fungsi diperluas di $a = 0$ maka deret tersebut dinamakan dengan deret Maclaurin. Sehingga deret Maclaurin memiliki bentuk:

$$f(x) = f(0) + \frac{f'(0)(x)}{1!} + \frac{f''(0)(x)^2}{2!} + \frac{f'''(0)(x)^3}{3!} + \dots + \frac{f^n(0)(x)^n}{n!} \quad (2.7)$$

Contoh:

Untuk menentukan deret Maclaurin dari e^x , harus ditentukan turunan e^x terlebih dahulu sebagai berikut $f(x) = e^x, f''(x) = e^x, f'''(x) = e^x$ dan seterusnya. Deret Maclaurin dari e^x adalah:

$$\begin{aligned} e^x &= e^{(0)} + \frac{x}{1!}e^{(0)} + \frac{x^2}{2!}e^{(0)} + \frac{x^3}{3!}e^{(0)} + \dots \\ &= 1 + x + \frac{x^2}{2!} + \frac{x^3}{3!} + \dots \text{ (Munir, 2010)} \end{aligned}$$

Model terapi kanker yang telah dirumuskan oleh Pilis, dkk (2009) pembunuh pecahan sel oleh kemoterapi yang berupa $1 - e^{-M}$ dideretkan berdasarkan deret Maclaurin dengan memperhitungkan sampai dua suku pertama yaitu:

$$\begin{aligned} f(x) &\approx f(0) + \frac{f'(0)(x)}{1!} \\ e^{-M} &\approx e^0 + \frac{e^0(-M)}{1} \\ e^{-M} &\approx 1 - M \\ M &\approx 1 - e^{-M} \end{aligned}$$

Sehingga penulis memodifikasi bentuk pembunuh pecahan sel oleh kemoterapi dalam model terapi kanker yang semula berupa $1 - e^{-M(t)}$ menjadi $M(t)$.

2.3 Kanker

Kanker adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal. Pada penelitian ini respon imun yang berperan dalam melawan sel tumor ($T(t)$) bekerja dalam sistem imun spesifik, di antaranya adalah sel pembunuh alami atau sel NK ($N(t)$), sel T-CD8+ ($L(t)$), sirkulasi sel limfosit ($C(t)$), konsentrasi interleukin-2 (IL-2) ($I(t)$). Sel-sel tumor yang

bermutasi ini akan bergerak ke seluruh tubuh dan berdiam diri menempati salah satu atau beberapa organ tubuh lainnya. Sehingga pertumbuhan sel normal yang terganggu oleh sel tumor akan terjadi pembelahan sel tidak terkendali dan terjadi kematian sel secara signifikan (Diananda, 2009:3).

Sel-sel kanker akan berkembang dengan cepat tidak terkendali dan akan terus membelah diri. Sel-sel tersebut lalu menyusup ke jaringan sekitarnya dan terus menyebar melalui jaringan ikat, darah, serta menyerang organ-organ penting dan saraf tulang belakang (Diananda, 2009:4).

Kanker dapat terjadi di berbagai jaringan dalam berbagai organ di setiap tubuh mulai dari kaki sampai kepala. Bila kanker tumbuh di bagian permukaan tubuh akan mudah dideteksi secara cepat. Namun, jika kanker tumbuh di dalam tubuh, kanker sulit diketahui dan kadang-kadang tidak memiliki gejala. Walaupun timbul gejala, biasanya sudah mencapai stadium lanjut sehingga sulit diobati. Kanker bukanlah suatu penyakit yang ringan. Langkah awal dalam pengobatan kanker adalah mendeteksi dengan benar bahwa gejala yang muncul pada tubuh penderita adalah benar-benar sel kanker ganas. Kanker dapat diatasi dengan terapi pengobatan secara imunoterapi, kemoterapi, radioterapi dan pembedahan (Diananda, 2009:5).

2.4 Imunoterapi

Imunoterapi juga disebut sebagai terapi biologis atau bioterapi. Imunoterapi menjadi komponen penting yang dikembangkan untuk mengobati macam-macam tertentu dari kanker. Tujuan dari imunoterapi adalah untuk memperkuat kemampuan alami tubuh untuk memerangi kanker sendiri dengan

meningkatkan efektivitas sistem kekebalan tubuh. Ada tiga kategori utama dari imunoterapi: pengubah respon imun (sitokin), antibodi monoklonal dan vaksin. Sitokin dibuat oleh sel sistem kekebalan yang memiliki peran penting dalam mengatur pertumbuhan dan aktivitas sel-sel sistem kekebalan tubuh lainnya dan sel darah (Mamat, dkk., 2013).

Imunoterapi bertujuan untuk mendapatkan sistem kekebalan tubuh untuk melawan kanker. Imunoterapi dalam penelitian ini dilakukan dengan cara menginjeksikan obat pengaktif sel T-CD8+ ($v_L(t)$) dan interleukin-2 ($v_I(t)$). Imunoterapi lokal dilakukan dengan cara menginjeksikan pengobatan ke daerah yang terkena. Imunoterapi dapat digunakan ke seluruh tubuh dengan pemberian obat untuk mengaktifkan interleukin-2 yang dapat mengecilkan kanker.

Interleukin (IL-2) adalah bagian alami dari sistem kekebalan tubuh, sebuah protein yang disebut sitokin dapat mengaktifkan bagian dari sistem kekebalan tubuh. IL-2 tidak membunuh sel kanker secara langsung seperti kemoterapi. Sebaliknya, IL-2 mengaktifkan dan merangsang pertumbuhan sel-sel kekebalan tubuh, yaitu sel T-CD8+ dan juga sel pembunuh alami atau sel NK, yang keduanya mampu menghancurkan sel-sel kanker secara langsung (Mamat, dkk., 2013).

2.5 Kemoterapi

Kemoterapi adalah tindakan terapi dengan menggunakan zat-zat kimia yang bertujuan menghambat pertumbuhan sel tumor. Kemoterapi dalam penelitian ini dilakukan dengan menginjeksikan obat *doxorubicin* ($v_M(t)$). Pembedahan terkadang menjadi opsi perawatan efektif untuk kanker. Jika tumor telah

bermetastasis atau jika ahli onkologi ingin memastikan apakah semua sel kanker telah terangkat, maka opsi perawatan lain dapat digunakan. Pengobatan kemoterapi adalah menyebarkan bahan kimia ke dalam darah yang mengarah pada pembagian sel. Obat kemoterapi yang dikombinasikan dengan obat lainnya ditujukan untuk menguatkan respon sistem imun (Savage, 2010).

Pengobatan kemoterapi dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu siklus sel spesifik dan sel non-spesifik. Obat siklus sel spesifik hanya dapat membunuh sel dalam tahap siklus tertentu, sedangkan obat non-spesifik dapat membunuh sel dalam semua tahap pembagian sel. Perbedaan antara pengobatan kemoterapi spesifik dan non-spesifik sangat penting dalam mempertimbangkan cara populasi tumor merespon obat. Umumnya, pengobatan kemoterapi yaitu dengan membunuh sel yang terbagi dengan cepat (Mamat, dkk., 2013).

2.6 Biokemoterapi

Untuk menciptakan terapi kanker yang lebih efektif digunakan biokemoterapi yaitu kombinasi atau penggabungan terapi kanker secara imunoterapi dan kemoterapi. Imunoterapi bertujuan untuk mengaktifkan sel imun diantaranya adalah pengaktif sel T-CD8+ ($v_L(t)$), IL-2 ($v_I(t)$) dan kemoterapi ($v_M(t)$) bertujuan untuk membunuh sel kanker secara cepat. Terapi ini menggunakan beberapa macam obat yang digunakan untuk membunuh sel-sel kanker. Pada kasus ini, biokemoterapi yang dimaksud adalah terapi yang dilakukan dengan menggabungkan obat kemoterapi dengan satu agen biologis aktif, yaitu interleukin-2 (IL-2). Interleukin-2 dapat dikombinasikan dengan obat

lain selama pengobatan sehingga model interaksi imunoterapi dan kemoterapi menciptakan pengobatan yang lebih efektif (Mamat, dkk., 2013).

2.7 Sistem Persamaan Diferensial pada Pengobatan Kanker

Penelitian sebelumnya oleh Pilis, dkk (2009) dalam jurnal *Mathematical Model Creation for Cancer Chemo-Immunotherapy* telah merumuskan model matematika pada terapi kanker menggunakan tiga cara yaitu imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi:

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t)) - cN(t)T(t) - DT(t) - K_T(1 - e^{M(t)})T(t) \quad (2.8)$$

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} = & f(t) \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) + \frac{p_N N(t) I(t)}{g_N + I(t)} - pN(t)T(t) \\ & - K_N(1 - e^{M(t)})N(t) \end{aligned} \quad (2.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} = & \frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)} - qL(t)T(t) + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) + (r_1 N(t) + r_2 C(t)) \\ & - \frac{uL(t)^2 C(t) I(t)}{\kappa + I(t)} - K_L(1 - e^{M(t)})L(t) + \frac{piL(t)I(t)}{g_I + I(t)} + v_L(t) \end{aligned} \quad (2.10)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha - \beta C(t) - K_C(1 - e^{M(t)})C(t) \quad (2.11)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma M(t) + v_M(t) \quad (2.12)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_i I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)} + v_I(t) \quad (2.13)$$

dengan, $D = \delta \frac{\left(\frac{L(t)}{r(t)}\right)^l}{s + \left(\frac{L(t)}{r(t)}\right)^l}$

Pada model tersebut terdapat beberapa variabel yang dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. $T(t)$: banyaknya populasi sel tumor terhadap waktu
2. $N(t)$: banyaknya populasi sel NK terhadap waktu (sel/liter)

3. $L(t)$: banyaknya populasi sel T-CD8+ terhadap waktu (sel/liter)
4. $C(t)$: banyaknya populasi sirkulasi sel limfosit terhadap waktu (sel/liter)
5. $M(t)$: banyaknya konsentrasi obat kemoterapi terhadap waktu (mg/liter)
6. $I(t)$: banyaknya konsentrasi interleukin-2 (IL-2) terhadap waktu (IU/liter)
7. $v_L(t)$: banyaknya pengaktif sel T-CD8+ yang diinjeksikan ke dalam tubuh terhadap waktu (sel/per liter/hari)
8. $v_M(t)$: banyaknya obat kemoterapi yang diinjeksikan per liter dari volume tubuh terhadap waktu (mg/liter/hari)
9. $v_I(t)$: banyaknya interleukin-2 (IL-2) diinjeksikan per hari per liter dari volume tubuh terhadap waktu (IU/liter)

Dengan nilai awal dan variabel yang digunakan pada model yaitu:

$$T(0) = 10^7$$

$$N(0) = 2,5 \times 10^8$$

$$L(0) = 5,268 \times 10^5$$

$$C(0) = 2,25 \times 10^9$$

$$M(0) = 2,3868$$

$$I(0) = 1073$$

$$v_L = 1,77 \times 10^5$$

$$v_I = 27,859$$

$$v_M = 2,3868$$

Tabel 2.1 Nilai Parameter yang Digunakan pada Model (Pilis, dkk., 2009)

Parameter	Nilai	Deskripsi Parameter	Satuan
a	$4,31 \times 10^{-1}$	Laju pertumbuhan tumor	Per hari
b	$1,02 \times 10^{-9}$	$\frac{1}{b}$ Daya tampung tumor	Per sel
c	$2,9077 \times 10^{-13}$	Laju pembunuh pecahan sel tumor oleh sel pembunuh alami atau sel NK	Per hari per sel
δ	2,34	Koefisien kekuatan sistem imun	Per hari
K_T	9×10^{-1}	Laju kerusakan sel tumor oleh obat kemoterapi	Per hari
$\frac{e}{f}$	$1,11 \times 10^{-1}$	Laju pecahan dari sirkulasi limfosit yang menjadi sel NK	Per hari
f	$1,25 \times 10^{-2}$	laju kematian atau pergantian sel NK	Per hari
l	3	Koefisien skala kekuatan sistem imun	
p	$2,794 \times 10^{-13}$	Laju Sel NK yang di inaktivasi oleh sel tumor	Per hari Per sel
p_N	$6,68 \times 10^{-2}$	Laju proliferasi sel NK yang di induksi oleh IL-2	Per hari
g_N	$2,5036 \times 10^5$	Maksimum penginduksian sel NK oleh IL-2	IU/liter
K_N	$6,75 \times 10^{-2}$	Laju kerusakan sel NK oleh obat kemoterapi	Per hari
j	$1,245 \times 10^{-2}$	Laju perekrutan sel T-CD8+	Per hari
k	$2,019 \times 10^7$	Maksimum sel T-CD8+ yang di aktivasi oleh sel tumor	IU/liter
m	9×10^{-3}	Laju aktivasi dari sel T-CD8+	Per hari
θ	$2,5036 \times 10^{-3}$	Konsentrasi IL-2 untuk pengikatan sel T-CD8+	IU/liter
q	$3,422 \times 10^{-10}$	Laju sel T-CD8+ yang diinaktivasi oleh sel tumor	Per hari Per sel
p_I	2,971	Laju IL-2 yang menginduksi aktivasi sel T-CD8+	Per hari
g_I	$2,5036 \times 10^3$	Maksimum aktivasi sel T-CD8+ oleh IL-2	IU/liter
s	$3,8 \times 10^{-3}$	Laju untuk memaksimalkan sel T-CD8+	Dimensi
r_1	$2,9077 \times 10^{-11}$	Laju aktivasi sel T-CD8+ oleh sel tumor dan sel NK	Per hari Per sel
r_2	$5,8467 \times 10^{-13}$	Laju produksi sel T-CD8+ oleh sirkulasi limfosit	Per hari Per sel
u	$4,417 \times 10^{-14}$	Laju inaktivasi sel T-CD8+ oleh sirkulasi limfosit dan IL-2	Liter ² /Sel ² Per hari
κ	$2,5036 \times 10^3$	Laju untuk memaksimalkan regulasi sel T-CD8+ oleh IL-2	
K_L	$4,86 \times 10^{-2}$	Laju kerusakan sel T-CD8+ oleh obat kemoterapi	Per hari

$\frac{\alpha}{\beta}$	$2,25 \times 10^{-1}$	Laju pertumbuhan sirkulasi limfosit	Sel/liter
β	$6,3 \times 10^{-3}$	Kematian alami dan penurunan dari sirkulasi limfosit	Per hari
K_C	$3,4 \times 10^{-2}$	Laju kerusakan sel limfosit oleh obat kemoterapi	Per hari
γ	$5,199 \times 10^{-1}$	Laju dari kerusakan obat kemoterapi	Per hari
μ_i	11,7427	Laju dari eliminasi IL-2	Per hari
ω	$7,874 \times 10^{-2}$	Laju produksi IL-2 oleh sel T-CD8+	IU/sel per hari
ϕ	$2,38405 \times 10^7$	Laju produksi IL-2 oleh sel T-CD4+	IU/sel per hari
ζ	$2,5036 \times 10^3$	Laju produksi IL-2 oleh sel T-CD8+	IU/liter

Pada enam persamaan di atas, persamaan tersebut menurut Ross (1984) merupakan persamaan diferensial karena persamaan tersebut mengandung turunan dari satu peubah tak bebas dengan satu peubah bebas t . Selain itu menurut Boyce dan DiPrima (2000:263) sistem persamaan diferensial di atas dikatakan tak linier karena sistem tersebut terdiri dari lebih dari satu persamaan tak linier yang saling terkait yaitu $T(t), N(t), L(t), C(t), I(t)$ dan $M(t)$.

2.8 Sabar dan Tawakkal dalam Menghadapi Penyakit Menurut Al-Quran

Dalam usaha untuk mendapatkan pertolongan Allah Swt., maka manusia dituntut untuk bersabar dan bertawakkal. Sabar dapat diartikan sebagai tahan menghadapi cobaan, tidak lekas marah dan tidak mudah putus asa. Sabar merupakan salah satu sifat terpuji yang dimiliki oleh orang yang beriman, sebagaimana Allah Swt. berfirman dalam surat al-Baqarah/2:153, yaitu:

يٰۤاَيُّهَا الَّذِيْنَ ءَامَنُوْا اسْتَعِيْنُوْا بِالصَّبْرِ وَالصَّلٰوةِ ۚ اِنَّ اللّٰهَ مَعَ الصّٰبِرِيْنَ ﴿١٥٣﴾

“Hai orang-orang yang beriman, jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu, Sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar” (Q.S. al-Baqarah/2:153).

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah Swt. memerintahkan kaum mukminin untuk meminta pertolongan dalam segala urusan dunia dan akhirat, “*dengan bersabar dan shalat*”. Menurut Al-Jazairi (2006), Allah Swt. menyeru kepada para hamba-Nya yaitu orang-orang Islam yang berserah diri (kepada-Nya), untuk selalu mengingat dan bersyukur kepada Allah Swt., tidak melupakan dan kafir kepada-Nya serta bersabar, yaitu menahan diri dan membawanya untuk menuruti perintah Allah Swt. dengan menegakkan shalat. Allah Swt. bersama orang-orang yang sabar dengan memberikan kekuatan, maka jika kita bersabar, pasti akan memperoleh kekuatan dan pertolongan dari Allah Swt..

Kesabaran merupakan sifat yang sangat dibutuhkan bagi seorang hamba, bahkan menjadi suatu keharusan seorang hamba untuk memiliki sifat tersebut. Sehingga kesulitan yang dihadapi menjadi terasa mudah, semua hal yang berat menjadi ringan dan segala kesusahan yang dirasakan akan lenyap.

Tawakkal adalah menjadikan Allah Swt. sebagai wakil dalam segala persoalan, maksudnya adalah menyerahkan kepada-Nya persoalan yang dihadapi oleh yang mewakilkannya. Dalam hal menjadikan Allah Swt. sebagai wakil atau bertawakkal kepada-Nya, manusia dituntut terlebih dahulu untuk melakukan sesuatu yang berada dalam batas kemampuannya. Dengan kata lain, manusia dituntut untuk berusaha. Karena itu, tawakkal tidak boleh dilakukan sebelum adanya usaha dari manusia, dan dalam berusaha manusia harus meminta pertolongan kepada Allah Swt. Seorang muslim dituntut untuk berusaha sambil berdoa dan setelah itu ia dituntut untuk berserah diri kepada Allah Swt. sebagaimana Allah Swt. berfirman dalam potongan surat ar-Ra'd/13:11, yaitu:

...إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ ۗ... ﴿١١﴾

"... Sesungguhnya Allah tidak mengubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri..." (Q.S. ar-Ra'd/13:11).

Ayat di atas menjelaskan bahwa jika manusia ingin mengubah nasibnya maka manusia harus berusaha mengubah nasibnya sendiri tanpa terlepas dari berdoa kepada Allah Swt.. Menurut Al-Jazairi (2007) manusia dituntut melaksanakan kewajibannya kemudian menanti hasilnya sebagaimana kehendak dan ketetapan (qadha dan qadar) Allah Swt.. Dengan adanya qadha Allah Swt., maka manusia dituntut untuk berikhtiar agar mendapatkan takdir sesuai yang direncanakan dan diakhiri dengan bertawakkal kepada Allah Swt..

Setiap manusia pasti pernah mengalami sakit atau terkena musibah tak terkecuali manusia yang paling mulia dan sempurna di dunia ini yakni nabi Muhammad Saw., beliau juga pernah mengalami sakit. Allah Swt. memberikan penyakit atau musibah kepada manusia sesuai dengan kadar atau kekuatan manusia itu sendiri. Yang perlu diketahui oleh setiap manusia adalah tidaklah Allah Swt. menetapkan suatu takdir melainkan di balik takdir itu terdapat hikmah, baik diketahui ataupun tidak diketahui. Setiap ada penyakit maka di sana ada penawarnya. Sebagaimana yang disabdakan nabi Muhammad Saw. dalam hadits shahih Bukhari yang berbunyi:

مَا أَنْزَلَ اللَّهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

"Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya." (HR. Bukhari).

Selain setiap penyakit pasti ada penawarnya atau obatnya, di mana obat tersebut dapat diperoleh dari Allah Swt. dalam al-Quran surat asy-Syua'raa/26:80, yang berbunyi:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِي

“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku” (QS. asy-Syua'raa/26:80).

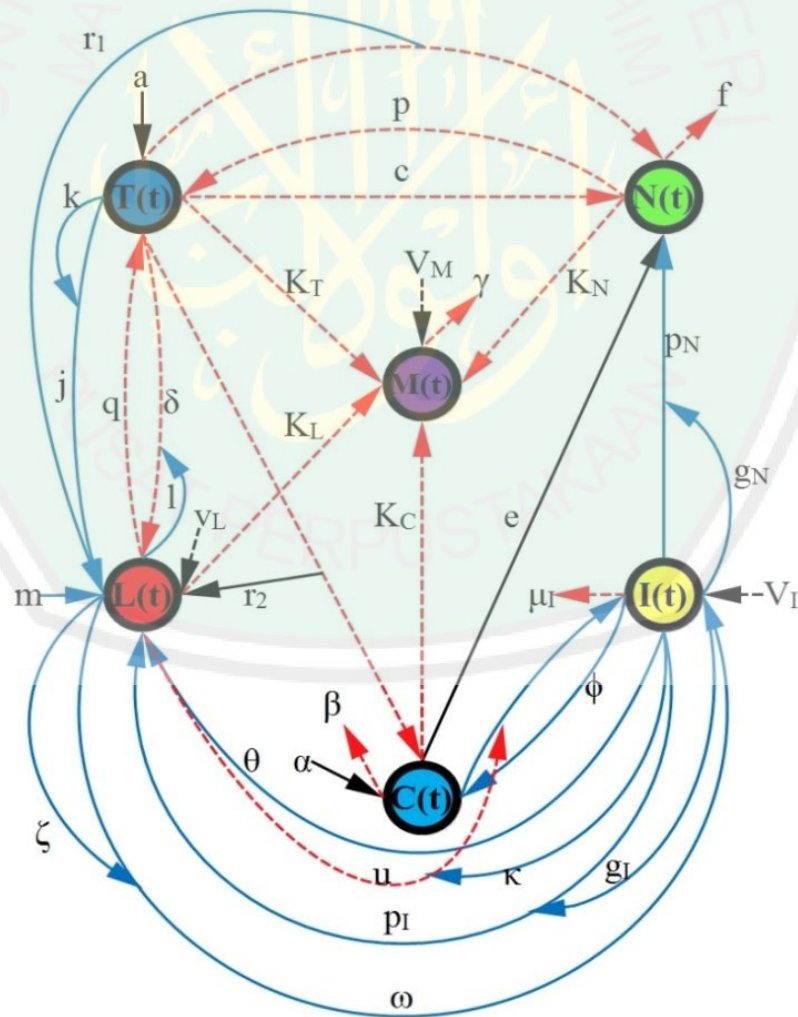
Menurut Al-Qarni (2007) bila manusia ditimpa penyakit, maka tiada yang mampu menyembuhkan kecuali Allah Swt. Yang Maha Esa. Allah Swt. lah yang kuasa memberi penyakit dan menurunkan obat. Dari ayat di atas dapat diambil kesimpulan bahwa obat dan dokter hanyalah cara kesembuhan, sedangkan kesembuhan hanya datang dari Allah Swt.. Karena Dia sendiri menyatakan demikian, “Dialah yang menciptakan segala sesuatu.” Semujarab apapun obat dan sespesialis dokter itu, jika Allah Swt. tidak menghendaki kesembuhan, kesembuhan itu juga tidak akan didapat. Oleh karena itu bersabar dan bertawakkal kepada Allah Swt. sangat diperlukan dalam menjalani setiap permasalahan dan ujian yang ada.

BAB III
PEMBAHASAN

3.1 Analisis Penurunan Model Matematika pada Terapi Kanker

3.1.1 Alur Pembentukan Model Matematika Terapi Kanker

Berikut ini merupakan gambar skema interaksi setiap populasi sel pada model matematika terkait terapi penyakit kanker dengan sel tumor ($T(t)$), sel pembunuh alami atau sel NK ($N(t)$), sel T-CD8+ ($L(t)$), sel limfosit ($C(t)$), interleukin-2 ($I(t)$) dan kemoterapi ($M(t)$):



Gambar 3.1 Skema Interaksi Setiap Populasi

Keterangan :

-▶ Laju penonaktifan dan kematian alami dari sel
- ▶ Laju pertumbuhan sel tumor dan sel limfosit
- ▶ Laju proliferasi sel atau perekrutan sel
-▶ Terapi obat pengaktif sel T-CD8+, IL-2 dan kemoterapi

Berdasarkan data yang diperoleh dari tikus yang kekurangan imun, pertumbuhan sel tumor diasumsikan tumbuh secara logistik dengan laju sebesar a , dan kapasitas daya tampung sebesar $\frac{1}{b}$. Sehingga bentuk pertumbuhan sel tumor atau suku pertama dari persamaan (2.8) diperoleh sebagai berikut:

$$aT(t)(1 - bT(t))$$

Bentuk pembunuhan pecahan sel ini menunjukkan interaksi negatif antara dua populasi sebesar c , yaitu interaksi antara sel pembunuh alami atau sel NK yang menginduksi kematian sel tumor. Kemudian sel T-CD8+ menonaktifkan sel tumor sebesar D , dengan D adalah fungsi yang bergantung dengan sel tumor dengan sel T-CD8+ dengan koefisien kekuatan sistem imun sebesar δ , koefisien skala kekuatan sistem imun sebesar l dan nilai kebutuhan untuk memaksimalkan

sel T-CD8+ sebesar s , yang ditunjukkan dengan $D = \delta \frac{\left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^l}{s + \left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^l}$ Sehingga bentuk

pembunuhan sel tumor atau suku kedua dan ketiga dari persamaan (2.8) diperoleh sebagai berikut:

$$-cN(t)T(t) - DT(t)$$

Untuk menjelaskan efek dari kemoterapi, pada model ditambahkan istilah pembunuhan melalui obat kemoterapi untuk tiap populasi sel. Obat kemoterapi hanya efektif saat tahap-tahap siklus pembagian sel tertentu, maka laju

pertumbuhan kemoterapi $M(t)$ digunakan untuk pembunuhan pecahan sel. Sehingga suku keempat atau bentuk pembunuhan sel tumor melalui kemoterapi ditunjukkan oleh:

$$K_T M(t)T(t)$$

Dari uraian tersebut didapatkan laju perubahan sel tumor terhadap waktu adalah sebagai berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t)) - cN(t)T(t) - DT(t) - K_T M(t)T(t) \quad (3.1)$$

Pertumbuhan sel NK atau sel pembunuh alami ditunjukkan dengan bentuk $eC(t)$ dengan laju kerusakan sel NK ditunjukkan dengan bentuk $-fN(t)$. Selanjutnya pertumbuhan IL-2 yang menginduksi perkembangbiakan (proliferasi) sel pembunuh alami atau sel NK dengan laju sebesar p_N dan maksimum laju perekrutan sel NK oleh IL-2 sebesar g_N . Sehingga bentuk pertumbuhan sel NK diperoleh sebagai berikut:

$$eC(t) - fN(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)}$$

Sel NK akan mengalami penurunan daya untuk membunuh tumor setelah berinteraksi dengan sel tumor dengan laju sebesar p . Sehingga suku keempat dari persamaan (2.9) diperoleh sebagai berikut:

$$pN(t)T(t)$$

Untuk menjelaskan efek dari kemoterapi, pada model ditambahkan istilah pembunuhan melalui obat kemoterapi untuk tiap populasi sel. Obat kemoterapi hanya efektif saat tahap-tahap siklus pembagian sel tertentu, maka laju pertumbuhan kemoterapi $M(t)$ digunakan untuk pembunuhan pecahan sel. Sehingga suku kelima dari persamaan (2.9) diperoleh sebagai berikut:

$$K_N M(t)N(t)$$

Dari uraian tersebut didapatkan laju sel NK atau sel pembunuh alami terhadap waktu adalah sebagai berikut:

$$\frac{dN(t)}{dt} = eC(t) - fN(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} - pN(t)T(t) - K_N M(t)N(t) \quad (3.2)$$

Pertumbuhan sel T-CD8+ dengan laju sebesar m , dan diikat oleh IL-2 dengan laju sebesar θ , yang ditunjukkan dengan bentuk $\frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)}$. Kemudian sel T-CD8+ akan mengalami penurunan daya untuk membunuh tumor setelah berinteraksi dengan sel tumor dengan laju sebesar q . Sehingga suku pertama dan suku kedua dari persamaan (2.10) diperoleh sebagai berikut:

$$\frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)} - qL(t)T(t)$$

Terdapat tiga faktor yang menyebabkan adanya sel T-CD8+. Pengaruh pertama adalah interaksi sel T-CD8+ yang melisis sel tumor dengan laju pengaktifan sel T-CD8+ oleh tumor sebesar j . Nilai kebutuhan untuk memaksimalkan pengaktifan sel T-CD8+ oleh tumor sebesar k ditunjukkan dengan bentuk $j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t)$. Kemudian pengaruh kedua disebabkan oleh bekas dari sel tumor yang mengalami lisis karena sel pembunuh alami atau sel NK yaitu $r_1 N(t)T(t)$. Pengaruh terakhir adalah adanya sel tumor untuk menghasilkan sel T-CD8+ yang lebih banyak (proliferasi) yaitu dengan sirkulasi limfosit dan tumor yaitu $r_2 C(t)T(t)$. Sehingga bentuk pertumbuhan sel T-CD8+ diperoleh sebagai berikut:

$$j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) + (r_1 N(t) + r_2 C(t))T(t)$$

Sel T-CD8+ akan mengalami penurunan daya untuk membunuh tumor setelah berinteraksi dengan sirkulasi limfosit dan bantuan IL-2 dengan laju sebesar u dan terjadi nilai kebutuhan untuk memaksimalkan regulasi sel T-CD8+

oleh IL-2 dengan laju sebesar κ . Sehingga suku keenam dari persamaan (2.10) diperoleh sebagai berikut:

$$\frac{uL(t)^2C(t)I(t)}{\kappa + I(t)}$$

Untuk menjelaskan efek dari kemoterapi, pada model ditambahkan istilah pembunuhan melalui obat kemoterapi untuk tiap populasi sel. Obat kemoterapi hanya efektif saat tahap-tahap siklus pembagian sel tertentu, maka laju pertumbuhan kemoterapi $M(t)$ digunakan untuk pembunuhan pecahan sel. Sehingga suku ketujuh dari persamaan (2.10) diperoleh sebagai berikut:

$$K_L M(t)L(t)$$

Dengan menyertakan sel T-CD8+ aktif yang ditambahkan dari obat imunoterapi yaitu IL-2. Dengan adanya IL-2 maka dapat merangsang pengaktifan sel T-CD8+ dengan laju sebesar p_I . Dan maksimum laju pengaktifan sel T-CD8+ oleh IL-2 sebesar g_I . Sehingga suku kedelapan dari persamaan (2.10) diperoleh sebagai berikut:

$$\frac{p_I L(t)I(t)}{g_I + I(t)}$$

Kemudian dengan menginjeksi obat untuk menambah mengaktifkan sel T-CD8+ kepada tubuh yang ditunjukkan pada $v_L(t)$, bentuk tersebut adalah fungsi waktu yang mendeskripsikan jumlah obat dan waktu injeksi yang diberikan kepada pasien. Sehingga suku kesembilan dari persamaan (2.10) diperoleh sebagai berikut:

$$v_L(t)$$

Dari uraian tersebut didapatkan laju sel T-CD8+ terhadap waktu adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} = & \frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)} - qL(t)T(t) + j \frac{T(t)}{k+T(t)} L(t) + (r_1 N(t) + r_2 C(t))T(t) \\ & - \frac{uL(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} - K_L M(t)L(t) + \frac{pI(t)I(t)}{g_I + I(t)} + v_L(t) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Bentuk $\alpha - \beta C(t)$ menunjukkan sirkulasi limfosit tumbuh dengan laju konstan α dengan kematian alami sebesar β . Untuk menjelaskan efek dari kemoterapi, pada model ditambahkan istilah pembunuhan melalui obat kemoterapi untuk tiap populasi sel. Obat kemoterapi hanya efektif saat tahap-tahap siklus pembagian sel tertentu, maka laju pertumbuhan kemoterapi $M(t)$ digunakan untuk pembunuhan pecahan sel. Sehingga bentuk pembunuhan sel limfosit melalui obat kemoterapi ditunjukkan oleh:

$$K_C M(t)C(t)$$

Dari uraian tersebut didapatkan laju sel limfosit terhadap waktu adalah sebagai berikut:

$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha - \beta C(t) - K_C M(t)C(t) \quad (3.4)$$

Diasumsikan bahwa obat kemoterapi akan rusak dalam tubuh pada laju sebesar γ . Kemudian dengan menginjeksi obat kemoterapi kepada tubuh yang ditunjukkan pada $v_M(t)$, di mana bentuk tersebut adalah fungsi waktu yang mendeskripsikan konsentrasi atau dosis obat dan waktu injeksi yang diberikan kepada pasien. Sehingga bentuk pertumbuhan obat kemoterapi diperoleh sebagai berikut:

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma M(t) + v_M(t) \quad (3.5)$$

Secara sama diasumsikan bahwa obat imunoterapi, interleukin-2 (IL-2), akan tereliminasi dalam tubuh pada laju sebesar μ_I . Dan produksi IL-2 bertambah karena sirkulasi limfosit sebesar ϕ dan bertambah karena adanya produksi IL-2 oleh sel T-CD8+ sebesar ω dan nilai kebutuhan maksimum produksi IL-2 oleh sel T-CD8+ sebesar ζ , ditunjukkan dengan bentuk $\frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)}$. Kemudian dengan menginjeksi obat untuk pengaktifan IL-2 kepada tubuh yang ditunjukkan pada bentuk $v_I(t)$, di mana bentuk tersebut adalah fungsi waktu yang mendeskripsikan konsentrasi atau dosis obat dan waktu injeksi yang diberikan kepada pasien. Sehingga bentuk pertumbuhan IL-2 diperoleh sebagai berikut:

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_I I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} + v_I(t) \quad (3.6)$$

3.1.2 Interpretasi Model Matematika

Berikut ini merupakan interpretasi pada persamaan model berupa sistem persamaan diferensial biasa yang terdiri dari sel tumor ($T(t)$), sel pembunuh alami atau sel NK ($N(t)$), sel T-CD8+ ($L(t)$), sel limfosit ($C(t)$), interleukin-2 ($I(t)$) dan kemoterapi ($M(t)$) sebagai berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = \alpha T(t)(1 - bT(t)) - cN(t)T(t) - DT(t) - K_T M(t)T(t)$$

Perubahan banyaknya populasi sel tumor terhadap waktu sebanding dengan laju pertumbuhan sel tumor sebesar α , daya tampung tumor sebesar $\frac{1}{b}$, berkurang karena interaksi antara sel tumor dan sel pembunuh alami atau sel NK sebesar c , dikurangi laju inaktivasi tumor oleh sel T-CD8+ sebesar D dan dikurangi laju pembunuhan pecahan sel tumor melalui kemoterapi sebesar K_T .

$$\frac{dN(t)}{dt} = f \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) + \frac{p_N N(t) I(t)}{g_N + I(t)} - p N(t) T(t) - K_N M(t) N(t)$$

Perubahan banyaknya populasi sel pembunuh alami atau sel NK terhadap waktu sebanding dengan laju pertumbuhan sel pembunuh alami atau sel NK yang dipengaruhi dengan pecahan sirkulasi limfosit yang telah menjadi sel NK dengan pergantian sebesar $\frac{e}{f}$, ditambah dengan laju proliferasi sel pembunuh alami oleh IL-2 sebesar p_N dengan laju maksimal proliferasi sel NK oleh IL-2 sebesar g_N , dikurangi dengan laju pembunuh pecahan sel oleh tumor sebesar p , dikurangi dengan laju pembunuh pecahan sel NK melalui kemoterapi sebesar K_N .

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} = & \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) - q L(t) T(t) - \frac{u L(t)^2 C(t) I(t)}{\kappa + I(t)} \\ & + (r_1 N(t) + r_2 C(t)) T(t) - K_L M(t) L(t) + \frac{p_l L(t) I(t)}{g_l + I(t)} + v_L(t) \end{aligned}$$

Perubahan banyaknya populasi sel T-CD8+ terhadap waktu sebanding dengan laju pertumbuhan pergantian sel T-CD8+ yang diikat oleh IL-2 sebesar θ , ditambah dengan pengaktifan sel T-CD8+ oleh dirinya sendiri yang terlisasi oleh sel tumor sebesar j dengan laju pengaktifan maksimal sebesar k , dikurangi dengan laju penonaktifan sel T-CD8+ karena sel tumor sebesar q , dikurangi laju penurunan kelebihan sel T-CD8+ karena adanya IL-2 sebesar u dengan regulasi sel T-CD8+ oleh IL-2 sebesar κ , ditambah bekas dari sel tumor yang mengalami lisis karena sel pembunuh alami sebesar r_1 dan sel limfosit sebesar r_2 , dikurangi dengan laju pembunuhan sel T-CD8+ oleh kemoterapi sebesar K_L , ditambah karena adanya aktivasi sel dengan pengikatan IL-2 sebesar p_l dengan maksimum pengaktifan sel T-CD8+ oleh IL-2 sebesar g_l , ditambah aktivasi sel T-CD8+ oleh obat imunoterapi sebesar $v_L(t)$.

$$\frac{dC(t)}{dt} = \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t) \right) - K_C M(t) C(t)$$

Perubahan banyaknya populasi sel limfosit terhadap waktu sebanding dengan sumber konstan dari sirkulasi limfosit sebesar α , dikurangi kematian alami dari sirkulasi limfosit sebesar $C(t)$, dikurangi laju pembunuhan sel limfosit melalui kemoterapi sebesar K_C .

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma M(t) + v_M(t)$$

Perubahan banyaknya konsentrasi obat kemoterapi terhadap waktu dipengaruhi oleh rusaknya obat kemoterapi sebesar γ dalam tubuh pada laju yang konstan ditambah injeksi obat kemoterapi terhadap waktu t sebesar $v_M(t)$.

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_I I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)} + v_I(t)$$

Perubahan banyaknya konsentrasi interleukin-2 (IL-2) terhadap waktu dipengaruhi oleh rusaknya obat IL-2 sebesar μ_I ditambah laju pertumbuhan IL-2 karena sel limfosit sebesar ϕ ditambah laju pertumbuhan IL-2 yang dipengaruhi oleh sel T-CD8+ yang teraktivasi sebesar ω dengan laju maksimal sebesar ζ , ditambah aktivasi IL-2 oleh obat imunoterapi sebesar $v_I(t)$.

3.2 Analisis Fungsi Dosis Obat pada Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi

Untuk menciptakan terapi kanker yang efektif digunakan terapi secara biokemoterapi yaitu kombinasi atau penggabungan terapi kanker secara imunoterapi dan kemoterapi. Imunoterapi bertujuan untuk mengaktifkan sel imun, kemoterapi bertujuan untuk membunuh sel kanker secara cepat. Pada subbab ini masing-masing konsentrasi obat yang diinjeksikan masih dianggap konstan

dengan tujuan untuk melihat perilaku dari setiap populasi. Berikut akan disimulasikan model terapi kanker menggunakan biokemoterapi yang berbentuk sistem persamaan diferensial:

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t)) - cN(t)T(t) - DT(t) - K_T M(t)T(t) \quad (3.7)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = f(t) \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) - pN(t)T(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} - K_N M(t)N(t) \quad (3.8)$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = \frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) - qL(t)T(t) - \frac{uL(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} + (r_1 N(t) + r_2 C(t)) - K_L M(t)L(t) + \frac{piL(t)I(t)}{g_I + I(t)} + v_L \quad (3.9)$$

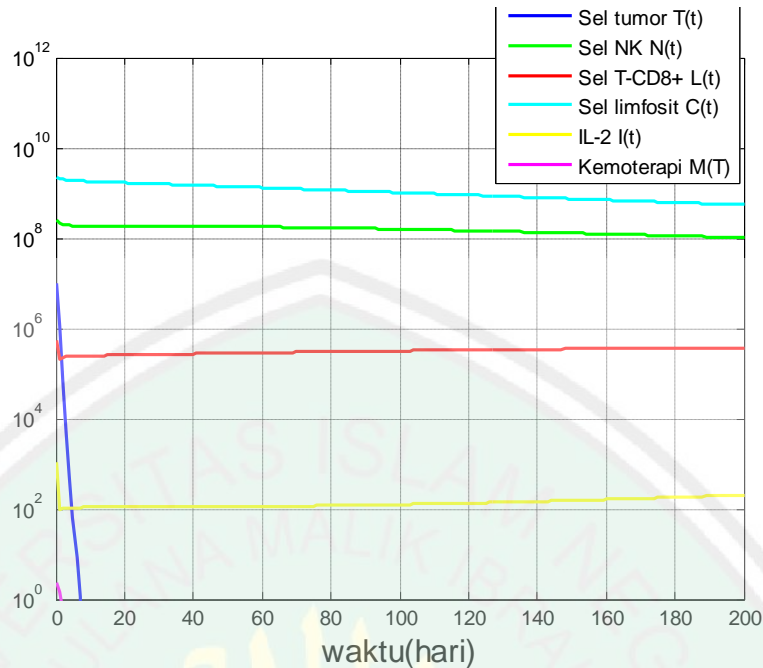
$$\frac{dC(t)}{dt} = \alpha - \beta C(t) - K_C M(t)C(t) \quad (3.10)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_i I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} + v_I \quad (3.11)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma M(t) + v_M \quad (3.12)$$

$$\text{dengan, } D = \delta \frac{\left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^l}{s + \left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^l}$$

Model (3.7) hingga (3.12) disimulasikan dengan menggunakan bantuan program Matlab seperti yang terlampir pada Lampiran 2 dengan menggunakan parameter yang terdapat pada Tabel 2.1 dengan nilai awal $T(0) = 10^7$, $N(0) = 2,5 \times 10^8$, $L(0) = 5,268 \times 10^5$, $C(0) = 2,25 \times 10^9$, $I(0) = 1073$, $v_L = 1,77 \times 10^5$, $v_I = 27,859$, $v_M = 2,3868$.



Gambar 3.2 Simulasi Model Kanker Secara Biokemoterapi

Gambar 3.2 menunjukkan simulasi model kanker secara biokemoterapi selama 200 hari. Dengan nilai awal $T(0) = 10^7$ sel, grafik populasi sel kanker turun drastis, kemudian setelah 7 hari sel kanker konstan menjadi 0 sel. Selanjutnya dengan nilai awal $N(0) = 2,5 \times 10^5$, $C(0) = 2,25 \times 10^8$ grafik populasi sel pembunuh alami dan sel limfosit mengalami sedikit penurunan namun masih terlihat stabil. Begitu juga sel T-CD8+ dan IL-2, dengan nilai awal $L(0) = 5,268 \times 10^5$, $I(0) = 1073$ grafik sel T dan IL-2 tidak mengalami perubahan yang signifikan.

Selanjutnya akan dijelaskan bagaimana cara memperoleh fungsi konsentrasi obat bergantung waktu yang diinjeksikan ke dalam tubuh. Konsentrasi obat diantaranya adalah obat pengaktif sel T-CD8+ $v_L(t)$, pengaktif IL-2 $v_L(t)$ dan obat kemoterapi $v_M(t)$. Untuk mencari nilai fungsi tersebut dilakukan aproksimasi grafik pada setiap populasi yang ada pada Gambar 3.2. Fungsi

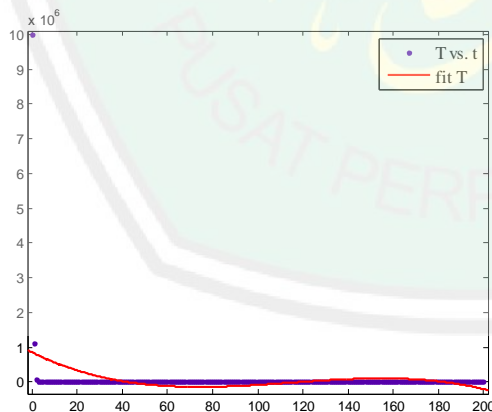
konsentrasi obat pengaktif sel T-CD8+, IL-2 dan kemoterapi yang dituliskan secara berturut-turut diperoleh dari persamaan (3.9), (3.11) dan (3.12):

$$v_L(t) = \frac{dL(t)}{dt} - \frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)} - j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) + qL(t)T(t) - (r_1 N(t) + r_2 C(t))T(t) + \frac{uL(T)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} - \frac{p_I L(t)I(t)}{g_I + I} + K_L M(t)L(t) \quad (3.13)$$

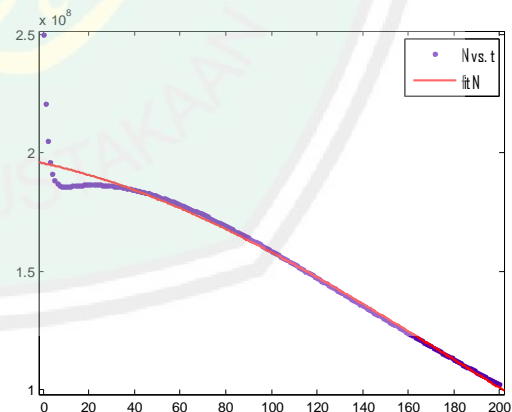
$$v_I(t) = \frac{dI(t)}{dt} + \mu_I I(t) - \phi C(t) - \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} \quad (3.14)$$

$$v_M(t) = \frac{dM(t)}{dt} + \gamma M(t) \quad (3.15)$$

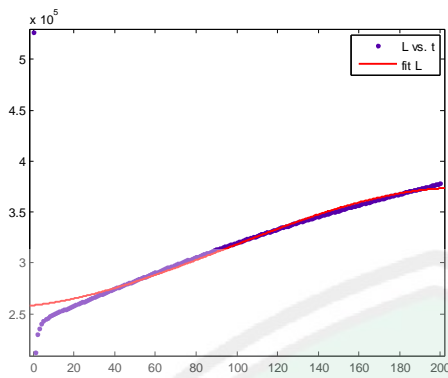
Untuk mencari nilai fungsi persamaan (3.13) hingga (3.15) digunakan bantuan *curve fitting toolbox* pada Matlab dengan metode polinomial orde tiga agar mendapatkan nilai fungsi yang paling mendekati dengan grafik solusi pada model terapi kanker menggunakan biokemoterapi yang terlampir pada Lampiran 3. Berikut ini hasil aproksimasi atau pendekatan solusi ODE45 pada model terapi kanker (3.7) hingga (3.12) menggunakan *curve fitting toolbox* metode polinomial orde 3:



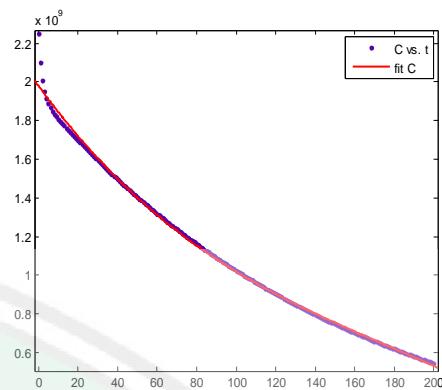
Gambar 3.3 Aproksimasi Grafik Solusi Sel Tumor $T(t)$



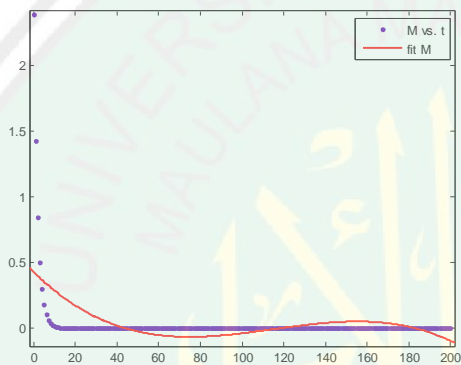
Gambar 3.4 Aproksimasi Grafik Solusi Sel NK $N(t)$



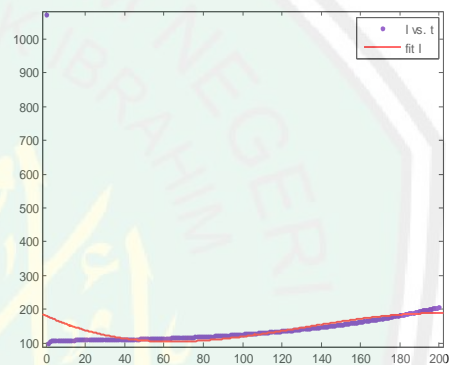
Gambar 3.5 Aproksimasi Grafik Solusi Sel T-CD8+ $L(t)$



Gambar 3.6 Aproksimasi Grafik Solusi Sel Limfosit $C(t)$



Gambar 3.7 Aproksimasi Grafik Solusi Kemoterapi $M(t)$



Gambar 3.8 Aproksimasi Grafik Solusi Interleukin-2 (IL-2) $I(t)$

Grafik warna merah dalam Gambar 3.3 hingga Gambar 3.8 menyatakan aproksimasi kurva berdasarkan titik-titik dari grafik solusi pada model terapi kanker menggunakan biokemoterapi pada persamaan (3.7) hingga (3.12). Sehingga hasil aproksimasi kurva $T(t), N(t), L(t), C(t), I(t)$ dan $M(t)$ menggunakan *curve fitting* metode polinomial orde 3 dapat ditulis:

$$T(t) = -0,9238t^3 + 317,7t^2 - 3,187 \times 10^4t + 8,533 \times 10^5 \quad (3.16)$$

$$N(t) = 3,472t^3 - 2028t^2 - 2,076 \times 10^5 + 1,956 \times 10^8 \quad (3.17)$$

$$L(t) = -0,01995t^3 + 5,743t^2 + 224,1t + 2,583 \times 10^5 \quad (3.18)$$

$$C(t) = -102,8t^3 + 5,447 \times 10^4t - 1,402 \times 10^7t + 1,979 \times 10^9 \quad (3.19)$$

$$M(t) = -4,489 \times 10^7t^3 + 0,0001552t^2 - 0,01571t + 0,4281 \quad (3.20)$$

$$I(t) = -7,048 \times 10^{-5}t^3 + 0,0277t^2 - 2,686t + 180,7 \quad (3.21)$$

Turunan dari persamaan (3.18), (3.20) dan (3.21) adalah:

$$\frac{dL(t)}{dt} = -0,05985t^2 + 11,486t + 224,1 \quad (3.22)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = -0,13467 \times 10^{-5}t^2 + 0,0003104t - 2,686 \quad (3.23)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -0,00021144t^2 + 0,0554t - 0,01571 \quad (3.24)$$

Fungsi dosis obat pengaktif sel T-CD8+ ($v_L(t)$), pengaktif IL-2 ($v_I(t)$) dan obat kemoterapi ($v_M(t)$) dapat ditentukan nilai fungsinya dengan mensubstitusikan persamaan (3.16) hingga (3.24) ke persamaan (3.13), (3.14) dan (3.15) dengan bantuan program Matlab yang terlampir pada Lampiran 4. Sehingga hasil substitusi fungsi dosis obat tersebut yaitu:

$$\begin{aligned} v_L(t) = & -0,05985 \times t^2 + 11,486t + 224,1 - 0,225324 \times 10^{-4} \\ & \left(\frac{-0,1995t^3 + 5,743t^2 + 224,1t + 0,2583 \times 10^6}{180,7025036 \times 10^{-4} - 0,7048 - 4t^3 + 0,0277t^2 - 2,686t} \right) \\ & - 0,01245 \times (-0,9238t^3 + 317,7t^2 - 0,3187 \times 10^5t + 0,8533 \times 10^6) \\ & \left(\frac{-0,01995t^3 + 5,743t^2 + 224,1t + 0,2583 \times 10^6}{21043300 - 0,9238t^3 + 317,7t^2 - 0,3187 \times 10^5t} \right) \\ & + 0,3422 \times 10^{-9} \times (-0,01995t^3 + 5,743t^2 + 224,1t + 0,2583 \times 10^6) \\ & (-0,9238t^3 + 317,7t^2 - 0,3187 \times 10^5t + 0,8533 \times 10^6) \\ & - 0,29077 \times 10^{10} (3,472t^3 - 2028t^2 - 0,2076 \times 10^6t + 0,1956 \times 10^9) \\ & (-0,9238t^3 + 317,7t^2 - 0,3187 \times 10^5t + 0,8533 \times 10^6) 10^{-12} \\ & - 0,58467 \times (-102,8t^3 + 0,5447 \times 10^5t^2 - 0,1402 \times 10^8t + \\ & 0,1979 \times 10^{10})(-0,9238t^3 + 317,7t^2 - 0,3187 \times 10^5t + 0,8533 \times 10^6) \quad (3.25) \\ & + 0,4417 \times 10^{-13} (-0,01995t^3 + 5,743t^2 + 224,1t + 0,2583 \times 10^6)^2 \\ & (-102,8t^3 + 0,5447 \times 10^5t^2 - 0,1402 \times 10^8t + 0,1979 \times 10^{10}) \\ & \left(\frac{-0,7048 \times 10^{-4}t^3 + 0,0277t^2 - 2,686t + 180,7}{2684,3 - 0,7048 \times 10^{-4}t^3 + 0,0277t^2 - 2,686t} \right) \\ & - 2,971(-0,01995t^3 + 5,743t^2 + 224,1t + 0,2583 \times 10^6) \end{aligned}$$

$$\left(\frac{-0,7048 \times 10^{-4} t^3 + 0,0277 t^2 - 2,686 t + 180,7}{2684,3 - 0,7048 \times 10^{-4} t^3 + 0,0277 t^2 - 2,686 t} \right)$$

$$+ 0,0486(-0,4489 \times 10^{-6} t^3 + 0,1552 \times 10^{-3} t^2 - 0,01571 t + 0,4281)$$

$$(-0,01995 t^3 + 5,743 t^2 + 224,1 t + 0,2583 \times 10^6)$$

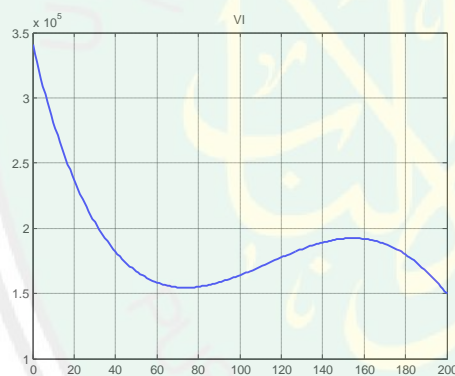
$$v_I(t) = 0,3120754296 \times t^2 - 28,14305410 t + 1647,416395 - 0,803117462 \times 10^{-3} t^3 - 0,07874 \quad (3.26)$$

$$\left(\frac{-1,995 t^3 + 5,743 t^2 + 224,1 t + 0,2583 \times 10^6}{2684,3 t^3 + 0,0277 t^2 - 2,686 t} \right)$$

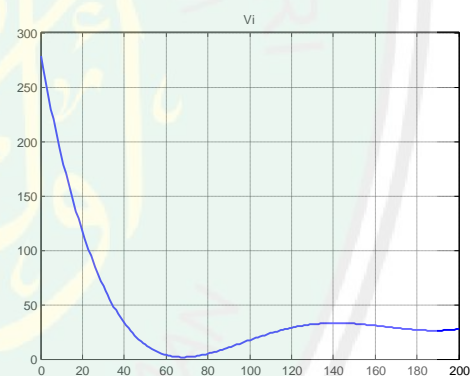
$$\left(\frac{-0,7048 \times 10^{-4} t^3 + 0,0277 t^2 + 2,686 t + 180,7}{2684,3 t^3 + 0,0277 t^2 - 2,686 t} \right)$$

$$v_M(t) = 0,1 + 0,7934178 \times 10^{-4} t^2 - 0,7857229 \times 10^2 t + 0,2068591985919 - 0,23338311 \times 10^{-6} t^3 \quad (3.27)$$

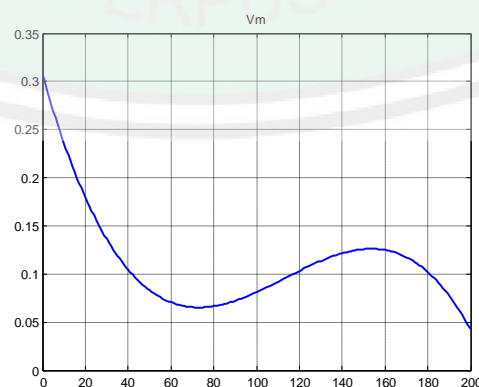
Sehingga $v_L(t)$, $v_I(t)$ dan $v_M(t)$ dapat digambarkan, berikut ini:



Gambar 3.9 Fungsi Konsentrasi atau Dosis Obat Pengaktif Sel T-CD8+ ($v_I(t)$)



Gambar 3.10 Fungsi Konsentrasi atau Dosis Obat Pengaktif IL-2 ($v_I(t)$)



Gambar 3.11 Fungsi Konsentrasi atau Dosis Obat Kemoterapi ($v_M(t)$)

Pada Gambar 3.9 hingga Gambar 3.11 diambil nilai atau dosis positif yang terlampir pada Lampiran 5, sehingga nilai-nilai pada fungsi tersebut diterapkan ke dalam model terapi kanker secara biokemoterapi pada sistem persamaan (3.7) hingga (3.12). Untuk dosis obat pengaktif sel T-CD8+ $v_L(t)$, pengaktif interleukin-2 $v_I(t)$ dan obat kemoterapi $v_M(t)$ yang diinjeksikan ke dalam tubuh setiap harinya diambil dari interval 1-200 hari karena dalam interval tersebut semua dosis bernilai positif.

3.3 Simulasi Numerik Model Matematika pada Terapi Kanker dan Interpretasi Grafik

3.3.1 Simulasi Numerik Model Matematika pada Terapi Kanker dan Interpretasi Grafik Secara Imunoterapi

Untuk mengetahui laju pertumbuhan kanker dan pengaruh dari terapi imun, pada subbab ini akan disimulasikan model kanker secara imunoterapi dengan fungsi dosis obat pengaktif T-CD8+ ($v_L(t)$) yang terdapat pada persamaan (3.25) dan fungsi dosis obat pengaktif IL-2 ($v_I(t)$) yang terdapat pada persamaan (3.26). Dengan menggunakan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 2.1, berikut ini model kanker yang berbentuk sistem persamaan diferensial:

$$\frac{dT(t)}{dt} = \alpha T(t)(1 - bT(t)) - cN(t)T(t) - DT(t)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = f(t) \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) - pN(t)T(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)}$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = \frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) - qL(t)T(t) - \frac{uL(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)}$$

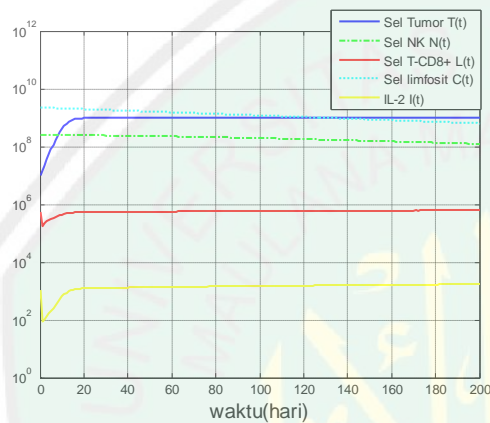
$$+ (r_1 N(t) + r_2 C(t))T(t) + \frac{piL(t)I(t)}{g_I + I(t)} + v_L(t)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t) \right)$$

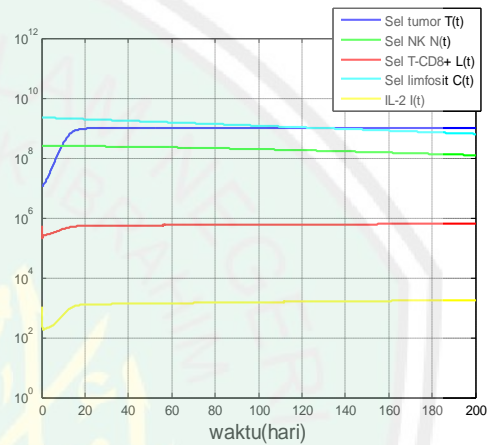
$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_i I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} + v_I(t)$$

$$\text{dengan, } D = \delta \frac{\left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^l}{s + \left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^l}$$

Dengan bantuan program Matlab yang terdapat pada Lampiran 6, berikut simulasinya:



Gambar 3.12 Simulasi Model Terapi Kanker Secara Imunoterapi Menggunakan Dosis Pilis, dkk (2009) dengan $T(0) = 10^7$ Sel



Gambar 3.13 Simulasi Model Terapi Kanker Secara Imunoterapi Menggunakan Dosis Baru dengan $T(0) = 10^7$ Sel

Gambar 3.12 menggambarkan simulasi model terapi kanker secara imunoterapi dengan dosis yang diinjeksikan secara konstan berdasarkan jurnal Pilis, dkk (2009) yaitu $v_L = 1,77 \times 10^5$ dan $v_I = 27,859$. Gambar 3.13 menggambarkan simulasi model terapi kanker secara imunoterapi dengan dosis yang diinjeksikan berubah-ubah setiap harinya seperti yang terlampir pada Lampiran 5. Pada hari ke-1 v_L diinjeksikan sebesar 3,406417150430228 sel/liter kemudian v_I diinjeksikan sebesar 1,5168225254291 IU/liter. Pada hari ke-2 v_L diinjeksikan sebesar 3,339159007413291 sel/liter kemudian v_I diinjeksikan sebesar 2,680509076263736 IU/liter dan seterusnya hingga pada hari ke-200 v_L diinjeksikan sebesar 2,782793613599449 sel/liter sementara v_I diinjeksikan sebesar 0,27363517807845.

Dengan nilai awal sel kanker atau sel tumor $T(0) = 10^7$ sel pada Gambar 3.12 dan Gambar 3.13 menunjukkan bahwa sel tumor masih terus berkembang hingga mencapai 10^9 sel. Penggunaan dosis obat pengaktif sel T-CD8+ ($v_L(t)$) dan IL-2 ($v_I(t)$) menggunakan dosis konstan maupun bergantung waktu tidak terdapat perubahan yang signifikan pada masing-masing populasinya. Sehingga dapat diartikan bahwa pengobatan secara imunoterapi saja tidak cukup untuk membunuh sel kanker dalam kurun waktu 200 hari.

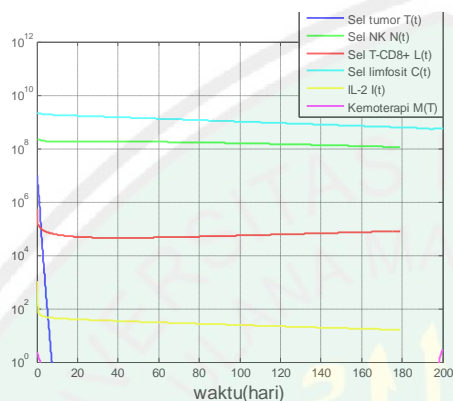
3.3.2 Simulasi Numerik Model Matematika pada Terapi Kanker dan Interpretasi Grafik Secara Kemoterapi

Untuk mengetahui laju pertumbuhan kanker dan pengaruh dari terapi imun, pada subbab ini akan disimulasikan model kanker secara kemoterapi dengan dosis obat kemoterapi ($v_M(t)$) yang terdapat pada persamaan (3.27). Dengan menggunakan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 2.1, berikut ini model kanker yang berbentuk sistem persamaan diferensial:

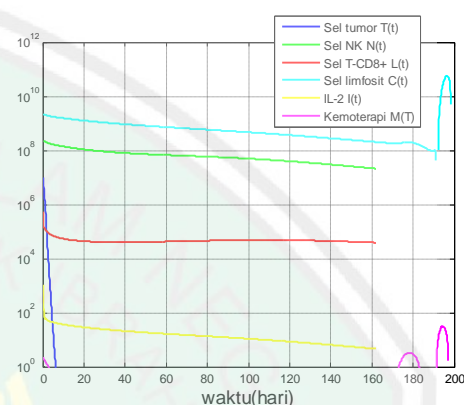
$$\begin{aligned}\frac{dT(t)}{dt} &= aT(t)(1 - bT(t)) - cN(t)T(t) - DT(t) - K_T M(t)T(t) \\ \frac{dN(t)}{dt} &= f(t) \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) - pN(t)T(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} - K_N M(t)N(t) \\ \frac{dL(t)}{dt} &= \frac{\theta mL(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) - qL(t)T(t) - \frac{uL(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} \\ &\quad + (r_1 N(t) + r_2 C(t)) - K_L M(t)L(t) + \frac{piL(t)I(t)}{g_I + I(t)} \\ \frac{dC(t)}{dt} &= \alpha - \beta C(t) - K_C M(t)C(t) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -\mu_i I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} \\ \frac{dM(t)}{dt} &= -\gamma M(t) + v_M(t)\end{aligned}$$

$$\text{dengan, } D = \delta \frac{\left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^l}{s + \left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^l}$$

Dengan bantuan program Matlab yang terdapat pada Lampiran 7, berikut simulasinya:



Gambar 3.14 Simulasi Model Terapi Kanker Secara Kemoterapi Menggunakan Dosis Pilis, dkk (2009) dengan $T(0) = 10^7$ Sel



Gambar 3.15 Simulasi Model Terapi Kanker Secara Kemoterapi Menggunakan Dosis Baru dengan $T(0) = 10^7$ Sel

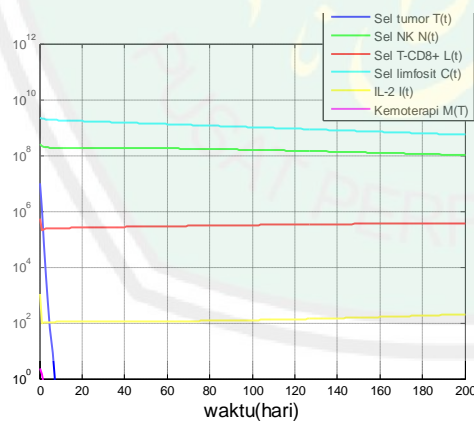
Gambar 3.14 menggambarkan simulasi model terapi kanker secara kemoterapi dengan dosis yang diinjeksikan secara konstan berdasarkan jurnal Pilis, dkk (2009) yaitu $v_M = 2,3868$. Gambar 3.15 menggambarkan simulasi model terapi kanker secara kemoterapi dengan dosis yang diinjeksikan berubah-ubah setiap harinya seperti yang terlampir pada Lampiran 5. Pada hari ke-1 v_M diinjeksikan sebesar 0,30685919 mg/liter, kemudian pada hari ke-2 v_M diinjeksikan sebesar 0,29908106939689 mg/liter dan seterusnya hingga pada hari ke-200 v_M diinjeksikan sebesar 0,04608574549711 mg/liter.

Dengan nilai awal sel kanker atau sel tumor $T(0) = 10^7$ sel pada Gambar 3.14 dan Gambar 3.15 menunjukkan bahwa sel tumor berangsur turun sebesar 0 sel dalam waktu 8 hari. Namun penggunaan dosis obat kemoterapi ($v_M(t)$) secara konstan maupun bergantung waktu pada terapi ini menyebabkan kondisi imun

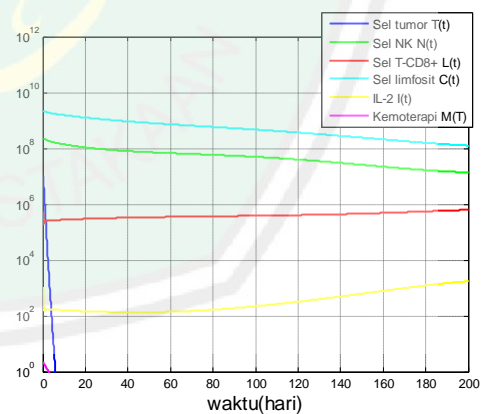
tidak stabil. Hal ini terlihat dengan sel NK, sel T-CD8+, sel limfosit dan IL-2 pada Gambar 3.14 dan Gambar 3.15. Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa pengobatan secara kemoterapi saja belum efektif dalam penyembuhan penyakit kanker.

3.3.3 Simulasi Numerik Model Matematika pada Terapi Kanker dan Interpretasi Grafik Secara Biokemoterapi

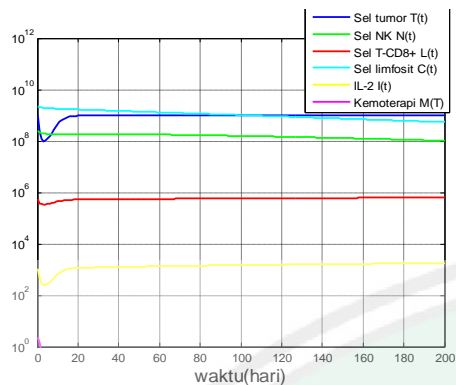
Berikut ini akan ditampilkan simulasi numerik dari model terapi kanker menggunakan biokemoterapi pada sistem persamaan (3.7) hingga (3.12). Di mana fungsi dosis obat pengaktif T-CD8+ ($v_L(t)$) yang terdapat pada persamaan (3.25), fungsi dosis pengaktif IL-2 ($v_I(t)$) yang terdapat pada persamaan (3.26) dan fungsi dosis obat kemoterapi ($v_M(t)$) yang terdapat pada persamaan (3.27). Dengan menggunakan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 2.1 diperoleh sebagai berikut:



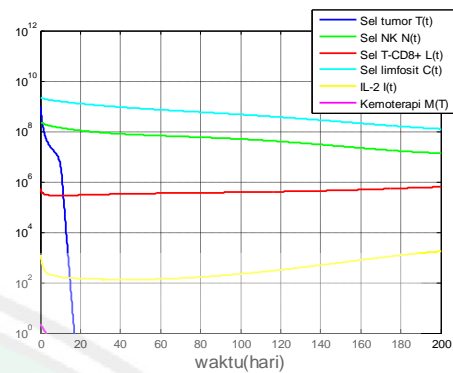
Gambar 3.16 Simulasi Model Terapi Kanker Secara Biokemoterapi Menggunakan Dosis Pilis, dkk (2009) dengan $T(0) = 10^7$ Sel



Gambar 3.17 Simulasi Model Terapi Kanker Secara Biokemoterapi Menggunakan Dosis Baru dengan $T(0) = 10^7$ Sel



Gambar 3.18 Simulasi Model Terapi Kanker Secara Biokemoterapi Menggunakan Dosis Pilis, dkk (2009) dengan $T(0) = 10^9$ Sel



Gambar 3.19 Simulasi Model Terapi Kanker Secara Biokemoterapi Menggunakan Dosis Baru dengan $T(0) = 10^9$ Sel

Gambar 3.16 dan Gambar 3.18 menggambarkan simulasi model terapi kanker secara biokemoterapi dengan dosis yang diinjeksikan secara konstan berdasarkan jurnal Pilis, dkk (2009) yaitu $v_L = 1,77 \times 10^5$, $v_I = 27,859$, $v_M = 2,3868$. Gambar 3.17 dan Gambar 3.19 menggambarkan simulasi model terapi kanker secara biokemoterapi dengan dosis yang diinjeksikan berubah-ubah setiap harinya seperti yang terlampir pada Lampiran 5. Pada hari ke-1 v_L diinjeksikan sebesar 3,406417150430228 sel/liter, v_I diinjeksikan sebesar 1,5168225254291 IU/liter dan v_M diinjeksikan sebesar 0,30685919 mg/liter. Pada hari ke-2 v_L diinjeksikan sebesar 3,339159007413291 sel/liter, v_I diinjeksikan sebesar 2,680509076263736 IU/liter, v_M diinjeksikan sebesar 0,29908106939689 mg/liter dan seterusnya hingga pada hari ke-200 v_L diinjeksikan sebesar 2,782793613599449 sel/liter, v_I diinjeksikan sebesar 0,27363517807845 IU/liter kemudian v_M diinjeksikan sebesar 0,04608574549711 mg/liter.

Dengan nilai awal sel tumor $T(0) = 10^7$ sel pada Gambar 3.16 menunjukkan bahwa sel tumor bergerak turun drastis sebesar 0 sel dalam waktu 8 hari. Sementara pada Gambar 3.17 dengan nilai awal sel tumor $T(0) = 10^7$ sel menunjukkan bahwa sel tumor bergerak turun drastis sebesar 0 sel dalam waktu 7

hari. Artinya, obat pengaktif sel T-CD8+, IL-2 dan kemoterapi menggunakan dosis konstan maupun bergantung waktu sama-sama dapat membunuh sel tumor secara cepat. Sel NK dan sel limfosit pada Gambar 3.17 berangsur menurun tetapi tidak terlalu signifikan jika dibandingkan dengan Gambar 3.16. Sejak hari ke-60 konsentrasi IL-2 pada Gambar 3.17 meningkatkan produksinya untuk mengaktifasi sel T-CD8+ hingga mencapai nilai 10^4 IU/liter. Sehingga dapat dikatakan bahwa sistem imun pada Gambar 3.16 lebih terlihat stabil dibandingkan dengan kondisi sistem imun pada Gambar 3.17.

Dengan nilai awal sel tumor $T(0) = 10^9$ sel pada Gambar 3.18 menunjukkan bahwa sistem imun lambat dalam membunuh sel tumor, sementara pada Gambar 3.19 sel tumor bergerak turun drastis sebesar 0 sel dalam kurun waktu kurang dari 20 hari. Sel NK dan sel limfosit pada Gambar 3.19 berangsur menurun tetapi tidak terlalu signifikan jika dibandingkan dengan Gambar 3.18. Sejak hari ke 10 konsentrasi IL-2 pada Gambar 3.19 bergerak turun hingga mencapai 100 IU/liter. Namun pada hari ke 100 IL-2 meningkatkan produksinya untuk mengaktifasi sel T-CD8+ hingga mencapai nilai 10^4 IU/liter. Artinya, obat pengaktif sel T-CD8+, IL-2 dan kemoterapi menggunakan dosis bergantung waktu lebih efektif dalam membunuh sel tumor dibandingkan dengan menggunakan dosis konstan.

Dari Gambar 3.16 hingga Gambar 3.19 dapat diinterpretasi bahwa dalam membunuh sel tumor, konsentrasi IL-2 yang diinjeksikan pada tubuh berfungsi untuk merangsang sel T-CD8+ agar teraktivasi dengan cepat. Sementara itu sel pembunuh alami atau sel NK tidak perlu aktivasi tambahan karena sudah teraktivasi secara alamiah.

3.4 Penyembuhan Penyakit dalam Pandangan Islam

Dalam beberapa hadits disebutkan bahwa anugerah terbaik yang diberikan Allah Swt. kepada hamba-Nya adalah nikmat kesehatan, selain nikmat keyakinan. Tetapi nikmat kesehatan tersebut tidak dibuat permanen oleh Allah Swt.. Sebab, jika manusia sehat sepanjang masa, nikmat itu tidak akan pernah ada. Maka Allah Swt. pun menciptakan penyakit, dan Allah Swt. juga menciptakan penawarnya. Tidak ada satu penyakit yang tidak ada penawarnya, kecuali penyakit tua. Di dalam hadits shahih menguatkan tentang keseimbangan jumlah antara penyakit dan obatnya. Sebagaimana firman Allah Swt. di dalam al-Quran surat an-Nahl/16:69 yang berbunyi:

ثُمَّ كُلِي مِنْ كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلَالًا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُخْتَلِفٌ
أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ ﴿٦٩﴾

“Kemudian makanlah dari tiap-tiap (macam) buah-buahan dan tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan (bagimu). dari perut lebah itu ke luar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Tuhan) bagi orang-orang yang memikirkan” (QS. an-Nahl 16:69).

Menurut Al-Jazairi (2007) bahwa manusia dituntut untuk menempuh jalan yang diperuntukkan Allah Swt.. Berdasarkan ayat di atas penulis berpendapat bahwa obat telah berada di dalam madu. Seakan-akan madu adalah wadah dan obat itu berada di dalam madu tersebut. Wadah biasanya selalu luas dengan apa yang ditampung oleh wadah tersebut. Dengan demikian tidak semua obat itu berada di dalam madu tersebut. Sehingga tidak semua penyakit tidak dapat diobati dengan madu, karena tidak semua obat ada di dalamnya. Seperti halnya dalam

penelitian ini tidak selamanya orang yang memiliki penyakit kanker akan diberikan sebuah dosis obat yang sama.

Begitu pentingnya soal penyembuhan penyakit dalam Islam, sehingga nabi Muhammad Saw. pun menganjurkan kepada umatnya agar senantiasa merawat tubuh untuk menjaga kesehatan. Jika sakit, maka berobatlah sekuatmu, yang artinya menurut kadar kemampuan masing-masing.



BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan yang telah dilakukan bahwa hasil penurunan atau modifikasi model matematika pada terapi kanker menggunakan imunoterapi, kemoterapi dan biokemoterapi tidak begitu menunjukkan perubahan yang signifikan antara sel kanker dan sel imun yang memerangi.

Analisis fungsi konsentrasi atau dosis obat pengaktif sel T-CD8+ $v_L(t)$, pengaktif IL-2 $v_I(t)$ dan obat kemoterapi $v_M(t)$ bergantung waktu yang diinjeksikan ke dalam tubuh dilakukan dengan beberapa tahapan, di antaranya adalah melakukan pendekatan solusi ODE-45 model matematika pada terapi kanker secara biokemoterapi dengan menggunakan *curve fitting toolbox* metode polinomial orde 3, menurunkan persamaan $L(t), I(t)$ dan $M(t)$, mensubstitusi persamaan (3.16) hingga (3.24) ke dalam fungsi $v_L(t)$, $v_I(t)$ dan $v_M(t)$, kemudian mensubstitusi fungsi tersebut ke dalam model matematika pada terapi kanker secara biokemoterapi.

Berdasarkan hasil simulasi numerik yang dihasilkan menunjukkan bahwa terapi kanker dengan dosis obat pengaktif sel T-CD8+ ($v_L(t)$), IL-2 ($v_I(t)$) dan kemoterapi ($v_M(t)$) yang bergantung waktu lebih efektif dibandingkan dengan dosis konstan. Kemudian model matematika terapi kanker menggunakan biokemoterapi lebih efektif dalam membunuh sel kanker dan meningkatkan sistem imun dibandingkan dengan imunoterapi atau kemoterapi saja. Sehingga dapat disimpulkan terapi kanker menggunakan imunoterapi, kemoterapi atau biokemoterapi boleh dilakukan asalkan dosis yang diinjeksikan tepat.

4.2 Saran

Model terapi kanker menggunakan biokemoterapi pada penelitian ini hanya difokuskan selama $t = 200$ hari. Pada penelitian selanjutnya, penelitian ini dapat dikembangkan dengan metode numerik lainnya untuk menentukan fungsi konsentrasi atau dosis obat yang diinjeksikan ke dalam tubuh dan membandingkannya dengan hasil pembahasan pada penelitian ini.



DAFTAR PUSTAKA

- Al-Jazairi, A.B.J. 2006. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar Jilid 1*. Jakarta Timur: Darus Sunnah Press.
- Al-Jazairi, A.B.J. 2007. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar Jilid 4*. Jakarta Timur: Darus Sunnah Press.
- Al-Jazairi, A.B.J. 2008. *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar Jilid 5*. Jakarta Timur: Darus Sunnah Press.
- Al-Qarni, A. 2007. *Tafsir Muyassar*. Jakarta: Qisthi Press.
- Boyce, W.E. dan DiPrima, R.C. 2000. *ODE Architect Companion*. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Chapra, S. 2010. *Numerical Methods for Engineers*. New York: Higher Education.
- Diananda, R. 2009. *Panduan Lengkap Mengenal Kanker*. Yogyakarta: Mirza Media Pustaka.
- Finizio dan Ladas. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Mamat, M., Subiyanto, dan Kartono, A. 2013. Mathematical Model of Cancer Treatments Using Immunotherapy, Chemoterapy and Biochemotherapy. *Applied Mathematical Sciences*, 7 (5): 247-261.
- Munir, R.2010. *Metode Numerik*. Bandung: INFORMATIKA.
- Pamuntjak, R.J. dan Santosa, W. 1990. *Persamaan Diferensial Biasa*. Bandung: ITB.
- Pilis, L., Fister, K., dan Gu, W. 2009. Mathematical Model Creation for Cancer Chemo-Immunotherapy. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 10 (3): 165-184.
- Ross, S.L. 1984. *Differential Equation*. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Savage, H. 2010. *A Nonlinear ODE Model of Tumor Growth and Effect of Immunotherapy and Chemotherapy Treatment in Colorectal Cancer*. Thesis. Claremont: Harvey Mudd College.
- Strauss, W.A. 2007. *Partial Differential Equations an Introduction*. Providence: Brown University.

Triadmodjo, B. 2002. *Metode Numerik*. Yogyakarta: Beta Offset.

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



LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar Istilah

- Sitokin : Molekul pembawa yang digunakan oleh sel untuk berkomunikasi.
- Interleukin-2 : Sitokin yang dihasilkan oleh sel limfosit.
- Limfosit : Leukosit yang berinti satu, tidak bersegmen, berperan sebagai imunitas, menghasilkan sel T dan sel B.
- Sel T : Bagian dari sistem imun yang bertanggung jawab untuk menemukan serangan ketika serangan tersebut telah memasuki sel.
- Sel NK : Tipe dari limfosit yang sistem imunnya dapat menyesuaikan diri dan dapat diaktifkan oleh sitokin.
- Metastasis : Ketika tumor telah bermetastasi, berarti sel tumor tersebut telah menyebar ke lokasi baru di dalam tubuh.

Lampiran 2. Program Simulasi Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Biokemoterapi

```

function dxdt=coba(t,x)
% clc, clear all

T=x(1);
N=x(2);
L=x(3);
C=x(4);
I=x(5);
M=x(6);
% %parameter jurnal pilis
a=(4.31)*10^(-1); b=(1.02)*10^(-9); c=(2.9077)*10^(-13);
d=2.34;ef=0.111;f=(1.25)*10^(-2);p=(2.794)*10^(-
13);pn=(6.68)*10^(-2);gn=(2.5036)*10^5;
m =9*10^(-3);teta=(2.5036)*10^(-3);q=(3.42)*10^(-
10);r1=(2.9077)*10^(-11);r2=(5.8467)*10^(-
13);pi=2.971;gi=(2.5036)*10^3;u=(4.417)*10^(-14);
kappa=(2.5036)*10^3;j=(1.245)*10^(-
1);k=(2.019)*10^7;miu=11.7427;omega=(7.874)*10^(-
2);phi=(2.38405)*10^(-7);
eta=(2.5036)*10^3;s=(3.8)*10^(-
3);l=2.09;kt=0.9;kn=0.0675;kl=0.0486;kc=0.034;gamma=0.5199;
vl=(17.7)*10^4;vm=2.3868;vi=27.859;
alphabeta=(2.25)*10^(-1);beta=(6.3)*10^(-3);

D=d*((L/T)^1)/((s+(L/T)^1));

dxdt(1,1)=a*T*(1-b*T)-c*N*T-D*T-kt*M*T;
dxdt(2,1)=f*((ef)*C-N)-p*N*T+((pn*N*I)/(gn+I))-kn*M*N;
dxdt(3,1)=((teta*m*L)/(teta+I))+j*(T/(k+T))*L-q*L*T+(r1*N+r2*C)*T-
((u*(L^2)*C*I)/(kappa+I))+((pi*L*I)/(gi+I))-kl*M*L+vl;
dxdt(4,1)=beta*(alphabeta-C)-kc*M*C;
dxdt(5,1)=-miu*I+phi*C+((omega*L*I)/(eta+I))+vi;
dxdt(6,1)=-gamma*M+vm;

end
clc,clear,clf
format long
initialt=10^7;
initialn=(2.5)*10^8;
initiall=(5.268)*10^5;
initialc=(2.25)*10^9;
initiali=1073;
initialm=2.3868;

[t,Y]=ode45(@coba,[0:1:200],[initialt;initialn;initiall;initialc;i
nitiali;initialm]);

figure(1)

semilogy(t,Y(:,1),'b','LineWidth',2);
title('Grafik T terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('T(t) (sel/liter)','FontSize',15);

```

```

axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(2)
semilogy(t,Y(:,2),'b-','LineWidth',2);
title('Grafik N terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('N(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(3)
semilogy(t,Y(:,3),'b','LineWidth',2);
title('Grafik L terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('L(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(4)
semilogy(t,Y(:,4),'b-','LineWidth',2);
title('Grafik C terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('C(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(5)
semilogy(t,Y(:,5),'b','LineWidth',2);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('I(t) (IU/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure (6)
semilogy(t,Y(:,6),'b','LineWidth',2);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('M(t) (mg/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(7)
semilogy(t,Y(:,1),'b',t,Y(:,2),'g',t,Y(:,3),'r',t,Y(:,4),'c',t,Y(:,5),
'y',t,Y(:,6),'m','LineWidth',2);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
% ylabel('', 'FontSize',15);
legend('Sel tumor T(t)', 'Sel NK N(t)', 'Sel T-CD8+ L(t)', 'Sel
limfosit C(t)', 'IL-2 I(t)', 'Kemoterapi M(T)')
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

```

Lampiran 3. Hasil Aproksimasi Grafik Solusi Model Terapi Kanker menggunakan *Curve fitting Toolbox* Metode Polinomial orde 3

Grafik fungsi $T(t)$

Linear model Poly3:

$$f(x) = p1*x^3 + p2*x^2 + p3*x + p4$$

Coefficients (with 95% confidence bounds):

$$\begin{aligned} p1 &= -0.9238 \quad (-1.542, -0.3053) \\ p2 &= 317.7 \quad (129.4, 505.9) \\ p3 &= -3.187e+004 \quad (-4.805e+004, -1.569e+004) \\ p4 &= 8.533e+005 \quad (4.806e+005, 1.226e+006) \end{aligned}$$

Goodness of fit:

$$\begin{aligned} \text{SSE} &: 9.173e+013 \\ \text{R-square} &: 0.08818 \\ \text{Adjusted R-square} &: 0.0743 \\ \text{RMSE} &: 6.824e+005 \end{aligned}$$

Grafik fungsi $N(t)$

Linear model Poly3:

$$f(x) = p1*x^3 + p2*x^2 + p3*x + p4$$

Coefficients (with 95% confidence bounds):

$$\begin{aligned} p1 &= 3.472 \quad (-0.8924, 7.836) \\ p2 &= -2028 \quad (-3356, -699.5) \\ p3 &= -2.076e+005 \quad (-3.218e+005, -9.351e+004) \\ p4 &= 1.956e+008 \quad (1.93e+008, 1.983e+008) \end{aligned}$$

Goodness of fit:

$$\begin{aligned} \text{SSE} &: 4.566e+015 \\ \text{R-square} &: 0.9727 \\ \text{Adjusted R-square} &: 0.9723 \\ \text{RMSE} &: 4.814e+006 \end{aligned}$$

Grafik fungsi $L(t)$

Linear model Poly3:

$$f(x) = p1*x^3 + p2*x^2 + p3*x + p4$$

Coefficients (with 95% confidence bounds):

$$\begin{aligned} p1 &= -0.01995 \quad (-0.0381, -0.001796) \\ p2 &= 5.743 \quad (0.2193, 11.27) \\ p3 &= 224.1 \quad (-250.7, 698.8) \\ p4 &= 2.583e+005 \quad (2.473e+005, 2.692e+005) \end{aligned}$$

Goodness of fit:

$$\begin{aligned} \text{SSE} &: 7.898e+010 \\ \text{R-square} &: 0.7864 \\ \text{Adjusted R-square} &: 0.7832 \\ \text{RMSE} &: 2.002e+004 \end{aligned}$$

Grafik fungsi $C(t)$

Linear model Poly3:

$$f(x) = p_1 \cdot x^3 + p_2 \cdot x^2 + p_3 \cdot x + p_4$$

Coefficients (with 95% confidence bounds):

$$p_1 = -102.8 \quad (-125.1, -80.51)$$

$$p_2 = 5.447e+004 \quad (4.768e+004, 6.126e+004)$$

$$p_3 = -1.402e+007 \quad (-1.46e+007, -1.344e+007)$$

$$p_4 = 1.979e+009 \quad (1.966e+009, 1.993e+009)$$

Goodness of fit:

SSE: 1.193e+017

R-square: 0.9964

Adjusted R-square: 0.9963

RMSE: 2.46e+007

Grafik fungsi $I(t)$

Linear model Poly3:

$$f(x) = p_1 \cdot x^3 + p_2 \cdot x^2 + p_3 \cdot x + p_4$$

Coefficients (with 95% confidence bounds):

$$p_1 = -7.048e-005 \quad (-0.0001305, -1.05e-005)$$

$$p_2 = 0.0277 \quad (0.009453, 0.04596)$$

$$p_3 = -2.686 \quad (-4.255, -1.117)$$

$$p_4 = 180.7 \quad (144.6, 216.9)$$

Goodness of fit:

SSE: 8.624e+005

R-square: 0.1634

Adjusted R-square: 0.1507

RMSE: 66.16

Grafik fungsi $M(t)$

Linear model Poly3:

$$f(x) = p_1 \cdot x^3 + p_2 \cdot x^2 + p_3 \cdot x + p_4$$

Coefficients (with 95% confidence bounds):

$$p_1 = -4.489e-007 \quad (-6.127e-007, -2.852e-007)$$

$$p_2 = 0.0001552 \quad (0.0001054, 0.000205)$$

$$p_3 = -0.01571 \quad (-0.01999, -0.01143)$$

$$p_4 = 0.4281 \quad (0.3294, 0.5267)$$

Goodness of fit:

SSE: 6.429

R-square: 0.2566

Adjusted R-square: 0.2453

RMSE: 0.1806

Lampiran 4. Program Mencari Fungsi Konsentrasi Obat bergantung Waktu ($v_L(t)$, $v_I(t)$ dan $v_M(t)$)

```

clc,clear all
format long
clf
syms t
%% Hasil fitting T

p1 = -0.9238;
p2 = 317.7 ;
p3 = -3.187e+004 ;
p4 = 8.533e+005 ;

x=0:1:200;
tt=zeros(length(x),1);
for i=1:length(x)
    tt(i,1) = p1*x(i)^3 + p2*x(i)^2 + p3*x(i) + p4;
end
T=tt';
figure (1)
plot(x,T)
Tt= p1*t^3 + p2*t^2 + p3*t + p4;
%% -----

%% Hasil fitting N

p11 = 3.472;
p12 = -2028;
p13 = -2.076e+005;
p14 = 1.956e+008;

x=0:1:200;
n=zeros(length(x),1);
for i=1:length(x)
    n(i,1) = p11*x(i)^3 + p12*x(i)^2 + p13*x(i) + p14;
end
N=n';
figure (2)
plot(x,N)
Nt= p11*t^3 + p12*t^2 + p13*t + p14;
%% -----

%% Hasil fitting L

p21 = -0.01995;
p22 = 5.743;
p23 = 224.1;
p24 = 2.583e+005;

x=0:1:200;
l=zeros(length(x),1);
for i=1:length(x)
    l(i,1)= p21*x(i)^3 + p22*x(i)^2 + p23*x(i) + p24;

```



```

end
L=l';
figure (3)
plot(x,L)

Lt=p21*t^3 + p22*t^2 + p23*t + p24;
dLperdt=diff(Lt,t)

% % Hasil fitting C

p31 = -102.8;
p32 = 5.447e+004;
p33 = -1.402e+007;
p34 = 1.979e+009;
x=0:1:200;
c=zeros(length(x),1);
for i=1:length(x)
c(i,1)= p31*x(i)^3 + p32*x(i)^2 + p33*x(i) + p34;
end
C=c';
figure (4)
plot(x,C)
Ct= p31*t^3 + p32*t^2 + p33*t + p34;

% -----
% Hasil fitting I

p41 = -7.048e-005;
p42 = 0.0277;
p43 = -2.686;
p44 = 180.7;
x=0:1:200;
ii=zeros(length(x),1);
for i=1:length(x)
ii(i,1)= p41*x(i)^3 + p42*x(i)^2 + p43*x(i) + p44;
end
I=ii';
figure (5)
plot(x,I)

It= p41*t^3 + p42*t^2 + p43*t + p44;
dIperdt=diff(It,t)

% -----
% Hasil fitting M

p51 = -4.489e-007;
p52 = 0.0001552;
p53 = -0.01571;
p54 = 0.4281;
x=0:1:200;
m=zeros(length(x),1);
for i=1:length(x)
m(i,1)=p51*x(i)^3 + p52*x(i)^2 + p53*x(i) + p54;
end
M=m';
figure (6)

```

```

plot(x,M)

Mt= p51*t^3 + p52*t^2 + p53*t + p54;
dMperdt=diff(Mt,t)

% parameter
teta=2.5036.*10.^(-
3);m=0.009;j=0.01245;k=2.019.*10.^7;q=3.422.*10.^(-
10);r1=2.9077.*10.^(-11);r2=5.8467.*10.^(-13);u=4.417.*10.^(-14);
kappa=2.5036.*10.^3;p_i=2.971;gi=2.5036.*10.^3;kl=0.0486;mu_i=11.7
427;phii=2.38405.*10.^(-7);omega=7.874.*10.^(-
2);zeta=2.5036.*10.^3;gama=0.5199;

% for i=1:length(t)
v_I=dIperdt+mu_i.*It-phii.*Ct-(omega.*Lt.*It)./(zeta+It)
v_M=dMperdt+gama.*Mt
v_L=dLperdt-((teta.*m.*Lt)./(teta+It))-
((j.*Tt.*Lt)./(k+Tt))+ (q.*Lt.*Tt)-(r1.*Nt.*Tt)-
(r2.*Ct.*Tt)+(u.*(Lt.^2).*Ct.*It)./(kappa+It))-
(p_i.*Lt.*It)./(gi+It))+ (kl.*Mt.*Lt)

r=0:200;
v_i= .3120754296.*r.^2-28.14305410.*r+1647.416395-.8031174620e-
3.*r.^3-.7874000000e-1.*(-.1995e-
1.*r.^3+5.743.*r.^2+224.1.*r+.2583e6).*(-.7048e-4.*r.^3+.277e-
1.*r.^2-2.686.*r+180.7)./(2684.3000-.7048e-4.*r.^3+.277e-1.*r.^2-
2.686.*r);
s=120:180;
v_m = 0.1+.7934178e-4.*s.^2-.7857229e-2.*s+.20685919-.23338311e-
6.*s.^3;
t=0:200;
v_l= -.5985e-1.*t.^2+11.486.*t+224.1-.2253240000e-4.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6)./(180.7025036-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t)-.1245e-1.*(-
.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-.3187e5.*t+.8533e6).*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6)./(21043300.00-
.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-.3187e5.*t)+.3422000000e-9.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)-.2907700000e-10.*(3.472.*t.^3-2028.*t.^2-
.2076e6.*t+.1956e9).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)-.5846700000e-12.*(-102.8.*t.^3+.5447e5.*t.^2-
.1402e8.*t+.1979e10).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)+.4417000000e-13.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).^2.*(-
102.8.*t.^3+.5447e5.*t.^2-.1402e8.*t+.1979e10).*(-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t+180.7)./(2684.3000-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t)-2.971.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).*(-.7048e-4.*t.^3+.277e-
1.*t.^2-2.686.*t+180.7)./(2684.3000-.7048e-4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-
2.686.*t)+.486e-1.*(-.4489e-6.*t.^3+.1552e-3.*t.^2-.1571e-
1.*t+.4281).*(-.1995e-1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6);
figure(7)
plot(s,v_m)
title('Vm')
grid on

figure(8)
plot(t,v_l)

```

```
title('V1')  
grid on
```

```
figure(9)  
plot(r,v_i)  
title('Vi')  
grid on
```



Lampiran 5. Dosis Obat bergantung Waktu ($v_L(t)$, $v_I(t)$ dan $v_M(t)$)

Hari-ke	$v_L(10^5)$ (sel/ liter/hari)	$v_I(10^2)$ (IU/liter/hari)	v_M (mg/liter/hari)
1	3.406417150430228	2.782793613599449	0.306859190000000
2	3.339159007413291	2.680509076263736	0.299081069396890
3	3.273765478050527	2.580632855813578	0.291460232055120
4	3.210191261134658	2.483145750524525	0.283995277676030
5	3.148392364942287	2.388027913611186	0.276684805960960
6	3.088326066213572	2.295258871576727	0.269527416611250
7	3.029950870298353	2.204817542647190	0.262521709328240
8	2.973226472437367	2.116682255280000	0.255666283813270
9	2.918113720148019	2.030830766735919	0.248959739767680
10	2.864574576684912	1.947240281703914	0.242400676892810
11	2.812572085546112	1.865887470968396	0.235987694890000
12	2.762070335996922	1.786748490108271	0.229719393460590
13	2.713034429583576	1.709798998217523	0.223594372305920
14	2.665430447610033	1.635014176636960	0.217611231127330
15	2.619225419551773	1.562368747686869	0.211768569626160
16	2.574387292381094	1.491836993390577	0.206064987503750
17	2.530884900779140	1.423392774178810	0.200499084461440
18	2.488687938210524	1.357009547565008	0.195069460200570
19	2.447766928837027	1.292660386781843	0.189774714422480
20	2.408093200247480	1.230317999369279	0.184613446828510
21	2.369638856981533	1.169954745704729	0.179584257120000
22	2.332376754825629	1.111542657465877	0.174685744998290
23	2.296280475860021	1.055053456017076	0.169916510164720
24	2.261324304236285	1.000458570710196	0.165275152320630
25	2.227483202665287	0.947729157091035	0.160760271167360
26	2.194732789596111	0.896836115002675	0.156370466406250
27	2.163049317066959	0.847750106577132	0.152104337738640
28	2.132409649209563	0.800441574107009	0.147960484865870
29	2.102791241389094	0.754880757788917	0.143937507489280
30	2.074172119962098	0.711037713330712	0.140034005310210
31	2.046530862635364	0.668882329414722	0.136248578030000
32	2.019846579409178	0.628384345009381	0.132579825349990
33	1.994098894088798	0.589513366521737	0.129026346971520
34	1.969267926348420	0.552238884783839	0.125586742595930
35	1.945334274332343	0.516530291865734	0.122259611924560
36	1.922278997778450	0.482356897708482	0.119043554658750
37	1.900083601649476	0.449687946570493	0.115937170499840
38	1.878730020257991	0.418492633280750	0.112939059149170
39	1.858200601871337	0.388740119292875	0.110047820308080
40	1.838478093783151	0.360399548533957	0.107262053677910
41	1.819545627838490	0.333440063042460	0.104580358960000
42	1.801386706399845	0.307830818389679	0.102001335855690
43	1.783985188741776	0.283540998879361	0.099523584066320
44	1.767325277862116	0.260539832520490	0.097145703293230
45	1.751391507698118	0.238796605768322	0.094866293237760
46	1.736168730736156	0.218280678028950	0.092683953601250
47	1.721642106003924	0.198961495923033	0.090597284085040
48	1.707797087434383	0.180808607304468	0.088604884390470
49	1.694619412591006	0.163791675029884	0.086705354218880
50	1.682095091744088	0.147880490475301	0.084897293271610
51	1.670210397288273	0.133044986796290	0.083179301250000
52	1.658951853491607	0.119255251928279	0.081549977855390
53	1.648306226566785	0.106481541323875	0.080007922789120
54	1.638260515055444	0.094694290424245	0.078551735752530

55	1.628801940516663	0.083864126861756	0.077180016446960
56	1.619917938511022	0.073961882391494	0.075891364573750
57	1.611596149871877	0.064958604549151	0.074684379834240
58	1.603824412255667	0.056825568033311	0.073557661929770
59	1.596590751963385	0.049534285810073	0.072509810561680
60	1.589883376025482	0.043056519938419	0.071539425431310
61	1.583690664542764	0.037364292114667	0.070645106240000
62	1.578001163276038	0.032429893934720	0.069825452689090
63	1.572803576477437	0.028225896872960	0.069079064479920
64	1.568086759956623	0.024725161976793	0.068404541313830
65	1.563839714375239	0.021900849276026	0.067800482892160
66	1.560051578763172	0.019726426906518	0.067265488916250
67	1.556711624250404	0.018175679947615	0.066798159087440
68	1.553809248008430	0.017222718973079	0.066397093107070
69	1.551333967395363	0.016841988315499	0.066060890676480
70	1.549275414299121	0.017008274044076	0.065788151497010
71	1.547623329673166	0.017696711656168	0.065577475270000
72	1.546367558259535	0.018882793482841	0.065427461696790
73	1.545498043494041	0.020542375808988	0.065336710478720
74	1.545004822588699	0.022651685708679	0.065303821317130
75	1.544878021786605	0.025187327596542	0.065327393913360
76	1.545107851784685	0.028126289496096	0.065406027968750
77	1.545684603319858	0.031445949026189	0.065538323184640
78	1.546598642914374	0.035124079106611	0.065722879262370
79	1.547840408776205	0.039138853384345	0.065958295903280
80	1.549400406850543	0.043468851381841	0.066243172808710
81	1.551269207018644	0.048093063368873	0.066576109680000
82	1.553437439440349	0.052990894959690	0.066955706218490
83	1.555895791036840	0.058142171437228	0.067380562125520
84	1.558635002110299	0.063527141806222	0.067849277102430
85	1.561645863097258	0.069126482577370	0.068360450850560
86	1.564919211452689	0.074921301284327	0.068912683071250
87	1.568445928661852	0.080893139736080	0.069504573465840
88	1.572216937377242	0.087023977006635	0.070134721735670
89	1.576223198678002	0.093296232164478	0.070801727582080
90	1.580455709449332	0.099692766744315	0.071504190706410
91	1.584905499879588	0.106196886963369	0.072240710810000
92	1.589563631072877	0.112792345684966	0.073009887594190
93	1.594421192775095	0.119463344131934	0.073810320760320
94	1.599469301211468	0.126194533352559	0.074640610009730
95	1.604699097033816	0.132971015441676	0.075499355043760
96	1.610101743375864	0.139778344519950	0.076385155563750
97	1.615668424015051	0.146602527473851	0.077296611271040
98	1.621390341639408	0.153430024459481	0.078232321866970
99	1.627258716218215	0.160247749172991	0.079190887052880
100	1.633264783475247	0.167043068890557	0.080170906530110
101	1.639399793463506	0.173803804281035	0.081170980000000
102	1.645655009240539	0.180518228994067	0.082189707163890
103	1.652021705643432	0.187175069026910	0.083225687723120
104	1.658491168162787	0.193763501872838	0.084277521379030
105	1.665054691915020	0.200273155454338	0.085343807832960
106	1.671703580712452	0.206694106844129	0.086423146786250
107	1.678429146230766	0.213016880777011	0.087514137940240
108	1.685222707273507	0.219232447955810	0.088615380996270
109	1.692075589133347	0.225332223154433	0.089725475655680
110	1.698979123050021	0.231308063121060	0.090843021619810
111	1.705924645764832	0.237152264284709	0.091966618590000
112	1.712903499171770	0.242857560268242	0.093094866267590
113	1.719907030065363	0.248417119210762	0.094226364353920

114	1.726926589985442	0.253824540902701	0.095359712550330
115	1.733953535159086	0.259073853736436	0.096493510558160
116	1.740979226540109	0.264159511475589	0.097626358078750
117	1.747995029946473	0.269076389846023	0.098756854813440
118	1.754992316296131	0.273819782951509	0.099883600463570
119	1.761962461941838	0.278385399517024	0.101005194730480
120	1.768896849105536	0.282769358962669	0.102120237315510
121	1.775786866412961	0.286968187311002	0.103227327920000
122	1.782623909529217	0.290978812930814	0.104325066245290
123	1.789399381896048	0.294798562120125	0.105412051992720
124	1.796104695571656	0.298425154531074	0.106486884863630
125	1.802731272173862	0.301856698439735	0.107548164559360
126	1.809270543927584	0.305091685863340	0.108594490781250
127	1.815713954817467	0.308128987527632	0.109624463230640
128	1.822052961846686	0.310967847687123	0.110636681608870
129	1.828279036402878	0.313607878800658	0.111629745617280
130	1.834383665732207	0.316049056064840	0.112602254957210
131	1.840358354522590	0.318291711807974	0.113552809330000
132	1.846194626597110	0.320336529746648	0.114480008436990
133	1.851884026718678	0.322184539107625	0.115382451979520
134	1.857418122506973	0.323837108617126	0.116258739658930
135	1.862788506468717	0.325295940359924	0.117107471176560
136	1.867986798142350	0.326563063510278	0.117927246233750
137	1.873004646358099	0.327640827936978	0.118716664531840
138	1.877833731614510	0.328531897684502	0.119474325772170
139	1.882465768572429	0.329239244332305	0.120198829656080
140	1.886892508667404	0.329766140234010	0.120888775884910
141	1.891105742841484	0.330116151638813	0.121542764160000
142	1.895097304395338	0.330293131696280	0.122159394182690
143	1.898859071961560	0.330301213346759	0.122737265654320
144	1.902382972600026	0.330144802098903	0.123274978276230
145	1.905660985016098	0.329828568695712	0.123771131749760
146	1.908685142902401	0.329357441670950	0.124224325776250
147	1.911447538404905	0.328736599796980	0.124633160057040
148	1.913940325713885	0.327971464425705	0.124996234293470
149	1.916155724780363	0.327067691723751	0.125312148186880
150	1.918086025158510	0.326031164802921	0.125579501438610
151	1.919723589974392	0.324867985747471	0.125796893750000
152	1.921060860021433	0.323584467538858	0.125962924822390
153	1.922090357982809	0.322187125878900	0.126076194357120
154	1.922804692780923	0.320682670912699	0.126135302055530
155	1.923196564054001	0.319077998851587	0.126138847618960
156	1.923258766759814	0.317380183496909	0.126085430748750
157	1.922984195906271	0.315596467665644	0.125973651146240
158	1.922365851408688	0.313734254517872	0.125802108512770
159	1.921396843073305	0.311801098786887	0.125569402549680
160	1.920070395706522	0.309804697912189	0.125274132958310
161	1.918379854349250	0.307752883075600	0.124914899440000
162	1.916318689635526	0.305653610140794	0.124490301696090
163	1.913880503274533	0.303514950496180	0.123998939427920
164	1.911059033654931	0.301345081801217	0.123439412336830
165	1.907848161570256	0.299152278636034	0.122810320124160
166	1.904241916064055	0.296944903054323	0.122110262491250
167	1.900234480393182	0.294731395038721	0.121337839139440
168	1.895820198107569	0.292520262859114	0.120491649770070
169	1.890993579244609	0.290320073332364	0.119570294084480
170	1.885749306636046	0.288139441983840	0.118572371784010
171	1.880082242325213	0.285987023109401	0.117496482570000
172	1.873987434092119	0.283871499737327	0.116341226143790

173	1.867460122083827	0.281801573489324	0.115105202206720
174	1.860495745547272	0.279785954339418	0.113787010460130
175	1.853089949661525	0.277833350269714	0.112385250605360
176	1.845238592466263	0.275952456822222	0.110898522343750
177	1.836937751883021	0.274151946544489	0.109325425376640
178	1.828183732825559	0.272440458328724	0.107664559405370
179	1.818973074395478	0.270826586641977	0.105914524131280
180	1.809302557158962	0.269318870646264	0.104073919255710
181	1.799169210500321	0.267925783206683	0.102141344480000
182	1.788570320047778	0.266655719785545	0.100115399505490
183	1.777503435166620	0.265516987220731	0.097994684033520
184	1.765966376514726	0.264517792386082	0.095777797765430
185	1.753957243655109	0.263666230731360	0.093463340402560
186	1.741474422719904	0.262970274699842	0.091049911646250
187	1.728516594120001	0.262437762020602	0.088536111197840
188	1.715082740294192	0.262076383873148	0.085920538758670
189	1.701172153491487	0.261893672921744	0.083201794030080
190	1.686784443579968	0.261896991216038	0.080378476713410
191	1.671919545875255	0.262093517955566	0.077449186510000
192	1.656577728981391	0.262490237114732	0.074412523121190
193	1.640759602636686	0.263093924924722	0.071267086248320
194	1.624466125556721	0.263911137209438	0.068011475592730
195	1.607698613266497	0.264948196571179	0.064644290855760
196	1.590458745913314	0.266211179423217	0.061164131738750
197	1.572748576051812	0.267705902864361	0.057569597943040
198	1.554570536392117	0.269437911392224	0.053859289169970
199	1.535927447501931	0.271412463450865	0.050031805120880
200	1.516822525452921	0.273634517807845	0.046085745497110

Lampiran 6. Program Simulasi Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Imunoterapi dengan Menggunakan Dosis Obat Bergantung Waktu ($v_L(t), v_I(t)$)

```

function dxdt=pilisno(t,x)
%model kanker tanpa pengobatan
T=x(1);
N=x(2);
L=x(3);
C=x(4);
I=x(5);
%parameter jurnal pilis
a=(4.31)*10^(-1); b=(1.02)*10^(-9); c=(2.9077)*10^(-13);
d=2.34;f=(1.25)*10^(-2);p=(2.794)*10^(-13);pn=(6.68)*10^(-
2);gn=(2.5036)*10^5;
m =9*10^(-3);teta=(2.5036)*10^(-3);q=(3.42)*10^(-
10);r1=(2.9077)*10^(-11);r2=(5.8467)*10^(-
13);pi=2.971;gi=(2.5036)*10^3;u=(4.417)*10^(-14);
kappa=(2.5036)*10^3;j=(1.245)*10^(-
1);k=(2.019)*10^7;miu=11.7427;omega=(7.874)*10^(-
2);phi=(2.38405)*10^(-7);
eta=(2.5036)*10^3;s=(3.8)*10^(-3);l=3;
vl=(17.7);vi=27.859;
alphabeta=(2.25)*10^(-1);ef=0.111;beta=(6.3)*10^(-3);
D=d*((L/T)^l)/((s+(L/T)^l));

vl=@(t) -.5985e-1.*t.^2+11.486.*t+224.1-.2253240000e-4.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6)/(180.7025036-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t)-.1245e-1.*(-
.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-.3187e5.*t+.8533e6).*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6)/(21043300.00-
.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-.3187e5.*t)+.3422000000e-9.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)-.2907700000e-10.*(3.472.*t.^3-2028.*t.^2-
.2076e6.*t+.1956e9).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)-.5846700000e-12.*(-102.8.*t.^3+.5447e5.*t.^2-
.1402e8.*t+.1979e10).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)+.4417000000e-13.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).^2.*(-
102.8.*t.^3+.5447e5.*t.^2-.1402e8.*t+.1979e10).*(-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t+180.7)/(2684.3000-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t)-2.971.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).*(-.7048e-4.*t.^3+.277e-
1.*t.^2-2.686.*t+180.7)/(2684.3000-.7048e-4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-
2.686.*t)+.486e-1.*(-.4489e-6.*t.^3+.1552e-3.*t.^2-.1571e-
1.*t+.4281).*(-.1995e-1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6);

vi=@(t) .3120754296.*t.^2-28.14305410.*t+1647.416395-.8031174620e-
3.*t.^3-.7874000000e-1.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).*(-.7048e-4.*t.^3+.277e-
1.*t.^2-2.686.*t+180.7)/(2684.3000-.7048e-4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-
2.686.*t);

dxdt(1,1)=a*T*(1-b*T)-c*N*T-D*T;
dxdt(2,1)=f*((ef)*C-N)-p*N*T+(pn*N*I)/(gn+I);

```



```

dxdt(3,1)=(teta*m*L)/(teta+I)+j*(T/(k+T))*L-q*L*T+(r1*N+r2*C)*T-
(u*(L^2)*C*I)/(kappa+I)+((pi*L*I)/(gi+I))+v1(t);
dxdt(4,1)=beta*(alphabetac-C);
dxdt(5,1)=-miu*I+phi*C+((omega*L*I)/(eta+I))+vi(t);

function grafikpilisno
% % tanpa pengobatan kemoterapi
initialt=10^7;
initialn=(2.5)*10^8;
initiall=(5.268)*10^5;
initialc=(2.25)*10^9;
initiali=1073;

[t,Y]=ode45(@pilisno,[0:200],[initialt;initialn;initiall;initialc;
initiali]);

figure(1)
semilogy(t,Y(:,1),'b','LineWidth',2);
title('Grafik T terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('T(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(2)
semilogy(t,Y(:,2),'b-','LineWidth',2);
title('Grafik N terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('N(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(3)
plot(t,Y(:,3),'b','LineWidth',2);
title('Grafik L terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('L(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 1 10^6]);
grid on

figure(4)
plot(t,Y(:,4),'b-','LineWidth',2);
title('Grafik C terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('C(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 1 2.5*10^9]);
grid on

figure(5)
plot(t,Y(:,5),'b','LineWidth',2);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('I(t) (IU/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 0 3000]);
grid on

```

```
figure(6)
semilogy(t,Y(:,1),'b',t,Y(:,2),'g-
.',t,Y(:,3),'r',t,Y(:,4),'c:',t,Y(:,5),'y','LineWidth',2);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
legend('Sel Tumor T(t)','Sel NK N(t)','Sel T-CD8+ L(t)','Sel
limfosit C(t)','IL-2 I(t)')
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on
```



Lampiran 7. Program Simulasi Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Kemoterapi dengan Menggunakan Dosis Obat Bergantung Waktu ($v_m(t)$)

```
function dxdt=cbcbcbc(t,x)
% clc, clear all

T=x(1);
N=x(2);
L=x(3);
C=x(4);
I=x(5);
M=x(6);
% %parameter jurnal pilis
a=(4.31)*10^(-1); b=(1.02)*10^(-9); c=(2.9077)*10^(-13);
d=2.34;ef=0.111;f=(1.25)*10^(-2);p=(2.794)*10^(-13);pn=(6.68)*10^(-2);gn=(2.5036)*10^5;
m =9*10^(-3);teta=(2.5036)*10^(-3);q=(3.42)*10^(-10);r1=(2.9077)*10^(-11);r2=(5.8467)*10^(-13);pi=2.971;gi=(2.5036)*10^3;u=(4.417)*10^(-14);
kappa=(2.5036)*10^3;j=(1.245)*10^(-1);k=(2.019)*10^7;miu=11.7427;omega=(7.874)*10^(-2);phi=(2.38405)*10^(-7);
eta=(2.5036)*10^3;s=(3.8)*10^(-3);l=2.09;
alphabetabeta=(2.25)*10^(-1);beta=(6.3)*10^(-3);
gamma=0.5199;kt=0.9;kn=0.0675;kl=0.0486;kc=0.034;
% Jika konstan
vm=2.3868;
D=d*((L/T)^1)/((s+(L/T)^1));

vm=@(t) 0.1+ .7934178e-4.*t.^2-.7857229e-2.*t+.20685919-.23338311e-6.*t.^3;

% kemoterapi
dxdt(1,1)=a*T*(1-b*T)-c*N*T-D*T-kt*M*T;
dxdt(2,1)=f*(ef*C-N)-p*N*T+((pn*N*I)/(gn+I))-kn*M*N;
dxdt(3,1)=((teta*m*L)/(teta+I))+j*(T/(k+T))*L-q*L*T+(r1*N+r2*C)*T-((u*(L^2)*C*I)/(kappa+I))+((pi*L*I)/(gi+I))-kl*M*L;
dxdt(4,1)=beta*(alphabetabeta-C)-kc*M*C;
dxdt(5,1)=-miu*I+phi*C+((omega*L*I)/(eta+I));
dxdt(6,1)=-gamma*M+vm(t);

clc,clear,clf
format long
% pasien 9
initialt=10^7;
initialn=(2.5)*10^8;
initiall=(5.268)*10^5;
initialc=(2.25)*10^9;
initiali=1073;
initialm=2.3868;

[t,Y]=ode45(@cbcbcbc,0:0.1:200,[initialt;initialn;initiall;initialc;initiali;initialm]);
```

figure(1)

```

semilogy(t,Y(:,1),'b','LineWidth',2);
title('Grafik T terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('T(t) (sel/liter)','FontSize',15);
% axis([0 20 1 10^5]);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(2)
semilogy(t,Y(:,2),'b-','LineWidth',2);
title('Grafik N terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('N(t) (sel/liter)','FontSize',15);
% axis([0 20 1 10^5]);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(3)
semilogy(t,Y(:,3),'b','LineWidth',2);
title('Grafik L terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('L(t) (sel/liter)','FontSize',15);
%axis([0 20 1 10^10]);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(4)
semilogy(t,Y(:,4),'b-','LineWidth',2);
title('Grafik C terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('C(t) (sel/liter)','FontSize',15);
%axis([0 30 1 10^8]);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(5)
semilogy(t,Y(:,5),'b','LineWidth',2);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('I(t) (IU/liter)','FontSize',15);
%axis([0 30 1 10^8]);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure (6)
semilogy(t,Y(:,6),'b','LineWidth',2);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('M(t) (mg/liter)','FontSize',15);
%axis([0 30 1 10^8]);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(7),clf
semilogy(t,Y(:,1),'b',t,Y(:,2),'g',t,Y(:,3),'r',t,Y(:,4),'c',t,Y(:,5),
'y',t,Y(:,6),'m','LineWidth',2);

```

```
xlabel('waktu(hari)', 'FontSize', 15);  
% ylabel('', 'FontSize', 15);  
legend('Sel tumor T(t)', 'Sel NK N(t)', 'Sel T-CD8+ L(t)', 'Sel  
limfosit C(t)', 'IL-2 I(t)', 'Kemoterapi M(T)')  
axis([0 200 10^0 10^12]);  
grid on
```



Lampiran 8. Program Simulasi Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Biokemoterapi dengan Menggunakan Dosis Obat Bergantung Waktu ($v_L(t)$, $v_I(t)$, $v_M(t)$)

```

function dxdt=cbcbcbcb(t,x)
% clc, clear all

T=x(1);
N=x(2);
L=x(3);
C=x(4);
I=x(5);
M=x(6);
% %parameter jurnal pilis
a=(4.31)*10^(-1); b=(1.02)*10^(-9); c=(2.9077)*10^(-13);
d=2.34;ef=0.111;f=(1.25)*10^(-2);p=(2.794)*10^(-
13);pn=(6.68)*10^(-2);gn=(2.5036)*10^5;
m =9*10^(-3);teta=(2.5036)*10^(-3);q=(3.42)*10^(-
10);r1=(2.9077)*10^(-11);r2=(5.8467)*10^(-
13);pi=2.971;gi=(2.5036)*10^3;u=(4.417)*10^(-14);
kappa=(2.5036)*10^3;j=(1.245)*10^(-
1);k=(2.019)*10^7;miu=11.7427;omega=(7.874)*10^(-
2);phi=(2.38405)*10^(-7);
eta=(2.5036)*10^3;s=(3.8)*10^(-
3);l=2.09;kt=0.9;kn=0.0675;kl=0.0486;kc=0.034;gamma=0.5199;
alphabetabeta=(2.25)*10^(-1);beta=(6.3)*10^(-3);

D=d*((L/T)^1)/((s+(L/T)^1));

vm=@(t) 0.1+ .7934178e-4.*t.^2-.7857229e-2.*t+.20685919-
.23338311e-6.*t.^3;

v1=@(t) -.5985e-1.*t.^2+11.486.*t+224.1-.2253240000e-4.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6)/(180.7025036-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t)-.1245e-1.*(-
.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-.3187e5.*t+.8533e6).*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6)/(21043300.00-
.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-.3187e5.*t)+.3422000000e-9.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)-.2907700000e-10.*(3.472.*t.^3-2028.*t.^2-
.2076e6.*t+.1956e9).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)-.5846700000e-12.*(-102.8.*t.^3+.5447e5.*t.^2-
.1402e8.*t+.1979e10).*(-.9238.*t.^3+317.7.*t.^2-
.3187e5.*t+.8533e6)+.4417000000e-13.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).^2.*(-
102.8.*t.^3+.5447e5.*t.^2-.1402e8.*t+.1979e10).*(-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t+180.7)/(2684.3000-.7048e-
4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-2.686.*t)-2.971.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).*(-.7048e-4.*t.^3+.277e-
1.*t.^2-2.686.*t+180.7)/(2684.3000-.7048e-4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-
2.686.*t)+.486e-1.*(-.4489e-6.*t.^3+.1552e-3.*t.^2-.1571e-
1.*t+.4281).*(-.1995e-1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6);

vi=@(t) .3120754296.*t.^2-28.14305410.*t+1647.416395-.8031174620e-
3.*t.^3-.7874000000e-1.*(-.1995e-
1.*t.^3+5.743.*t.^2+224.1.*t+.2583e6).*(-.7048e-4.*t.^3+.277e-

```

```

1.*t.^2-2.686.*t+180.7)./(2684.3000-.7048e-4.*t.^3+.277e-1.*t.^2-
2.686.*t);

dxdt(1,1)=a*T*(1-b*T)-c*N*T-D*T-kt*M*T;
dxdt(2,1)=f*((ef)*C-N)-p*N*T+((pn*N*I)/(gn+I))-kn*M*N;
dxdt(3,1)=((teta*m*L)/(teta+I))+j*(T/(k+T))*L-q*L*T+(r1*N+r2*C)*T-
((u*(L^2)*C*I)/(kappa+I))+((pi*L*I)/(gi+I))-kl*M*L+vl(t);
dxdt(4,1)=beta*(alphabet-C)-kc*M*C;
dxdt(5,1)=-miu*I+phi*C+((omega*L*I)/(eta+I))+vi(t);
dxdt(6,1)=-gamma*M+vm(t);

end

clc,clear,clf
format long
initialt=10^7;
initialn=(2.5)*10^8;
initiall=(5.268)*10^5;
initialc=(2.25)*10^9;
initiali=1073;
initialm=2.3868;

[t,Y]=ode45(@coba,[0:1:200],[initialt;initialn;initiall;initialc;i
nitiali;initialm]);

figure(1)

semilogy(t,Y(:,1),'b','LineWidth',2);
title('Grafik T terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('T(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(2)
semilogy(t,Y(:,2),'b-','LineWidth',2);
title('Grafik N terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('N(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(3)
semilogy(t,Y(:,3),'b','LineWidth',2);
title('Grafik L terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('L(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(4)
semilogy(t,Y(:,4),'b-','LineWidth',2);
title('Grafik C terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('C(t) (sel/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);

```

```

grid on

figure(5)
semilogy(t,Y(:,5),'b','LineWidth',2);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('I(t) (IU/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure (6)
semilogy(t,Y(:,6),'b','LineWidth',2);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('M(t) (mg/liter)','FontSize',15);
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

figure(7)
semilogy(t,Y(:,1),'b',t,Y(:,2),'g',t,Y(:,3),'r',t,Y(:,4),'c',t,Y(:,5),
'y',t,Y(:,6),'m','LineWidth',2);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
% ylabel('', 'FontSize',15);
legend('Sel tumor T(t)', 'Sel NK N(t)', 'Sel T-CD8+ L(t)', 'Sel
limfosit C(t)', 'IL-2 I(t)', 'Kemoterapi M(T)')
axis([0 200 10^0 10^12]);
grid on

```


RIWAYAT HIDUP



Cholifatul Maulidiah dilahirkan di Malang pada tanggal 18 Agustus 1994, anak pertama dari dua bersaudara, pasangan Bapak H. Zainul Arifin dan Ibu Hj. Atim Dewi Asiyah. Pendidikan dasarnya ditempuh di SDI Alma'arif 02 yang ditamatkan pada tahun 2006.

Pada tahun yang sama dia melanjutkan pendidikan menengah pertama di SMPN 1 Singosari. Pada tahun 2009 dia menamatkan pendidikannya, kemudian melanjutkan pendidikan menengah atas di SMAN 1 Lawang dan menamatkan pendidikan tersebut pada tahun 2012. Pendidikan berikutnya dia tempuh di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang melalui jalur undangan dengan mengambil Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Selama menjadi mahasiswa, dia menjadi asisten laboratorium dalam rangka mengembangkan ilmunya.



**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 : Cholifatul Maulidiah
NIM : 12610004
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisis Model Matematika pada Terapi Kanker
Menggunakan Imunoterapi, Kemoterapi dan Biokemoterapi
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : H. Wahyu Henky Irawan, M.Pd

	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	3 Februari 2016	Konsultasi Bab I & Bab II	1.
2.	15 Februari 2016	Revisi Bab I & Bab II	2.
3.	4 April 2016	Konsultasi Agama Bab I & Bab II	3.
4.	08 April 2016	Konsultasi Bab III	4.
5.	11 April 2016	Revisi Agama Bab I & II	5.
6.	15 April 2016	ACC Agama Bab I & II	6.
7.	20 April 2016	ACC Bab I & II	7.
8.	23 Juni 2016	Konsultasi Agama Bab III	8.
9.	8 Agustus 2016	Konsultasi Bab III	9.
10.	11 Agustus 2016	Konsultasi Bab IV	10.
11.	12 Agustus 2016	ACC Keseluruhan	11.
12.	12 Agustus 2016	ACC Agama keseluruhan	12.

Malang, 12 Agustus 2016

Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika



Dr. Abdussakir, M.Pd

NIP. 19751006 200312 1 001