

**ANALISIS DINAMIK DARI MODEL MATEMATIKA RESPON
IMUN ANTI-TUMOR**

SKRIPSI

**OLEH
SINDI AYUNA HUSTANI
NIM. 19610062**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2023**

**ANALISIS DINAMIK DARI MODEL MATEMATIKA RESPON
IMUN ANTI-TUMOR**

SKRIPSI

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

**Oleh
Sindi Ayuna Hustani
NIM. 19610062**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2023**

ANALISIS DINAMIK DARI MODEL MATEMATIKA RESPON IMUN ANTI-TUMOR

SKRIPSI

Oleh
Sindi Ayuna Hustani
NIM. 19610062

Telah Disetujui Untuk Diuji
Malang, 11 Agustus 2023

Dosen Pembimbing I,

Dosen Pembimbing II,


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


Dr. Imam Sujarwo, M.Pd.
NIP. 19630502 198703 1 005

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



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

ANALISIS DINAMIK DARI MODEL MATEMATIKA RESPON IMUN ANTI-TUMOR

SKRIPSI

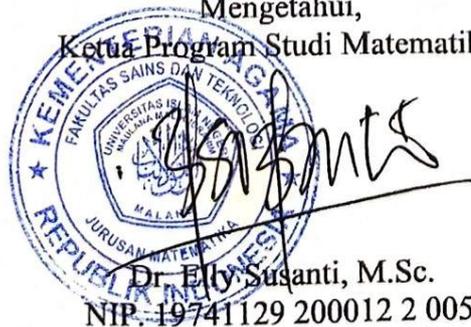
Oleh
Sindi Ayuna Hustani
NIM. 19610062

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)
Tanggal 18 Agustus 2023

Ketua Penguji : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si
Anggota Penguji I : Juhari, M.Si
Anggota Penguji II : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Anggota Penguji III : Dr. Imam Sujarwo, M.Pd



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Sindi Ayuna Hustani

NIM : 19610062

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik dari Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor

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 dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 18 Agustus 2023

Yang membuat pernyataan



Sindi Ayuna Hustani

NIM. 19610062

MOTO

Tenang saja, jangan terlalu khawatir akan masa depan. Takdir Allah tidak sekejam skenario yang ada di kepalamu. Semua akan baik-baik saja.

PERSEMBAHAN

Pertama-tama saya ucapkan terimakasih kepada Allah SWT yang telah melimpahkan segala rahmat sehingga penulis bisa menyelesaikan skripsi ini dengan baik. Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Kedua orang tua penulis yaitu ayahanda Husaini Yasin dan ibunda Ida Warniati, kakak Yusmi Puspita Mandasari dan Muhammad Alfian Rosyada, beserta semua keluarga dan teman-teman yang selalu memberi dukungan, doa, nasihat dan kasih sayang yang tak terhingga untuk penulis. Sehingga penulis selalu semangat dalam menulis skripsi ini.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji syukur kehadirat Allah SWT atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penyusunan skripsi yang berjudul “Analisis Dinamik dari Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor” sebagai modal awal untuk melangkah lebih jauh, dalam rangka mendapatkan gelar sarjana Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Selawat dan salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah membimbing manusia dari zaman jahiliah menuju zaman islamiah seperti yang kita rasakan sekarang ini.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, banyak bimbingan, masukan, serta arahan yang diterima oleh penulis. Oleh karena itu melalui halaman ini penulis ingin mengucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. Hj. Sri Harini, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Elly Susanti, M.Sc., selaku Ketua Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat dan motivasi kepada penulis.
5. Dr. Imam Sujarwo, M.Pd., selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat dan motivasi kepada penulis.
6. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., selaku Ketua Penguji yang telah memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat dan motivasi kepada penulis.
7. Juhari, M.Si., selaku Anggota Penguji I yang telah memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat dan motivasi kepada penulis.
8. Segenap sivitas akademik Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang,

terutama jajaran dosen, terima kasih atas pengalaman perkuliahan yang luar biasa.

9. Sahabat sekaligus sepupu saya Meinda Ahzafalsani, yang selalu mendoakan dan memberikan semangat kepada penulis.
10. Sahabat-sahabat saya sedari kecil Amalia Rizkiani, Sofana Wiliani, Amelia Salsabila, Yasafilda Ilviqoini, Meliyana Hayati yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.
11. Sahabat-sahabat SD saya Baiq Elvira Febryola Sandra, Haritsa Taqiyya Majid, Muhammad Rifky Kharisma, Diki Andika Adi Putra, M. Syafrizal Widyatma yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.
12. Tetangga Shalihah Yuliana Fashani dan Zakiyyatul Bararoh yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.
13. Teman Kontrakan tercinta Siti Hildani Saadatul Khair, Yulia Hildayatul Laila, Rohmayanti, Dwi Sekar Nagari, Anisa Nurul Aini, Zulfaizah, dan seluruh teman kontrakan Al-Barokah yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.
14. Teman SMA Dhitta Oktrianisa Wifa dan Baiq Dwi Zulfa Rahmawati yang selalu memberikan dukungan kepada penulis.
15. Seluruh teman-teman di Program Studi Matematika angkatan 2019.
16. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu-persatu, yang telah ikut serta membantu menyelesaikan penyusunan skripsi.

Tidak ada yang bisa penulis berikan selain ucapan terimakasih serta doa kepada pihak-pihak yang sudah mendukung dalam penyelesaian skripsi ini, semoga Allah membalas kebaikan jasa dengan balasan yang sebaik-baiknya. Penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat, baik bagi penulis maupun pembaca.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 18 Agustus 2023

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR SIMBOL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البحث.....	xviii
BAB 1 PENDAHULUAN	1
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 Definisi Istilah	6
BAB II KAJIAN TEORI	9
2.1 Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor	9
2.2 Persamaan Diferensial	13
2.3 Persamaan Diferensial Biasa (PDB).....	13
2.4 Persamaan Diferensial Biasa Linier dan Nonlinier	14
2.5 Sistem Persamaan Diferensial Biasa	15
2.6 Analisis Dinamik Model.....	16
2.6.1 Titik Kesetimbangan.....	17
2.6.2 Linierisasi	17
2.6.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen.....	19
2.6.4 Kestabilan Titik Kesetimbangan	20
2.6.5 Kriteria Routh-Hurwitz.....	21
2.6.6 Matriks Generasi Selanjutnya.....	23
2.6.7 Bilangan Reproduksi Dasar	24
2.7 Bifurkasi	26
2.8 Bifurkasi Hopf	27
2.9 Sel T.....	29
2.10 Limfosit Dewasa.....	30
2.11 Limfosit Muda	31
2.12 Hukum Mengobati Penyakit dalam Perspektif Islam	31

BAB III METODE PENELITIAN	34
3.1 Jenis Penelitian	34
3.2 Pra Penelitian	34
3.3 Tahapan Penelitian	34
BAB IV PEMBAHASAN.....	36
4.1 Analisis Dinamik	36
4.1.1 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit.....	38
4.1.2 Titik Keseimbangan Endemik	39
4.1.3 Bilangan Reproduksi Dasar	40
4.1.4 Kestabilan Titik Keseimbangan Bebas Penyakit.....	42
4.1.5 Kestabilan Titik Keseimbangan Endemik	45
4.2 Analisis Bifurkasi Hopf	50
4.3 Simulasi Numerik	52
4.4 Ikhtiar dalam Menghadapi Penyakit.....	59
BAB V PENUTUP.....	60
5.1 Kesimpulan.....	60
5.2 Saran	62
DAFTAR PUSTAKA	63
LAMPIRAN.....	65
RIWAYAT HIDUP	70

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Parameter Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor	11
Tabel 2.2 Parameter dan nilai dari Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor	12
Tabel 2.3 Nilai Awal dari Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor	12
Tabel 2.4 Setiap Kondisi dari Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor	13
Tabel 2.5 Jenis Kestabilan Titik Tetap Sistem Linier	21
Tabel 4.1 Nilai R_0 berdasarkan Parameter pada Tabel (2.2) Dan (2.4)	42
Tabel 4.2 Nilai Eigen dari Titik Keseimbangan Bebas Penyakit berdasarkan Parameter pada Tabel (2.2) Dan (2.4)	44
Tabel 4.3 Kestabilan Titik Keseimbangan Endemik Sesuai Kriteria Routh Hurwitz dan Nilai Parameter pada Tabel (2.2) Dan (2.4)	48
Tabel 4.4 Nilai Eigen dari Titik Keseimbangan Endemik berdasarkan Parameter pada Tabel (2.2) Dan (2.4)	49

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Kompartemen Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor	9
Gambar 4.1 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$ dengan mengambil $\gamma = 2$, dan nilai awal (4,10,1.5).....	53
Gambar 4.2 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$ dengan mengambil $\gamma = 3.5$, dan nilai awal (4,10,1.5)	54
Gambar 4.3 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$ dengan mengambil $\gamma = 4$, dan nilai awal (4,10,1.5)	55
Gambar 4.4 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $\gamma_2^* < \gamma < \beta\delta$ dengan mengambil $\gamma = 5$, dan nilai awal (4,10,1.5)	56
Gambar 4.5 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $\gamma > \beta\delta$ dengan mengambil $\gamma = 6.2$, dan nilai awal (4,10,1.5).....	57

DAFTAR SIMBOL

$L_1 = x$: Limfosit T Muda
$L_2 = y$: Limfosit T Dewasa
$T = z$: Sel Tumor
x^0	: Keadaan limfosit T muda ketika tidak ada sel tumor di dalam tubuh
y^0	: Keadaan limfosit T dewasa ketika tidak ada sel tumor di dalam tubuh
z^0	: Keadaan ketika tidak ada sel tumor di dalam tubuh
x^*	: Keadaan limfosit T muda ketika terdapat sel tumor di dalam tubuh
y^*	: Keadaan limfosit T dewasa ketika terdapat sel tumor di dalam tubuh
z^*	: Keadaan ketika terdapat sel tumor di dalam tubuh
$\mu = \lambda_0 L_0$: Kecepatan tetap diproduksinya limfosit T muda
λ_1	: Laju transformasi dari limfosit T muda menjadi limfosit T dewasa
λ_2	: Pertumbuhan sel tumor dalam tubuh
α	: Banyaknya limfosit T dewasa dari hasil transformasi limfosit T muda
α_1	: Tingkat rekrutmen maksimum limfosit T muda
α_2	: Laju sel tumor yang dibunuh oleh limfosit T dewasa
α_3	: Tingkat inaktivasi dari limfosit T dewasa.
β	: Banyaknya limfosit T dewasa setelah terjadinya inaktivasi
γ	: Laju pertumbuhan intrinsik limfosit T dewasa pada kondisi tertentu
δ	: Banyaknya sel tumor setelah interaksi dengan limfosit T dewasa
V_c	: Transversal
$\gamma_1^* = \gamma_2^*$: Akar positif dari $f(\gamma) = 0$

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Script Maple Menentukan Titik Kesetimbangan.....	65
Lampiran 2 Script Maple Menentukan Bilangan Reproduksi Dasar	66
Lampiran 3 Script Maple Menentukan Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit dan Endemik	67
Lampiran 4 Script Matlab Simulasi Numerik Model Ketika Nilai $\gamma = 2$, $\gamma = 3.5$, $\gamma = 4$, $\gamma = 5$, dan $\gamma = 6.2$	69

ABSTRAK

Hustani, Sindi Ayuna, 2023. **Analisis Dinamik Dari Model Matematik Respon Imun Anti-Tumor**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si, (2) Dr. Imam Sujarwo, M.Pd.

Kata Kunci: Analisis Dinamik, Bilangan Reproduksi Dasar, Bifurkasi Hopf, Simulasi Numerik.

Pada penelitian ini membahas mengenai analisis dinamik model matematika respon imun anti-tumor, bifurkasi Hopf, dan simulasi numerik dengan menggunakan metode ode45. Model matematika respon imun anti-tumor terdiri dari tiga kompartemen yakni Limfosit T Muda (L_1), Limfosit T Dewasa (L_2) dan Sel Tumor (T). Penelitian ini dilakukan untuk merepresentasikan perilaku antara sel imun dan sel tumor yang ada di dalam tubuh dengan lima kondisi γ . Dimana γ merupakan laju pertumbuhan intrinsik limfosit T dewasa pada kondisi tertentu. Analisis dinamik dilakukan dengan menentukan titik kesetimbangan, bilangan reproduksi dasar (R_0), dan analisis kestabilan titik kesetimbangan. Penelitian ini menghasilkan nilai $R_0 > 1$ pada kondisi 1 sampai 4 sedangkan pada kondisi 5 menghasilkan nilai $R_0 < 1$. Titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil hanya pada kondisi 5, sedangkan titik kesetimbangan endemik bersifat stabil hanya pada kondisi 2 dan 4. Analisis bifurkasi Hopf dilakukan dengan membuktikan titik kesetimbangan mempunyai sepasang nilai eigen murni imajiner dan nilai eigen lainnya tak nol, serta nilai transversalnya tidak sama dengan nol. Hasil dari penelitian ini diperoleh bahwa bifurkasi Hopf terjadi pada titik kesetimbangan endemik karena semua syarat terpenuhi. Simulasi numerik dilakukan saat kondisi bebas penyakit dan kondisi endemik dengan γ sebagai parameter pengganggu. Grafik Simulasi numerik pada kondisi 1 menunjukkan sel tumor akan meningkat tak terkendali. Pada kondisi 2 hasil grafik menunjukkan titik kesetimbangan endemik tumor besar stabil. Pada kondisi 3 hasil grafik menunjukkan akan mengalami bifurkasi dari titik kesetimbangan endemik oleh gangguan dari nilai parameter γ . Pada kondisi 4 hasil grafik menunjukkan titik kesetimbangan endemik tumor kecil stabil. Terakhir pada kondisi 5 hasil grafik menunjukkan titik kesetimbangan bebas penyakit stabil. Dari semua hasil yang diperoleh dapat disimpulkan bahwa meskipun model matematis yang digunakan sederhana, namun sistem ini menunjukkan sifat dinamis yang bervariasi, sehingga beberapa fenomena yang diamati secara klinis menjadi sangat jelas.

ABSTRACT

Hustani, Sindi Ayuna, 2023. **The Dynamic Analysis of Mathematical Models of the Anti-Tumor Immune Response**. Thesis. Study Program of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si, (2) Dr. Imam Sujarwo, M.Pd.

Keywords: Dynamic Analysis, Basic Reproduction Number, Hopf Bifurcation Analysis, and Numerical Simulation.

This study discusses the dynamic analysis of the mathematical model of the anti-tumor immune response, the Hopf bifurcation, and numerical simulations using the ode45 method. The mathematical model of the anti-tumor immune response consists of three compartments namely Immature Lymphocytes (L_1), Mature Lymphocytes (L_2) and Tumor Cells (T). This research was conducted to represent the behavior between immune cells and tumor cells in the body with five γ conditions. Where γ is the intrinsic growth rate of mature T lymphocytes under certain conditions. Dynamic analysis is carried out by determining the equilibrium point, the basic reproduction number (R_0), and analyzing the stability of the equilibrium point. This study produces $R_0 > 1$ in conditions 1 to 4 while in condition 5 produces $R_0 < 1$. The disease-free equilibrium point is stable only in condition 5, while the endemic equilibrium point is stable only in conditions 2 and 4. Hopf bifurcation analysis is performed by proving that the equilibrium point has a pair of imaginary pure eigenvalues and the other eigenvalues are non-zero, and the transverse values are not the same with zero. The results of this study show that the Hopf bifurcation occurs at the endemic equilibrium point because all conditions are met. Numerical simulations were carried out under disease-free and endemic conditions with γ as a confounding parameter. Numerical simulation graph in condition 1 shows that tumor cells will increase uncontrollably. In condition 2 the graph show that the endemic equilibrium point for large tumors is stable. In condition 3 the graph show that there will be a bifurcation from the endemic equilibrium point by the disturbance of the parameter value γ . In condition 4 the graph show the small tumor endemic equilibrium point is stable. Finally, in condition 5, the graph show a stable disease-free equilibrium point. From all the results obtained it can be concluded that although the mathematical model used is simple, this system exhibits variable dynamic properties, which can make some clinically observed phenomena very clear.

مستخلص البحث

هستاني، سندي أيونا، ٢٠٢٣. التحليل الديناميكي للنماذج الرياضية للاستجابة المناعية المضادة للورم. البحث العلمي. برنامج دراسة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرفان: (١) الدكتور عثمان باجالاي، الماجستير (٢) الدكتور إمام سوجارو، الماجستير.

الكلمات الرئيسية: التحليل الديناميكي، أرقام التكاثر الأساسية، تشعب هوبف، المحاكاة العددية.

يناقش هذا البحث التحليل الديناميكي للنموذج الرياضي للاستجابة المناعية ضد الورم وتشعب هوبف والمحاكاة العددية باستخدام طريقة $ode45$. يتكون هذا النموذج من ثلاث حجرات هي الخلايا الليمفاوية التائية الصغيرة (L_1) والخلايا اللمفاوية التائية البالغة (L_2) وخلايا الورم (T). تمثل هذه الدراسة السلوك بين الخلايا المناعية والخلايا السرطانية بخمسة حالات من γ . حيث γ هو معدل النمو الجوهري للخلايا اللمفاوية التائية الناضجة في ظل ظروف معينة. يتم إجراء التحليل الديناميكي عن طريق تحديد نقطة التوازن، ورقم التكاثر الأساسي (R_0)، وتحليل ثبات نقطة التوازن. تنتج هذه الدراسة قيمة $R_0 > 1$ في الظروف من ١ إلى ٤ بينما في الحالة ٥ تنتج قيمة $R_0 < 1$. تكون نقطة التوازن الخالية من الأمراض مستقرة في الحالة ٥، بينما تكون نقطة التوازن المتوطنة مستقرة في الظروف ٢ و ٤. يثبت تحليل تشعب هوبف نقطة التوازن لها زوج من قيم ذاتية خيالية خالصة وقيم ذاتية أخرى غير صفرية، وقيمتها العرضية لا تساوي الصفر. ينتج عن هذا البحث نقطة التوازن المتوطنة حيث يحدث تشعب هوبف. تظهر المحاكاة العددية للرسم البياني في الحالة ١ أن الخلايا السرطانية ستزداد دون حسيب ولا رقيب. في الحالة ٢، تظهر نتائج الرسم البياني أن نقطة التوازن المتوطنة للأورام الكبيرة مستقرة. في الحالة ٣، تُظهر نتائج الرسم البياني أنه سيكون هناك تشعب من نقطة التوازن المستوطنة عن طريق الاضطرابات من قيمة المعلمة γ . في الحالة ٤، تظهر نتائج الرسم البياني أن نقطة التوازن الصغيرة المتوطنة للورم مستقرة. أخيراً، في الحالة ٥، تُظهر نتائج الرسم البياني نقطة توازن مستقرة خالية من الأمراض. تم الاستنتاج أنه على الرغم من أن النموذج الرياضي بسيط، إلا أنه يمكن أن يظهر خصائص ديناميكية متغيرة، بحيث تصبح بعض الظواهر المرصودة سريريًا واضحة جدًا.

BAB 1

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor adalah pertumbuhan tidak normal dari sekelompok sel-sel yang ada di dalam tubuh. Tumor berawal dari adanya gangguan yang terjadi pada kendali regulasi pertumbuhan sel-sel normal saat proses mutasi DNA, sehingga terjadi proliferasi (pembelahan) yang berlebihan dan tak terkoordinasi serta apoptosis (kematian sel) menurun secara signifikan. Dalam bahasa medisnya, tumor dikenal sebagai neoplasia. Neo berarti baru dan plasia berarti pertumbuhan atau pembelahan, jadi neoplasia merupakan pertumbuhan sel baru yang berbeda dari pertumbuhan sel-sel disekitarnya yang normal. Secara umum sel tubuh memiliki dua tugas utama yaitu melaksanakan aktivitas fungsionalnya dan berkembang biak dengan membelah diri. Namun dalam kasus sel tumor yang terjadi adalah hampir semua energi sel digunakan untuk aktivitas berkembang biak semata (Prameswari, 2011).

Menurut pandangan Islam setiap masalah pasti ada penyelesaiannya. Sesulit apapun permasalahan yang tengah dihadapi selama kita terus berusaha menyelesaikannya, maka pasti ada jalan keluar yang dapat digunakan sebagai upaya pemecahan dari masalah tersebut. Semakin kompleks suatu permasalahan akan menuntut kita untuk selalu berupaya mencari pemecahannya. Sebagaimana dalam firman Allah di bawah ini

إِنَّ اللَّهَ لَا يُعَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُعَيِّرُوهُمَا بِأَنفُسِهِمْ ۗ

Artinya: “Sesungguhnya Allah tidak akan mengubah keadaan suatu kaum sebelum mereka mengubah keadaan diri mereka sendiri” (QS. Ar-Ra’d 13:11).

Berdasarkan ayat diatas sudah jelas bahwa ketika menghadapi suatu permasalahan dalam kehidupan, kita harus berusaha untuk mencari penyelesaian dari permasalahan tersebut. Karena jika tidak ada keinginan berikhtiar dari dalam diri kita untuk mengatasinya maka Allah pun tidak akan membantu kita. Sama halnya ketika kita menghadapi masalah kesehatan seperti tumor. Harus ada upaya nyata, baik itu dengan mengamati ataupun meneliti sehingga ditemukan suatu alternatif solusi untuk mengatasi masalah kesehatan seperti tumor.

Dalam tubuh kita sudah terdapat sistem imun yang berperan dalam menghadapi berbagai penyakit yang menyerang tubuh. Salah satu sistem imun yang mempunyai peran yang penting dalam tubuh yaitu limfosit. Limfosit memainkan peran mendasar dalam sistem imunitas tubuh karena pengaruhnya terhadap respons imun, seperti mikroorganisme infeksius dan benda asing lainnya. Limfosit berperan dalam sistem imunitas spesifik untuk melindungi tubuh dari mikroorganisme serta tumor dan menyebabkan graft rejection atau penolakan jaringan setelah transplantasi organ. Limfosit didapatkan di darah dan limfe. Limfosit juga didapatkan pada organ limfoid, seperti timus, nodus limfatikus, limpa, dan apendiks (pada manusia).

Upaya untuk memahami dan mempelajari penyakit tumor dapat dilakukan dengan mengkonstruksi masalah menggunakan pemodelan matematika. Sistem masalah yang melibatkan limfosit muda, limfosit dewasa, dan tumor begitu kompleks ditataran mikroskopik sampai dengan makroskopik. Model yang diformulasikan mempresentasikan kompleksitas yang dimaksud sehingga dinamika

imun tumor dapat dipelajari. Terdapat beberapa penelitian terdahulu yang membahas mengenai dinamika imun tumor. Bell (1973) menerapkan sistem interaksi predator-mangsa klasik untuk menggambarkan respon sel efektor terhadap pertumbuhan sel tumor. Kuznetsov dkk (1994) memperhitungkan penetrasi sel tumor oleh sel efektor dan menyajikan model matematis respon sel limfosit T Sitotoksik (CTL) terhadap pertumbuhan tumor imunogenik. Pillis dkk (2000) menerapkan model matematika untuk menyelidiki mekanisme interaksi antara sel tumor dan berbagai sel efektor imun, dan menerapkan perhitungan numerik untuk membahas efek pengobatan dari rejimen terapi yang berbeda. Liu dkk (2012) mengembangkan model matematis sel tumor yang memunculkan respon imun yang diusulkan oleh delisi dan Rescigno (1977), untuk menyelidiki dinamika interaksi tumor dan sistem kekebalan tubuh. Liu dan Ruan membuat asumsi model yang lebih realistis dengan mengharuskan limfosit melewati dua tahap perkembangan yaitu limfosit muda dan limfosit dewasa, dan mengklaim bahwa hanya limfosit pada tahap kedualah yaitu limfosit dewasa yang efektif dalam membunuh sel tumor.

Dalam pembahasan ini akan dilakukan penelitian dengan mengikuti ide-ide dari pemodelan yang diberikan oleh Liu dan Ruan, namun bedanya pada penelitian ini lebih memilih untuk membangun model matematika yang sederhana tetapi masuk akal untuk menggambarkan beberapa fenomena yang diamati secara klinis sesuai dengan model yang diberikan oleh Liuyong Pang, dkk. Selanjutnya dengan model yang diberikan oleh Liuyong Pang, dkk akan dilakukan analisis dinamik untuk menemukan kestabilan titik kesetimbangan, lalu melakukan analisis bifurkasi, dan melakukan simulasi numerik untuk menggambarkan stabilitas keseimbangan dan keberadaan solusi periodik stabil dengan menggunakan metode

ode45. Sehingga akan didapatkan hasil yang mencerminkan fenomena yang diamati secara klinis, dan memahami faktor kunci yang mempengaruhi hasil dari respon antitumor se jelas mungkin.

1.2 Rumusan Masalah

Adapun permasalahan yang akan diajukan pada penelitian ini adalah

1. Bagaimana analisis dinamik dari model matematika respon imun anti-tumor?
2. Bagaimana analisis bifurkasi dari model matematika respon imun anti-tumor?
3. Bagaimana simulasi numerik dari model matematika respon imun anti-tumor dengan menggunakan metode ode45?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui analisis dinamik dari model matematika respon imun anti-tumor?
2. Untuk mengetahui analisis bifurkasi dari model matematika respon imun anti-tumor?
3. Untuk mengetahui simulasi numerik dari model matematika respon imun anti-tumor dengan menggunakan metode ode45?

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian pada tugas akhir ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut

1. Membantu menentukan faktor kunci yang mempengaruhi hasil dari respon anti-tumor secepat mungkin.
2. Memperoleh pengetahuan dalam menginterpretasikan hasil analisis dan simulasi pada model respon imun anti-tumor.
3. Dapat dijadikan sebagai rujukan tentang penyakit tumor pada perkembangan ilmu matematika.

1.5 Batasan Masalah

Pembahasan permasalahan dalam penelitian ini dibatasi oleh beberapa hal sebagai berikut

1. Model yang akan digunakan dalam penelitian ini, yaitu model yang dibentuk oleh Liuyong Pang, dkk

$$\frac{dL_1}{dt} = -\lambda_1 \left(L_1 - \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0 \right) + \alpha_1 \frac{TL_2}{\eta + T}$$

$$\frac{dL_2}{dt} = \lambda_1 L_1 - \alpha_3 L_2$$

$$\frac{dT}{dt} = \lambda_2 T - \alpha_2 TL_2$$

yang disederhanakan dengan mensubstitusi $L_1 - \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0 = \frac{\alpha_1}{\alpha_2} x$, $L_2 =$

$\frac{\lambda_1}{\alpha_2} y$, $T = \eta z$ dan $t = \frac{1}{\lambda_1} \tau$. Sehingga kita miliki sistem yang sederhana yaitu

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + \frac{yz}{1+z}$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \alpha x - \beta y + \gamma$$

$$\frac{dz}{d\tau} = \delta z - zy$$

dimana $\alpha = \frac{\alpha_1}{\lambda_1}$, $\beta = \frac{\alpha_3}{\lambda_1}$, $\gamma = \frac{\alpha_2 \lambda_0}{\lambda_1^2} L_0$ dan $\delta = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}$

2. Diasumsikan $L_1 = x$ adalah limfosit T muda, $L_2 = y$ adalah limfosit T dewasa, dan $T = z$ adalah sel tumor.
3. Hanya limfosit T dewasa yang mampu membunuh sel tumor.
4. Limfosit T dewasa yang telah berinteraksi dengan sel tumor beberapa kali dan tidak efektif akan diinaktivasi atau tidak akan bisa melawan tumor lagi.
5. Limfosit T muda biasanya ada di dalam tubuh, bahkan ketika tidak ada sel tumor, karena mereka adalah bagian dari respon imun bawaan.
6. Karena adanya tumor, limfosit yang masih muda dapat berkembang biak dengan stimulasi sel tumor.
7. Pembahasan model pada skripsi ini yaitu model matematika respon imun anti-tumor sesuai dengan model yang sudah ditulis oleh Liuyong Pang, Sanhong Liu, Xinan Zhang, Tianhai Tian (2019) dalam jurnal yang berjudul *Mathematical Modeling and Dynamic Analysis of Anti-Tumor Immune Response*.

1.6 Definisi Istilah

Dalam penelitian ini terdapat beberapa istilah yang digunakan

Limfosit T muda : Limfosit T muda adalah sel yang belum menemukan antigen spesifiknya yang sebagian

besar berasal dari sel induk sumsum tulang (Darwin, dkk., 2021).

Limfosit T dewasa : Limfosit T dewasa adalah sel telah mengenali antigen spesifiknya, yang kemudian akan berproliferasi dan berdiferensiasi menjadi salah satu dari beberapa subset limfosit T efektor (Darwin, dkk., 2021).

Tumor : Tumor adalah gangguan patologis pertumbuhan sel yang ditandai dengan proliferasi sel yang berlebihan, tidak terkontrol, dan tidak normal yang dapat bersifat padat maupun berisi cairan (Sinta, 2018).

Antigen : Sebuah zat yang merangsang respon imun, terutama dalam menghasilkan antibodi (Arif dan Anasagi, 2019).

Efektor : Sel atau organ yang menghasilkan tanggapan terhadap rangsangan antibodi (Arif dan Anasagi, 2019).

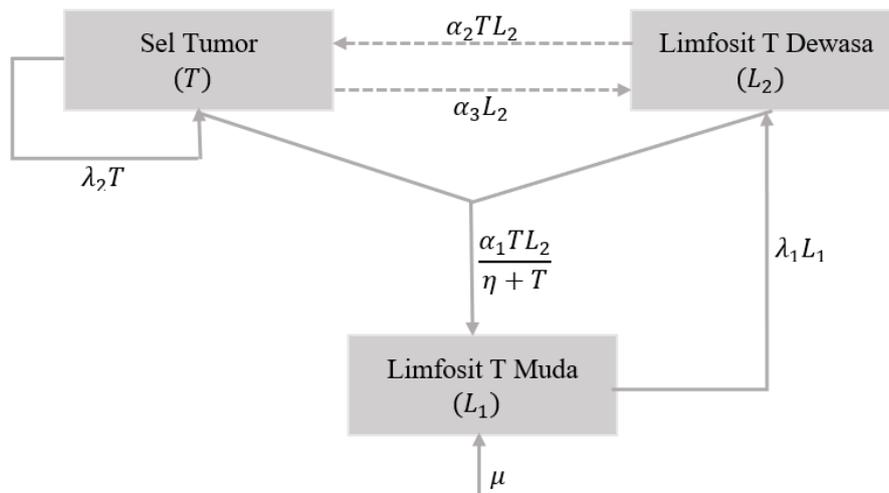
Fagositosis : Sel-sel yang berfungsi mematikan mikroorganisme asing di sekitarnya dengan cara meluluhkannya ke dalam plasma selnya, misalnya sel darah putih memakan kuman (Arif dan Anasagi, 2019).

- Imunogenik : Sifat menghasilkan respons kekebalan pada tubuh antibodi (Arif dan Anasagi, 2019).
- Limfosit T Sitotoksik: Sel-sel T yang dapat membunuh sel lain, misal sel-sel yang terinfeksi patogen intraseluler (Arif dan Anasagi, 2019).
- Mikroba : Jasad, bakteri, jamur, virus, protozoa dan ganggang uniseluler antibodi (Arif dan Anasagi, 2019).
- Molekul : Bagian terkecil senyawa yang terbentuk dari kumpulan atom yang terikat secara kimia. Bagian terkecil senyawa yang masih sanggup memperlihatkan sifat-sifat dari senyawa itu (Arif dan Anasagi, 2019).
- Monosit : Sel yang terdiri atas butir-butir kecil berisi sitoplasma (Arif dan Anasagi, 2019).
- Sel : Bagian atau bentuk terkecil dari organisme, terdiri atas satu atau lebih inti, protoplasma, dan zat-zat mati yang dikelilingi oleh selaput sel (Arif dan Anasagi, 2019).

BAB II
KAJIAN TEORI

2.1 Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor

Liuyong Pang, dkk (2019) merumuskan model yang mendeskripsikan reaksi kekebalan imun terhadap tumor. Model disajikan secara sederhana namun masuk akal, untuk menggambarkan beberapa fenomena yang diamati secara klinis. Model tersebut terdiri dari tiga kompartemen, yaitu jumlah limfosit T muda ($L_1(t)$), jumlah limfosit T dewasa ($L_2(t)$), dan jumlah sel tumor ($T(t)$) yang dapat dijelaskan dalam diagram berikut



Gambar 2.1 Diagram Kompartemen Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor

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

$$\frac{dL_1}{dt} = -\lambda_1 \left(L_1 - \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0 \right) + \alpha_1 \frac{TL_2}{\eta + T} \quad (2.1)$$

Kompartemen L_1 mempresentasikan jumlah limfosit T muda. Pada suku pertama limfosit T muda berkurang karena adanya λ_1 yang merupakan laju transformasi dari limfosit T muda menjadi limfosit T dewasa dan limfosit T muda dapat diproduksi dengan kecepatan tetap λ_0 dari sistem hemopoitek. Pada suku kedua limfosit T muda bertambah karena adanya $\alpha_1 \frac{TL_2}{\eta+T}$ yang merupakan istilah untuk limfosit T muda yang berkembang biak dengan stimulasi sel tumor dengan α_1 adalah tingkat rekrutmen maksimum limfosit T muda.

$$\frac{dL_2}{dt} = \lambda_1 L_1 - \alpha_3 L_2 \quad (2.2)$$

Kompartemen L_2 mempresentasikan jumlah limfosit T dewasa. Pada suku pertama limfosit T dewasa bertambah karena adanya λ_1 yang merupakan laju transformasi limfosit T muda menjadi limfosit T dewasa. Pada suku kedua limfosit T dewasa mengalami pengurangan karena sebelumnya diasumsikan inaktivasi potensi sitolitik terjadi ketika limfosit T dewasa telah berinteraksi dengan sel tumor beberapa kali dan tidak lagi efektif dengan α_3 merupakan tingkat inaktivasi dari limfosit T dewasa.

$$\frac{dT}{dt} = \lambda_2 T - \alpha_2 T L_2 \quad (2.3)$$

Kompartemen T mempresentasikan jumlah sel tumor. Pada suku pertama sel tumor mengalami penambahan karena adanya pertumbuhan sel tumor dalam tubuh yang dilambangkan dengan λ_2 . Diasumsikan bahwa hanya limfosit T dewasa yang bisa membunuh sel tumor, sehingga pada suku kedua terdapat pengurangan pada sel tumor karena adanya interaksi antara sel tumor dengan limfosit T dewasa dengan α_2 merupakan laju sel tumor yang dibunuh oleh limfosit T dewasa.

Berdasarkan penjelasan diatas maka diperoleh sistem persamaan diferensial untuk model matematika respon imun anti-tumor, sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dL_1}{dt} &= -\lambda_1 \left(L_1 - \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0 \right) + \alpha_1 \frac{TL_2}{\eta + T} \\ \frac{dL_2}{dt} &= \lambda_1 L_1 - \alpha_3 L_2 \\ \frac{dT}{dt} &= \lambda_2 T - \alpha_2 TL_2\end{aligned}\quad (2.4)$$

yang disederhanakan dengan mensubstitusi $L_1 - \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0 = \frac{\alpha_1}{\alpha_2} x$, $L_2 = \frac{\lambda_1}{\alpha_2} y$, $T = \eta z$ dan $t = \frac{1}{\lambda_1} \tau$. Sehingga kita miliki sistem yang sederhana yaitu

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= -x + \frac{yz}{1+z} \\ \frac{dy}{d\tau} &= \alpha x - \beta y + \gamma \\ \frac{dz}{d\tau} &= \delta z - zy\end{aligned}\quad (2.5)$$

dimana $\alpha = \frac{\alpha_1}{\lambda_1}$, $\beta = \frac{\alpha_3}{\lambda_1}$, $\gamma = \frac{\alpha_2 \lambda_0}{\lambda_1^2} L_0$ dan $\delta = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}$

Parameter dan variabel yang digunakan dalam model matematika respon imun anti-tumor antara lain:

Tabel 2.1 Parameter Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor

No	Parameter	Keterangan
1	$\mu = \lambda_0$	Kecepatan tetap diproduksinya limfosit T muda
2	λ_1	Laju transformasi dari limfosit T muda menjadi limfosit T dewasa
3	λ_2	Pertumbuhan sel tumor dalam tubuh
4	α	Banyaknya limfosit T dewasa dari hasil transformasi limfosit T muda

5	β	Banyaknya limfosit T dewasa setelah terjadinya inaktivasi
6	γ	Laju pertumbuhan intrinsik limfosit T dewasa pada kondisi tertentu
7	δ	Banyaknya sel tumor setelah interaksi dengan limfosit T dewasa
8	α_1	Tingkat rekrutmen maksimum limfosit T muda
9	α_2	Laju sel tumor yang dibunuh oleh limfosit T dewasa
10	α_3	Tingkat inaktivasi dari limfosit T dewasa.
11	γ_1^* dan γ_2^*	Dua akar positif dari $f(\gamma) = 0$

Sumber : Liuyong Pang, dkk (2019)

Tabel 2.2 Parameter dan Nilai dari Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor

No	Parameter	Nilai	Satuan
1	α	0.3	Per hari
2	β	0.6	Per hari
3	δ	10	Per hari
4	γ_1^*	3.88	Per hari
5	γ_2^*	4.64	Per hari

Sumber : Liuyong Pang, dkk (2019)

Tabel 2.3 Nilai Awal dari Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor

No	Variabel	Keterangan	Nilai Awal	Satuan
1	L_1	Limfosit T muda	4	Sel/ μ L darah
2	L_2	Limfosit T dewasa	10	Sel/ μ L darah
3	T	Sel Tumor	1.5	Sel/ μ L darah

Sumber : Dan Liu, dkk (2012)

Tabel 2.4 Setiap Kondisi dari Model Matematika Respon Imun Anti-Tumor

No	Kondisi	Parameter γ	
		Nilai	Satuan
1	Ketika $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$	2	Per hari
2	Ketika $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$	3.5	Per hari
3	Ketika $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$	4	Per hari
4	Ketika $\gamma_2^* < \gamma < \beta\delta$	5	Per hari
5	Ketika $\gamma > \beta\delta$	6.2	Per hari

Sumber : Liuyong Pang, dkk (2019)

2.2 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial merupakan salah satu alternatif yang dapat digunakan dalam menyelesaikan permasalahan yang berkaitan dengan kehidupan dunia nyata. Hal inilah yang menjadi alasan utama pentingnya persamaan diferensial dalam matematika karena persamaan diferensial muncul begitu alami dan luas dalam bidang aplikasi, mulai dari teknik, fisika, ekonomi, dan biologi, dan lainnya. Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat satu atau lebih turunan-turunan dari fungsi yang tidak diketahui (Waluya, 2006). Terdapat dua jenis persamaan diferensial jika dilihat berdasarkan jumlah peubah bebasnya, diantaranya yaitu persamaan diferensial biasa (PDB) dan persamaan diferensial parsial (PDP).

2.3 Persamaan Diferensial Biasa (PDB)

Persamaan diferensial biasa adalah suatu persamaan diferensial dimana fungsi yang dicari tergantung dari satu variabel independen (bebas). Secara umum

persamaan diferensial biasa dapat ditulis sebagai berikut $F(t, y, y', y'', y''', \dots, y^{(n)}) = 0$ (Strauss, 2007). Contoh persamaan diferensial biasa adalah

$$\frac{dy}{d\tau} = \alpha x - \beta y + \gamma \quad (2.6)$$

$$\frac{dz}{d\tau} = \delta z - zy \quad (2.7)$$

Persamaan (2.6) dan (2.7) merupakan persamaan diferensial biasa karena variabel terikat y bergantung pada satu variabel independen (bebas) yaitu τ .

2.4 Persamaan Diferensial Biasa Linear dan Nonlinear

Terdapat dua jenis persamaan diferensial biasa jika dilihat berdasarkan sifat kelinearan dari peubah tak bebasnya, diantaranya yaitu persamaan diferensial biasa linear dan nonlinear. Persamaan diferensial biasa linear yang mempunyai bentuk umum $F(t, y, y', y'', y''', \dots, y^{(n)}) = 0$ dapat digolongkan ke dalam persamaan diferensial biasa linier apabila F adalah linier dalam variabel-variabel $t, y, y', y'', y''', \dots, y^{(n)}$ (Waluya, 2006). Persamaan diferensial biasa linear yang berorde n memiliki tiga ciri seperti berikut (Baiduri, 2002).

1. Variabel tak bebas dan turunan-turunannya hanya berderajat Satu.
2. Tidak terdapat perkalian antar variabel-variabel tak bebas, tidak ada perkalian antara suatu turunan dengan turunan lainnya, dan tidak ada perkalian antara variabel tak bebas dengan turunannya.
3. Tidak terdapat suatu fungsi transenden dari variabel-variabel tak bebas dan turunannya

Secara umum bentuk persamaan diferensial linear biasa orde n , yang memiliki ciri-ciri diatas dapat ditulis:

$$a_0(t)y^{(n)} + a_{n-1}(t)y^{(n-1)} + \dots + a_1(t)y' + a_n(t)y = f(t) \quad (2.8)$$

Suatu persamaan diferensial dikatakan linear jika memenuhi ketiga syarat diatas, namun jika tidak memenuhi salah satu maka dapat disebut persamaan diferensial nonlinear. Berikut contoh persamaan diferensial:

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + \frac{yz}{1+z} \quad (2.9)$$

Persamaan (2.9) dinamakan persamaan diferensial karena terdapat perkalian variabel tak bebas y dan z pada $\frac{yz}{1+z}$.

2.5 Sistem Persamaan Diferensial Biasa

Sistem persamaan diferensial biasa adalah suatu sistem persamaan yang terdiri dari dua atau lebih persamaan diferensial dengan fungsi yang tidak diketahui. Setiap sistem yang terdapat di dalamnya memiliki keterkaitan satu sama lain dan konsisten. Sistem persamaan diferensial dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= g_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= g_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{aligned} \quad (2.10)$$

x_1, x_2, \dots, x_n adalah variabel terikat dan t adalah variabel bebasnya, sehingga $x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), \dots, x_n = x_n(t)$, dimana $\frac{dx_n}{dt}$ merupakan turunan fungsi x_n

terhadap t , dan g_n adalah fungsi yang tergantung pada variabel x_1, x_2, \dots, x_n dan t (Neuhauser, 2004). Sistem persamaan diferensial biasa dapat dibagi berdasarkan kelinierannya menjadi dua yaitu sistem persamaan diferensial linier dan sistem persamaan diferensial nonlinier. Suatu sistem persamaan diferensial disebut linier jika sistem persamaan tersebut terdiri lebih dari satu persamaan linier yang saling terkait, sedangkan sistem persamaan diferensial disebut nonlinier jika sistem persamaan tersebut terdiri lebih dari satu persamaan nonlinier yang saling terkait (Boyce & DiPrima, 2001). Salah satu contoh dari bentuk sistem persamaan diferensial adalah model matematika respon imun anti-tumor yaitu sebagai berikut

$$\begin{aligned}\frac{dx}{d\tau} &= -x + \frac{yz}{1+z} \\ \frac{dy}{d\tau} &= \alpha x - \beta y + \gamma \\ \frac{dz}{d\tau} &= \delta z - zy\end{aligned}\tag{2.11}$$

dengan x, y, z adalah variabel terikat dan τ adalah variabel bebas, sehingga dapat dinyatakan dengan $x(\tau), y(\tau)$, dan $z(\tau)$.

2.6 Analisis Dinamik Model

Pada penelitian ini dilakukan analisis dinamik model untuk mengetahui kestabilan dari suatu sistem persamaan diferensial pada model matematika. Adapun langkah-langkah yang dilakukan untuk menganalisis kestabilan dari suatu sistem persamaan yaitu, terlebih dahulu kita harus mencari titik kesetimbangan atau titik tetap dari suatu sistem persamaan. Kemudian lakukan linearisasi untuk menemukan matriks Jacobi di sekitar titik kesetimbangannya. Selanjutnya dengan menggunakan matriks Jacobi yang sudah diperoleh, carilah nilai-nilai eigennya. Apabila semua

nilai eigen yang kita peroleh bernilai negatif maka titik kesetimbangan tersebut dapat dikatakan stabil, namun sebaliknya jika dari nilai-nilai eigen yang kita peroleh terdapat eigen yang bernilai positif maka titik kesetimbangan tersebut tidak stabil.

2.6.1 Titik Kesetimbangan

Misal diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = g(x, y) \quad (2.12)$$

Dengan f dan g merupakan fungsi kontinu dari x dan y , serta derivatif parsial pertamanya juga kontinu. Titik kritis sistem (2.12) adalah titik $\bar{x} = (x, y)$ sedemikian sehingga $f(\bar{x}) = g(\bar{x}) = 0$. Titik kritis \bar{x} merupakan solusi dari sistem persamaan diferensial (2.12) yang bernilai konstan, sebab $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut keadaan setimbang, sehingga titik kritis tersebut juga titik kesetimbangan (Edward dan Penney, 2001). Titik kesetimbangan disebut juga titik stasioner (tetap) atau suatu posisi yang mantap (steady state) dari variabel, maka $\bar{x} = (x, y)$ adalah titik kesetimbangan (Robinson, 2004).

2.6.2 Linierisasi

Linierisasi adalah proses pendekatan persamaan diferensial non-linier dengan persamaan linier untuk membantu memahami persamaan diferensial non-linier (Boyce & DiPrima, 2001). Berikut linierisasi yang dilakukan pada sistem (2.11) dan dapat dimisalkan dengan,

$$\frac{dx}{d\tau} = -x + \frac{yz}{1+z} = f_1(x, y, z) \quad (2.13)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \alpha x - \beta y + \gamma = f_2(x, y, z) \quad (2.14)$$

$$\frac{dz}{d\tau} = \delta z - zy = f_3(x, y, z) \quad (2.15)$$

Kemudian, terdapat (x_0, y_0, z_0) yang merupakan titik kesetimbangan dari sistem persamaan non-linier. Karena itu dilakukan pendekatan disekitar titik (x_0, y_0, z_0) dengan mengekspansi menurut deret Taylor untuk menghilangkan suku tak linier. Misalkan, digunakan titik kesetimbangan $(x_0, y_0, z_0) = (0,0,0)$ Berikut linierisasi pada sistem persamaan (2.11)

$$f_1(x, y, z) \approx f_1(x_0, y_0, z_0) + \frac{\partial f_1}{\partial x}(x_0, y_0, z_0)(x - x_0) \\ + \frac{\partial f_1}{\partial y}(x_0, y_0, z_0)(y - y_0) + \frac{\partial f_1}{\partial z}(x_0, y_0, z_0)(z - z_0)$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial x}(x_0, y_0, z_0) = -1$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial y}(x_0, y_0, z_0) = \frac{z}{1+z}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial z}(x_0, y_0, z_0) = \frac{y}{(1+z)^2}$$

$$f_2(x, y, z) \approx f_2(x_0, y_0, z_0) + \frac{\partial f_2}{\partial x}(x_0, y_0, z_0)(x - x_0) \\ + \frac{\partial f_2}{\partial y}(x_0, y_0, z_0)(y - y_0) + \frac{\partial f_2}{\partial z}(x_0, y_0, z_0)(z - z_0)$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial x}(x_0, y_0, z_0) = \alpha$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial y}(x_0, y_0, z_0) = -\beta$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial z}(x_0, y_0, z_0) = 0$$

$$f_3(x, y, z) \approx f_3(x_0, y_0, z_0) + \frac{\partial f_3}{\partial x}(x_0, y_0, z_0)(x - x_0) \\ + \frac{\partial f_3}{\partial y}(x_0, y_0, z_0)(y - y_0) + \frac{\partial f_3}{\partial z}(x_0, y_0, z_0)(z - z_0)$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial x}(x_0, y_0, z_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial y}(x_0, y_0, z_0) = -z$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial z}(x_0, y_0, z_0) = \delta - y$$

sehingga diperoleh matrik Jacobi dari persamaan linear pada titik kesetimbangan (x_0, y_0, z_0) adalah

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} & \frac{\partial f_1}{\partial z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} & \frac{\partial f_2}{\partial z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x} & \frac{\partial f_3}{\partial y} & \frac{\partial f_3}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & \frac{z}{1+z} & \frac{y}{(1+z)^2} \\ \alpha & -\beta & 0 \\ 0 & -z & \delta - y \end{bmatrix} \quad (2.16)$$

dimana semua turunan parsial dalam matriks adalah hasil dari titik kesetimbangan (x_0, y_0, z_0) .

2.6.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Jika A adalah suatu matriks $n \times n$, maka vektor $x \in R^n$ dengan $x \neq 0$, disebut vektor eigen dari A jika Ax adalah suatu perkalian skalar dari x , yaitu

$$Ax = \lambda x \quad (2.17)$$

untuk skalar sembarang λ . Skalar λ disebut nilai eigen dari A , dan x disebut suatu vektor eigen dari A yang bergantung dengan λ . Lalu nilai eigen dari matriks A dapat diperoleh dengan persamaan (2.17) kemudian dapat dituliskan kembali $Ax = \lambda x$ sebagai (Waluya, 2006)

$$(A - \lambda I)x = 0 \quad (2.18)$$

dimana I merupakan matriks identitas, untuk mendapatkan nilai eigen dari λ , maka perlu dicari suatu solusi bukan nol dari persamaan (2.11) jika dan hanya jika

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.19)$$

atau

$$\det(\lambda I - A) = 0 \quad (2.20)$$

Persamaan polinomial terhadap variabel λ dapat diperoleh berdasarkan persamaan (2.11). Skalar λ yang memenuhi persamaan karakteristik yang tak lain adalah nilai eigen dari A (Anton, 2004).

2.6.4 Kestabilan Titik Keseimbangan

Sifat kestabilan titik keseimbangan dapat digunakan untuk mengetahui penyelesaian sistem persamaan diferensial. Penyelesaian kestabilan titik keseimbangan dapat diselesaikan secara analitik maupun numerik. Secara umum titik keseimbangan memiliki beberapa syarat yaitu

Tabel 2.5 Jenis Kestabilan Titik Tetap Sistem Linier

Nilai eigen	Kestabilan titik tetap	Jenis titik tetap (x^*, y^*)
$\lambda_{1,2} > 0$	Tidak stabil	Titik simpul (Node)
$\lambda_{1,2} < 0$	Stabil asimtotik	Titik simpul (Node)
$\lambda_2 < 0$ dan $\lambda_1 > 0$	Tidak stabil	Titik pelana (Saddle)
$\lambda_1 = \lambda_2 > 0$	Tidak stabil	Titik bintang (Star)
$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Stabil asimtotik	Titik Simpul (Node)
$\lambda_{1,2} = k \pm bi$, dengan $k > 0$ $k < 0$	Tidak stabil	Titik spiral
$\lambda_1 = bi$ dan $\lambda_2 = -bi$ dengan $i \neq 0$	Stabil	Titik pusat (Center)

2.6.5 Kriteria Routh-Hurwitz

Menurut Ndi (2018) Routh-Hurwitz merupakan suatu cara atau teknik yang digunakan untuk menentukan kestabilan. Misalkan diketahui suatu persamaan karakteristik seperti di bawah ini:

$$p(\lambda) = \lambda^n + \alpha_1 \lambda^{n-1} + \alpha_2 \lambda^{n-2} + \dots + \alpha_{n-1} \lambda + \alpha_n \quad (2.21)$$

dengan koefisien α_i merupakan suatu konstanta riil serta $i = 1, 2, \dots, n$.

Mendefinisikan suatu n matriks Routh-Hurwitz menggunakan koefisien α_i dengan berdasarkan persamaan karakteristik.

$$H_1 = [\alpha_1], H_2 = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 1 \\ \alpha_3 & \alpha_2 \end{bmatrix}, H_3 = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 1 & 0 \\ \alpha_3 & \alpha_2 & \alpha_1 \\ \alpha_5 & \alpha_4 & \alpha_3 \end{bmatrix},$$

$$H_4 = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 1 & 0 & 0 & \dots & 0 & 0 \\ \alpha_3 & \alpha_2 & \alpha_1 & 1 & \dots & 0 & 0 \\ \alpha_5 & \alpha_4 & \alpha_3 & \alpha_2 & \dots & 0 & 0 \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \dots & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & \alpha_{n-1} & \alpha_{n-2} \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \dots & 0 & \alpha_n \end{bmatrix} \text{ dengan } \alpha_j = 0 \text{ apabila } j > n.$$

Jika semua akar dari polinomial $P(\lambda)$ adalah negatif atau mempunyai bagian riil yang negatif jika dan hanya jika determinan dari semua matriks Hurwitz adalah positif.

$$\text{Det } H_j > 0, \quad j = 1, 2, 3, \dots, n$$

Sehingga jika pada polinomial yang memiliki derajat $n = 3$ kriteria Routh-Hurwitz yaitu seperti di bawah ini :

$$n = 3: \alpha_1 > 0, \alpha_2 > 0, \alpha_3 > 0, \text{ dan } \alpha_1 \cdot \alpha_2 - \alpha_3 > 0$$

Contoh :

Diberikan polinomial berderajat 3 yaitu : $\lambda^3 + \alpha_1\lambda^2 + \alpha_2\lambda + \alpha_3 = 0$

$$\text{Matriks Hurwitz dari polinomial tersebut adalah } H = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 1 & 0 \\ \alpha_3 & \alpha_2 & \alpha_1 \\ 0 & 0 & \alpha_3 \end{bmatrix}$$

Dari matriks H_3 diperoleh :

$$H_1 = [\alpha_1] = \alpha_1$$

$$H_2 = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 1 \\ \alpha_3 & \alpha_2 \end{bmatrix} = \alpha_1\alpha_2 - \alpha_3$$

$$H_3 = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 1 & 0 \\ \alpha_3 & \alpha_2 & \alpha_1 \\ \alpha_5 & \alpha_4 & \alpha_3 \end{bmatrix} = \alpha_3(\alpha_1\alpha_2 - \alpha_3)$$

Agar semua polinomial di atas memiliki bagian riil negatif, maka harus memenuhi sebagai berikut.

$$H_1 > 0 \Leftrightarrow \alpha_1 > 0$$

$$H_2 > 0 \Leftrightarrow \alpha_1 \alpha_3 - \alpha_3 > 0$$

$$H_3 > 0 \Leftrightarrow \alpha_3(\alpha_1 \alpha_3 - \alpha_3) > 0 \Leftrightarrow \alpha_3 > 0$$

Sehingga semua akar polinomial $\lambda^3 + \alpha_1 \lambda^2 + \alpha_2 \lambda + \alpha_3 = 0$ mempunyai bagian riil negatif, jika :

1. $\alpha_1 > 0$, $\alpha_2 > 0$, dan $\alpha_3 > 0$
2. $\alpha_1 \alpha_3 - \alpha_3 > 0$

2.6.6 Matriks Generasi Selanjutnya

Pendekatan matriks generasi selanjutnya bergantung pada pengamatan karakteristik bilangan reproduksi dasar yang dilakukan dengan menganggap transmisi penyakit terjadi dalam keturunan, yaitu melahirkan individu baru yang juga terinfeksi. Yang berarti proses infeksi berkaitan dengan proses demografi dalam generasi yang terinfeksi secara berurutan (Boyce & DiPrima, 2001). Jika jumlah generasi selanjutnya bertambah pesat, maka dapat terjadi epidemi. Berikut ini langkah – langkah penerapan matriks generasi selanjutnya:

1. Persamaan diferensial biasa dibuat sedemikian hingga n kompartemen pertama dari sistem persamaan diferensial biasa sesuai dengan kompartemen terinfeksi. Sistem persamaan diferensial ini dapat ditulis seperti berikut:

$$\begin{aligned} x'_k &= f_k(x, y) \\ y'_j &= g_j(x, y) \end{aligned} \tag{2.22}$$

2. Persamaan pada ruas kanan dapat dipisah menjadi

$$\begin{aligned} x'_k &= f_k(x, y) - V_k(x, y) & k &= 1, 2, \dots, n \\ x'_k &= f_k(x, y) & j &= 1, 2, \dots, n \end{aligned} \tag{2.23}$$

Dengan $F_k(x, y)$ merupakan tingkat kemunculan infeksi pada kompartemen k dan $V_k(x, y)$ merupakan transisi lainnya yaitu kelahiran, perkembangan, kematian, penyakit dan kesembuhan. Asumsikan $y' = g(0, y)$ mempunyai titik ekuilibrium $\varepsilon_{0,j} = (0, y_0)$ sehingga semua keadaan dengan kondisi awal dalam bentuk $(0, y)$ mendekati $(0, y_0)$ maka didapatkan

$$F = \frac{\partial F_k(x, y)}{\partial x_j}, \quad V = \frac{\partial V_k(x, y)}{\partial x_j} \quad (2.24)$$

dimana $F_k(x, y)$ dan $V_k(x, y)$ merupakan linierisasi dari bentuk persamaan (2.24) disekitar titik ekuilibrium, sehingga matriks k didefinisikan sebagai (Martcheva, 2015).

$$k = FV^{-1} \quad (2.25)$$

2.6.7 Bilangan Reproduksi Dasar

Menurut Driessche dan Watmough, bilangan reproduksi dasar (R_0) adalah jumlah infeksi sekunder yang dihasilkan oleh individu yang terinfeksi tunggal. Dapat dinyatakan sebagai produk dari durasi yang diharapkan dari periode menular dan tingkat infeksi sekunder terjadi. Model kompartemen untuk penularan penyakit, suatu kompartemen (kelas) disebut kompartemen penyakit jika individu-individu di dalamnya terinfeksi penyakit. Misalkan terdapat n kelas terinfeksi dan m kelas yang tidak terinfeksi. Model kompartemen dapat ditulis dalam bentuk berikut:

$$\begin{aligned} \dot{x}_i &= \mathcal{F}_i(x, y) - \mathcal{V}_i(x, y), i = 1, \dots, n, x \in \mathbb{R}^n \\ \dot{y}_j &= g_j(x, y), j = 1, \dots, m, y \in \mathbb{R}^m \end{aligned} \quad (2.26)$$

dengan

x adalah kelas yang terinfeksi penyakit,

y adalah kelas yang tidak terinfeksi penyakit,

\mathcal{F}_i adalah matriks dari rata-rata jumlah individu baru yang terinfeksi penyakit,

\mathcal{V}_i adalah matriks dari rata-rata penurunan jumlah individu yang terinfeksi.

Hitung bilangan reproduksi dasar berdasarkan linearisasi Sistem (2.26) pada titik ekuilibrium bebas penyakit. Hasil linearisasi dari kelas terinfeksi pada titik ekuilibrium bebas penyakit adalah sebagai berikut:

$$\dot{x} = (\mathcal{F} - \mathcal{V})x \quad (2.27)$$

dengan \mathcal{F} dan \mathcal{V} matriks berukuran $n \times n$,

$$F = \frac{\partial \mathcal{F}_i}{\partial x_j}(0, y_0) \text{ dan } V = \frac{\partial \mathcal{V}_i}{\partial x_j}(0, y_0) \quad (2.28)$$

dengan $(0, y_0)$ adalah titik ekuilibrium bebas penyakit.

Selanjutnya untuk mencari bilangan reproduksi dasar didefinisikan matriks $K = FV^{-1}$ yang disebut sebagai next generation matrix (matriks generasi berikutnya). Bilangan reproduksi dasar (R_0) dari model kompartemen adalah $R_0 = \rho K$ yaitu nilai eigen terbesar dari matriks K . Berikut ini beberapa kondisi yang timbul dari bilangan reproduksi dasar:

1. Jika $R_0 < 1$, maka penyakit akan menghilang.
2. Jika $R_0 = 1$, maka penyakit akan menetap.
3. Jika $R_0 > 1$, maka penyakit akan meningkat menjadi wabah.

Meskipun R_0 mungkin tampak sebagai ukuran sederhana yang dapat digunakan untuk menentukan dinamika penularan penyakit menular dan ancaman wabah baru terhadap kesehatan masyarakat. Namun, definisi, perhitungan, dan interpretasi R_0 sama sekali tidak sederhana. R_0 tetap menjadi konsep epidemiologis yang berharga, tetapi penggunaan R_0 yang diperluas baik dalam

literatur ilmiah maupun persamaan populer tampaknya telah memungkinkan beberapa kesalahpahaman menyebar. Beberapa nilai R_0 yang biasa dilaporkan dalam literatur untuk epidemi masa lalu mungkin tidak berlaku untuk wabah penyakit menular yang sama saat ini.

2.7 Bifurkasi

Menurut Guckenheimer dan Holmes (1990), pada sistem dinamik tak linear akan sering dijumpai transisi dari keadaan stabil ke suatu keadaan tidak stabil ataupun sebaliknya yaitu transisi dari keadaan tidak stabil ke keadaan stabil. Kondisi seperti ini disebut dengan bifurkasi. Analisa bifurkasi adalah bagian terpenting dari suatu sistem. Misalkan diberikan sistem dinamik sebagai berikut

$$\dot{x} = f(x, \mu) \quad (2.29)$$

dengan $x \in \mathbb{R}^n$ adalah suatu variabel dan $\mu \in \mathbb{R}$ adalah parameter. Sebagai konsekuensi adanya parameter yang dapat mempengaruhi perubahan kestabilan titik setimbang, maka dikatakan strukturnya tidak stabil. Nilai parameter yang mempengaruhi sifat kualitatif sistem berubah sesuai dengan nilai bifurkasi. Dengan demikian bifurkasi dapat didefinisikan sebagai perubahan kualitatif yang terjadi pada penyelesaian persamaan diferensial. Perubahan kualitatif meliputi perubahan stabilitas dan jumlah titik setimbang yang diakibatkan perubahan parameter

Bifurkasi dibagi menjadi dua kelas yaitu bifurkasi lokal dan bifurkasi global. Bifurkasi lokal adalah bifurkasi yang dapat dianalisis seluruhnya melalui perubahan sifat stabilitas lokal dari kesetimbangan, orbit periodik, atau himpunan invarian lainnya sebagai parameter melintasi ambang kritis. Contoh bifurkasi lokal meliputi bifurkasi Saddle-Node (lipat), bifurkasi Transcritical, bifurkasi Pitchfork,

bifurkasi Period-doubling (flip), bifurkasi Hopf, dan bifurkasi Neimark (Hopf sekunder). Sedangkan bifurkasi global adalah bifurkasi yang sering terjadi ketika lebih besar set invarian dari sistem "bertabrakan" dengan masing-masing lain, atau dengan kesetimbangan sistem. Mereka tidak bisa dapat dideteksi murni dengan analisis stabilitas kesetimbangan (titik tetap). Contoh bifurkasi global meliputi bifurkasi Homoclinic yang merupakan batas siklus bertabrakan dengan titik sadel (bifurkasi Saddle-Node), bifurkasi Heteroclinic yang merupakan peristiwa ketika siklus batas bertabrakan dengan dua atau lebih titik pelana, bifurkasi Infinite-period yang merupakan peristiwa ketika simpul stabil dan titik sadel secara bersamaan terjadi pada siklus batas, dan Blue sky catastrophe yang merupakan peristiwa ketika siklus batas bertabrakan dengan siklus nonhiperbolik.

2.8 Bifurkasi Hopf

Bifurkasi Hopf terjadi pada sistem nonlinear apabila sistem tersebut mempunyai titik tetap nonhiperbolik dan matriks linearisasinya mempunyai sepasang bilangan kompleks dengan nilai karakteristik bagian real bernilai nol dan bagian imajiner tidak sama dengan nol (imajiner murni). Terjadinya bifurkasi Hopf menunjukkan eksistensi lintasan tertutup yang mengelilingi titik tetap tertentu (orbit periodik) dari suatu sistem.

Teorema (Bifurkasi Hopf)

Asumsikan terdapat suatu kurva mulus dari titik tetap $(x(\mu), \mu)$ dengan $x(\mu_0) = x_0$ pada sistem $\dot{x} = f_\mu(x)$. Kondisi yang diberikan pada system tersebut adalah:

1. Matriks Jacobian $D_x f_{\mu_0}(x_0)$ memiliki sepasang nilai eigen murni imajiner dan nilai eigen lainnya adalah tidak nol. Maka dalam hal ini terdapat kurva mulus dari titik tetap $(x(\mu), \mu)$ dengan $x(\mu_0) = x_0$. Nilai-nilai eigen $\lambda(\mu), \bar{\lambda}(\mu)$ dari $J(\mu) = D_x f_{\mu}(x(\mu))$ memiliki nilai eigen murni imajiner pada $\mu = \mu_0$
2. $\frac{d}{d\mu} \text{Re}(\lambda(\mu_0)) \neq 0$

Maka terdapat simple bifurkasi Hopf pada sistem $\dot{x} = f_{\mu}(x)$. Dari sistem $\dot{x} = f_{\mu}(x)$ akan diperoleh polinomial karakteristik atas Jacobi $J(\mu)$ dengan $p(\lambda; \mu) = \det(\lambda I_n - J(\mu)) = p_0(\mu) + \lambda p_1(\mu) + p_2(\mu)\lambda^2 + \dots + p_n(\mu)\lambda^n$

Untuk memenuhi kondisi 1 dan 2 maka berlaku dua kondisi berikut:

- a. $p_0(\mu_0) > 0, D_1(\mu_0) > 0, \dots, D_{n-2}(\mu_0) > 0, D_{n-1}(\mu_0) = 0$
- b. $\frac{dD_{n-1}(\mu_0)}{d\mu} \neq 0$

Dengan

$$J_n(\mu) = \begin{pmatrix} p_1(\mu) & p_0(\mu) & \cdots & 0 \\ p_3(\mu) & p_2(\mu) & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{2n-1}(\mu) & p_{2n-2}(\mu) & \cdots & p_1(\mu) \end{pmatrix}$$

Dalam hal ini, $D_1 = \det(J_1(\mu)) = p_1(\mu)$ beserta $D_2 = \det(J_2(\mu)) =$

$$\det \begin{pmatrix} p_1(\mu) & p_0(\mu) \\ p_3(\mu) & p_2(\mu) \end{pmatrix}$$

2.9 Sel T

Sel-T adalah jenis sel darah putih yang disebut limfosit atau biasa disebut juga dengan limfosit T. Limfosit memainkan peran penting dalam sistem kekebalan tubuh untuk melawan patogen penyebab infeksi (virus, bakteri, jamur, dan parasit) dan sel berbahaya, seperti sel kanker. Sel-T melindungi tubuh dengan menghancurkan patogen berbahaya dan mengirimkan sinyal yang membantu mengontrol respons sistem kekebalan tubuh terhadap ancaman. Sel-T dikenal sebagai sistem kekebalan adaptif yang merupakan sistem pintar khusus yang terus memantau ancaman. Setelah mendeteksi penyusup, sistem kekebalan adaptif langsung membangun pertahanan khusus untuk melawannya.

Setiap sel-T unik karena dirancang untuk melawan hanya satu jenis penyusup. Setelah sistem kekebalan tubuh mengidentifikasi ancaman, ia akan menempatkan sel-T spesifik yang dirancang untuk mengalahkannya dan merekrut sel-T itu untuk berperang. Sel-T menyalin dirinya sendiri, membuat lebih banyak sel-T untuk mengalahkan penyusup. Dalam sistem pertahanan tubuh terdapat sel efektor dan sel memori. Sel-T yang bergabung dalam pertarungan mengalahkan penyusup disebut sel efektor. Sedangkan sel-T yang berperan dalam mengingat penyusup sehingga jika dia kembali ke dalam tubuh, sistem kekebalan tubuh dapat langsung mengenalinya dan dengan cepat membangun pertahanan disebut sel memori. Sel-T akan terus melindungi tubuh bahkan setelah penyusup itu pergi.

2.10 Limfosit Dewasa

Limfosit dewasa memiliki kemampuan untuk melawan infeksi dalam tubuh. Limfosit dewasa adalah sel darah putih yang melakukan perjalanan melalui sistem limfatik dan membantu manusia dan hewan lain melawan berbagai penyakit. Ada tiga limfosit utama, termasuk sel B, sel T, dan sel pembunuh alami. Semua sel ini berasal dari sumsum tulang. Tetapi beberapa melakukan perjalanan ke berbagai area tubuh untuk menjadi dewasa. Mereka juga melakukan fungsi yang berbeda. Namun, limfosit ini umumnya menyerang sel dan jaringan invasif. Sel B berkembang di sumsum tulang dan matang di sana juga. Sel B yang matang kemudian secara konstan melakukan perjalanan ke seluruh tubuh. Ketika mereka mendeteksi penyerang di dalam tubuh, sel B berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi. Ini disebut respons humoral. Sel T dikembangkan oleh sel induk di sumsum tulang. Kemudian mereka melakukan perjalanan ke kelenjar timus, di mana mereka menjadi dewasa sepenuhnya. Kemudian sel T ini melakukan perjalanan ke kelenjar getah bening, di mana mereka dipindahkan ke aliran darah jika perlu. Sebagian besar sel T sangat kecil, tetapi beberapa sel ini tumbuh sekitar dua kali ukuran sisanya. Semua sel T dewasa menjaga imunitas adaptif yang dimediasi sel. Awalnya, diperkirakan sel pembunuh alami dikembangkan secara eksklusif di sumsum tulang. Tetapi penelitian terbaru menunjukkan bahwa mereka juga dapat berkembang dan matang di jaringan limfoid sekunder (SLT), termasuk amandel, limpa, dan kelenjar getah bening. Sel pembunuh alami adalah subset limfosit bawaan utama yang biasanya memediasi respons anti tumor dan anti virus.

2.11 Limfosit Muda

Limfosit yang belum matang tidak memiliki kemampuan untuk melawan infeksi di dalam tubuh. Mereka sebagian besar berasal dari sel induk sumsum tulang. Mereka juga dapat merujuk pada sel-sel yang belum matang yang biasanya berdiferensiasi untuk membentuk limfosit dewasa. Limfosit muda diaktifkan oleh antigen dari sel penyaji antigen dan meningkat volumenya oleh pertumbuhan nukleus dan sitoplasma, serta sintesis mRNA dan protein baru. Mereka mulai membelah dua hingga empat kali setiap 24 jam selama tiga hingga lima hari, di mana satu limfosit muda menghasilkan sekitar 1000 klon dari limfosit naif aslinya. Akhirnya, sel-sel pembagi berdiferensiasi menjadi sel efektor (limfosit dewasa) yang dikenal sebagai sel plasma (sel B), sel T sitotoksik, sel T helper, dan sel pembunuh alami yang matang.

2.12 Hukum Mengobati Penyakit dalam Perspektif Islam

Sakit adalah salah satu bentuk ujian yang diberikan oleh Allah SWT kepada hamba-Nya. Ada beragam jenis penyakit yang dapat menyerang manusia mulai dari penyakit ringan saja seperti batuk, flu, hingga penyakit yang parah. Ketika mengidap suatu penyakit pastinya kebanyakan orang akan berusaha ke dokter untuk memeriksa atau hanya sekedar meminum obat saja, dengan tujuan agar penyakit yang diderita segera hilang dan bisa kembali sehat. Namun tak sedikit juga orang yang melalaikan penyakit yang diderita dan memilih untuk pasrah tanpa berusaha dengan alasan selalu bersabar. Rasulullah SAW mengajarkan umatnya untuk segera berobat kepada ahlinya apabila menderita suatu penyakit, agar terhindar dari perbuatan-perbuatan yang dapat merusak iman dan tidak diridhoi Allah SWT.

Dalam sebuah haditsnya, Rasulullah SAW bersabda:

إِنَّ اللَّهَ لَمْ يَضَعْ دَاءً إِلَّا وَضَعَ لَهُ شِفَاءً أَوْ قَالَ دَوَاءً إِلَّا دَاءً وَاحِدًا. قَالُوا يَا رَسُولَ اللَّهِ وَمَا هُوَ قَالَ أَهْرَمُ

Artinya: “Sungguh Allah tidak meletakkan penyakit melainkan meletakkan obatnya kecuali satu penyakit.” Para sahabat bertanya, “Penyakit apa itu, wahai Rasulullah?” Beliau menjawab “Ketuaan.” (HR. Tirmidzi).

Hadits ini menunjukkan bahwa seluruh jenis penyakit memiliki obat yang dapat digunakan untuk mencegah, menyembuhkan, ataupun untuk meringankan penyakit tersebut. Hadits ini juga mengandung dorongan untuk mempelajari pengobatan penyakit-penyakit yang ada. Karena Allah SWT telah menjelaskan kepada hamba-Nya bahwa seluruh jenis penyakit memiliki obat kecuali sakit tua, sehingga harus berusaha mempelajari dan kemudian mempraktikkannya.

Selain itu Rasulullah SAW juga bersabda:

لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءٌ فَإِذَا أُصِيبَ دَوَاءُ الدَّاءِ بَرِيءٌ بِإِذْنِ اللَّهِ عَزَّ وَجَلَّ

Artinya: “Setiap penyakit ada obatnya dan jika semua obat mengenai tepat pada penyakitnya Ia akan sembuh dengan izin Allah Ta’ala” (HR. Muslim).

Maksud hadits tersebut adalah, apabila seseorang diberi obat sesuai dengan penyakit yang dideritanya, dan waktunya sesuai dengan yang ditentukan oleh Allah SWT, maka dengan seizin-Nya orang sakit tersebut akan sembuh. Dan Allah akan mengajarkan pengobatan tersebut kepada siapa saja yang Dia kehendaki (Al-Ju’aisin, 2001).

Namun, dalam ajaran islam juga ditekankan bahwa obat dan upaya hanyalah sebab, sedangkan penyebab utama dibalik itu semua adalah Allah SWT. Seperti ucapan Nabi Ibrahim AS yang diabadikan al-Quran dalam surah al-Syuara ayat 80.

وَإِذَا مَرَضْتُ فَبِهِدَايَتِهِ يَشْفِينِي ﴿٨٠﴾

Artinya: “Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku” (QS. Al-Syuara 26: 80).

Dalam menciptakan sesuatu di jagat raya ini, Allah menjadikannya berpasang-pasangan, antara lain sehat dan sakit, lapang dan sempit, kaya dan miskin, tua dan muda, dan lain-lain. Semuanya merupakan ketetapan Allah SWT yang pasti terjadi pada siapapun yang Dia kehendaki. Hal tersebut harus diterima karena dibalik itu semua terkandung hikmah yang dirahasiakan Allah SWT (Ali, 2010).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian kualitatif dengan menggunakan metode studi literatur atau library search yaitu, mengumpulkan data Pustaka dari buku, jurnal, dan artikel yang dibutuhkan sebagai dasar atau acuan pengetahuan untuk melakukan penelitian.

3.2 Pra penelitian

Penulis tertarik dengan pembahasan topik mengenai analisis dinamik dari model matematika respon imun anti-tumor, sehingga dicari beberapa artikel yang berhubungan dengan topik tersebut, kemudian dari beberapa artikel yang dicari penulis mengambil satu artikel yang dirasa tepat untuk digunakan sebagai rujukan utama pada penelitian ini, dan dilakukan pemahaman latar belakang pada artikel utama yang digunakan.

3.3 Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian yang dilakukan adalah

1. Melakukan analisis dinamik model matematika respon imun anti-tumor sesuai dengan persamaan model yang diberikan pada artikel Liuyong Pang, Sanhong Liu, Xinan Zhang, Tianhai Tian (2019).

- a. Menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit. Pada tahap ini model matematika respon imun anti-tumor dalam kondisi setimbang artinya tidak ada laju penyebaran penyakit dalam tubuh.
 - b. Menentukan titik kesetimbangan endemik. Pada tahap ini model matematika respon imun anti-tumor dalam kondisi terdapat penyakit dalam tubuh.
 - c. Menentukan bilangan reproduksi dasar pada model matematika respon imun anti-tumor
 - d. Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit. Analisis kestabilan dilakukan dengan melihat nilai eigen
 - e. Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan endemik. Analisis kestabilan dilakukan dengan melihat nilai eigen
2. Melakukan analisis bifurkasi Hopf
- a. Menentukan nilai parameter terjadinya bifurkasi Hopf, yaitu nilai parameter pada saat nilai eigen titik kesetimbangan imajiner murni.
 - b. Menghitung syarat transversal untuk lebih meyakinkan bahwa terjadi bifurkasi Hopf pada titik kesetimbangan dalam.
3. Simulasi numerik
- Penyelesaian numerik model matematika respon imun anti-tumor dilakukan dengan menggunakan ode45 dengan bantuan software MATLAB.

BAB IV
PEMBAHASAN

4.1 Analisis Dinamik

Berdasarkan model matematika respon imun anti-tumor sesuai dengan model yang sudah ditulis oleh Liuyong Pang, Sanhong Liu, Xinan Zhang, Tianhai Tian (2019) dalam jurnal yang berjudul *Mathematical Modeling and Dynamic Analysis of Anti-Tumor Immune Response*, yaitu

$$\frac{dL_1}{dt} = -\lambda_1 \left(L_1 - \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0 \right) + \alpha_1 \frac{TL_2}{\eta + T} \quad (4.1)$$

$$\frac{dL_2}{dt} = \lambda_1 L_1 - \alpha_3 L_2 \quad (4.2)$$

$$\frac{dT}{dt} = \lambda_2 T - \alpha_2 TL_2 \quad (4.3)$$

Selanjutnya akan dicari titik kesetimbangan atau titik tetap penyakit tumor pada kasus ini. Titik kesetimbangan diperoleh pada saat persamaan (4.1) hingga (4.3) memenuhi $\frac{dL_1}{dt} = 0$, $\frac{dL_2}{dt} = 0$, $\frac{dT}{dt} = 0$. Namun untuk mempermudah dalam pengerjaan, persamaan (4.1) hingga (4.3) akan disederhanakan dengan mensubstitusi $L_1 - \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0 = \frac{\alpha_1}{\alpha_2} x$, $L_2 = \frac{\lambda_1}{\alpha_2} y$, $T = \eta z$ dan $t = \frac{1}{\lambda_1} \tau$. Sehingga

untuk persamaan (4.1) diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{dL_1}{dt} &= -\lambda_1 \left(L_1 - \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0 \right) + \alpha_1 \frac{TL_2}{\eta + T} \\ \left(\frac{\alpha_1 \lambda_1}{\alpha_2} \right) \frac{dx}{d\tau} &= -\lambda_1 \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_2} x \right) + \frac{\alpha_1 \eta z \lambda_1 y}{\alpha_2 \eta (1 + z)} \\ \frac{dx}{d\tau} &= -x + \frac{yz}{1 + z} \end{aligned} \quad (4.4)$$

untuk persamaan (4.2) diperoleh

$$\begin{aligned}\frac{dL_2}{dt} &= \lambda_1 L_1 - \alpha_3 L_2 \\ \left(\frac{\lambda_1^2}{\alpha_2}\right) \frac{dy}{d\tau} &= \lambda_1 \left(\frac{\alpha_1}{\alpha_2} x + \frac{\lambda_0}{\lambda_1} L_0\right) - \alpha_3 \left(\frac{\lambda_1}{\alpha_2} y\right) \\ \left(\frac{\lambda_1^2}{\alpha_2}\right) \frac{dy}{d\tau} &= \frac{\alpha_1 \lambda_1 x}{\alpha_2} + \lambda_0 L_0 - \frac{\alpha_3 \lambda_1 y}{\alpha_2} \\ \frac{dy}{d\tau} &= \frac{\alpha_1 x}{\alpha_2 \lambda_1} + \frac{\lambda_0 L_0}{\lambda_1^2} - \frac{\alpha_3 y}{\alpha_2 \lambda_1} \\ \frac{dy}{d\tau} &= \frac{\alpha_1 x}{\lambda_1} - \frac{\alpha_3 y}{\lambda_1} + \frac{\alpha_2 \lambda_0 L_0}{\lambda_1^2} \\ \frac{dy}{d\tau} &= \alpha x - \beta y + \gamma\end{aligned}\tag{4.5}$$

dimana $\alpha = \frac{\alpha_1}{\lambda_1}$, $\beta = \frac{\alpha_3}{\lambda_1}$, $\gamma = \frac{\alpha_2 \lambda_0}{\lambda_1^2} L_0$

untuk persamaan (4.3) diperoleh

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= \lambda_2 T - \alpha_2 T L_2 \\ (\eta \lambda_1) \frac{dz}{d\tau} &= \lambda_2 \eta z - \frac{\alpha_2 \eta z \lambda_1 y}{\alpha_2} \\ \frac{dz}{d\tau} &= \frac{\lambda_2 z}{\lambda_1} - zy \\ \frac{dz}{d\tau} &= \delta z - zy\end{aligned}\tag{4.6}$$

dimana $\delta = \frac{\lambda_2}{\lambda_1}$

Jika kita misalkan ruas kanan pada persamaan (4.4) hingga (4.6) sama dengan nol, maka diperoleh.

$$-x + \frac{yz}{1+z} = 0\tag{4.7}$$

$$\alpha x - \beta y + \gamma = 0 \quad (4.8)$$

$$\delta z - zy = 0 \quad (4.9)$$

4.1.1 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit

Titik keseimbangan bebas penyakit pada tumor menyatakan bahwa keadaan setimbang diperoleh pada saat belum adanya infeksi. Dengan kata lain, tidak ada sel tumor di dalam tubuh, sehingga kita bisa mengasumsikan nilai $z = 0$. Berdasarkan sistem persamaan (4.7) diperoleh

$$\begin{aligned} -x + \frac{yz}{1+z} &= 0 \\ \Leftrightarrow -x + \frac{y \cdot 0}{1+0} &= 0 \\ \Leftrightarrow -x + 0 &= 0 \\ \Leftrightarrow x &= 0 \end{aligned} \quad (4.10)$$

Berdasarkan sistem persamaan (4.8) diperoleh

$$\begin{aligned} \alpha x - \beta y + \gamma &= 0 \\ \Leftrightarrow \alpha \cdot 0 - \beta y + \gamma &= 0 \\ \Leftrightarrow 0 - \beta y + \gamma &= 0 \\ \Leftrightarrow -\beta y &= -\gamma \\ \Leftrightarrow y &= \frac{\gamma}{\beta} \end{aligned} \quad (4.11)$$

Maka diperoleh titik keseimbangan bebas penyakit dari persamaan (4.4) hingga (4.6), dengan mengasumsikan $E_0 = (x^0, y^0, z^0)$ adalah kondisi x, y dan z ketika tidak ada sel tumor di dalam tubuh yaitu

$$E_0 = (x^0, y^0, z^0) = \left(0, \frac{\gamma}{\beta}, 0\right)$$

4.1.2 Titik Kesetimbangan Endemik

Titik kesetimbangan endemik pada penyakit tumor dapat diperoleh saat kelas $z \neq 0$. Saat nilai z tidak sama dengan nol, berarti terdapat sel tumor di dalam tubuh manusia. Berdasarkan sistem persamaan (4.7) diperoleh

$$\begin{aligned}
 -x + \frac{yz}{1+z} &= 0 \\
 \Leftrightarrow -x &= -\frac{yz}{1+z} \\
 \Leftrightarrow x &= \frac{yz}{1+z}
 \end{aligned} \tag{4.12}$$

Berdasarkan sistem persamaan (4.8) diperoleh

$$\begin{aligned}
 \alpha x - \beta y + \gamma &= 0 \\
 \Leftrightarrow -\beta y &= -\alpha x - \gamma \\
 \Leftrightarrow y &= \frac{-\alpha x - \gamma}{-\beta} \\
 \Leftrightarrow y &= \frac{\alpha x + \gamma}{\beta}
 \end{aligned} \tag{4.13}$$

Berdasarkan sistem persamaan (4.9) diperoleh

$$\begin{aligned}
 \delta z - zy &= 0 \\
 \Leftrightarrow -zy &= -\delta z \\
 \Leftrightarrow y &= \frac{-\delta z}{-z} \\
 \Leftrightarrow y &= \delta
 \end{aligned} \tag{4.14}$$

Substitusi persamaan (4.14) ke persamaan (4.13), menjadi

$$\begin{aligned}
 y &= \frac{\alpha x + \gamma}{\beta} \\
 \Leftrightarrow \delta &= \frac{\alpha x + \gamma}{\beta}
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&\Leftrightarrow \beta\delta = \alpha x + \gamma \\
&\Leftrightarrow \alpha x + \gamma = \beta\delta \\
&\Leftrightarrow \alpha x = \beta\delta - \gamma \\
&\Leftrightarrow x = \frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha} \tag{4.15}
\end{aligned}$$

Substitusi persamaan (4.14) dan (4.15) ke persamaan (4.12), menjadi

$$\begin{aligned}
x &= \frac{yz}{1+z} \\
\Leftrightarrow \frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha} &= \frac{\delta z}{1+z} \\
\Leftrightarrow \alpha\delta z &= \beta\delta - \gamma(1+z) \\
\Leftrightarrow \alpha\delta z &= \beta\delta - \gamma + (\beta\delta - \gamma)(z) \\
\Leftrightarrow \alpha\delta z - (\beta\delta - \gamma)(z) &= \beta\delta - \gamma \\
\Leftrightarrow (\gamma + \alpha\delta - \beta\delta)(z) &= \beta\delta - \gamma \\
\Leftrightarrow z &= \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta} \tag{4.16}
\end{aligned}$$

Sehingga diperoleh titik kesetimbangan endemik dari persamaan (4.4) hingga (4.6), dengan mengasumsikan $E_1 = (x^*, y^*, z^*)$ adalah kondisi x, y dan z ketika terdapat sel tumor di dalam tubuh yaitu

$$E_1 = (x^*, y^*, z^*) = \left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha}, \delta, \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta} \right)$$

4.1.3 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar adalah suatu kondisi ambang batas untuk menentukan apakah suatu populasi terjadi endemik atau bebas dari penyakit. Bilangan reproduksi dasar akan dicari dengan menggunakan matriks generasi selanjutnya. Telah diketahui, bahwa kompartemen terinfeksi pada persamaan

(4.4) hingga (4.6) adalah z . Selanjutnya untuk mendapatkan angka reproduksi dasar, perlu ditentukan vektor \mathcal{F} dan \mathcal{V} yang masing-masing menunjukkan vektor infeksi primer (baru) dan vektor infeksi sekunder ditunjukkan oleh persamaan berikut:

$$\mathcal{F} = (f_1) = (\delta z) \text{ dan } \mathcal{V} = (v_1) = (zy) \quad (4.17)$$

Selanjutnya menentukan F dan V masing-masing dari \mathcal{F} dan \mathcal{V}

$$F = \left(\frac{\partial f_1}{\partial z} \right) = \delta \text{ dan } V = \left(\frac{\partial v_1}{\partial z} \right) = y \quad (4.18)$$

Dengan mensubstitusi nilai titik kesetimbangan bebas penyakit $E_0 =$

$$(x^0, y^0, z^0) = \left(0, \frac{\gamma}{\beta}, 0 \right), \text{ diperoleh}$$

$$F = F(E_0) = \delta \text{ dan } V = V(E_0) = \frac{\gamma}{\beta} \quad (4.19)$$

Selanjutnya mencari nilai V^{-1} , diperoleh

$$V^{-1} = \begin{pmatrix} 1 \\ \frac{\gamma}{\beta} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta \\ \gamma \end{pmatrix} \quad (4.20)$$

Berdasarkan persamaan (4.19) dan persamaan (4.20) diperoleh bentuk matriks next generation (K) sebagai berikut:

$$K = FV^{-1} = (\delta) \begin{pmatrix} \beta \\ \gamma \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \delta\beta \\ \delta\gamma \end{pmatrix} \quad (4.21)$$

Kemudian cari nilai eigen dari matriks next generation (K), diperoleh

$$|\lambda I - K| = 0 \Leftrightarrow \left| \lambda - \begin{pmatrix} \delta\beta \\ \delta\gamma \end{pmatrix} \right| = 0 \Leftrightarrow \lambda = \begin{pmatrix} \delta\beta \\ \delta\gamma \end{pmatrix} \quad (4.22)$$

Sehingga diperoleh bilangan reproduksi dasar (R_0) yang merupakan nilai eigen terbesar dari matriks FV^{-1} yaitu

$$R_0 = \frac{\delta\beta}{\gamma} \quad (4.23)$$

Berdasarkan nilai-nilai parameter pada tabel (2.2) dan setiap kondisi γ sesuai tabel (2.4), maka diperoleh bilangan reproduksi dasar yaitu

Tabel 4.1 Nilai R_0 berdasarkan Parameter pada Tabel (2.2) Dan (2.4)

No	Kondisi	Nilai R_0	Keterangan
1	Ketika $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$	3.00	$R_0 > 1$
2	Ketika $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$	1.71	$R_0 > 1$
3	Ketika $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$	1.50	$R_0 > 1$
4	Ketika $\gamma_2^* < \gamma < \beta\delta$	1.20	$R_0 > 1$
5	Ketika $\gamma > \beta\delta$	0.97	$R_0 < 1$

Dari tabel diatas dapat dilihat bahwa untuk kondisi 1 sampai dengan kondisi 4 nilai $R_0 > 1$, hal ini berarti terdapat penyakit di dalam tubuh dan akan terjadi endemik. Sehingga untuk kondisi 1 sampai dengan kondisi 4, titik kesetimbangan endemik bersifat stabil. Sedangkan untuk kondisi 5 nilai $R_0 < 1$, hal ini berarti penyakit tidak ada di dalam tubuh. Sehingga untuk kondisi 5, titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat stabil.

4.1.4 Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Analisis kestabilan titik ekuilibrium dilakukan berdasarkan nilai eigen yang diperoleh dari matriks Jacobi dengan metode linearisasi di sekitar titik kesetimbangannya. Matrik Jacobi hasil linearitas dari model matematika respon imun anti-tumor di sekitar titik kesetimbangan dapat dilihat pada persamaan (2.16), yaitu

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} & \frac{\partial f_1}{\partial z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} & \frac{\partial f_2}{\partial z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x} & \frac{\partial f_3}{\partial y} & \frac{\partial f_3}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & \frac{z}{1+z} & \frac{y}{(1+z)^2} \\ \alpha & -\beta & 0 \\ 0 & -z & \delta - y \end{bmatrix}$$

Selanjutnya dengan mensubstitusi nilai titik kesetimbangan bebas penyakit yaitu $E_0 = (x_0, y_0, z_0) = \left(0, \frac{\gamma}{\beta}, 0\right)$ ke dalam matriks jacobian di atas, sehingga diperoleh

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -1 & 0 & \frac{\gamma}{\beta} \\ \alpha & -\beta & 0 \\ 0 & 0 & \delta - \frac{\gamma}{\beta} \end{bmatrix} \quad (4.24)$$

Dengan menggunakan matriks Jacobian (4.24) yang kita peroleh, selanjutnya akan kita cari persamaan karakteristiknya yaitu sebagai berikut:

$$\det(J(E_0) - \lambda I) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -1 & 0 & \frac{\gamma}{\beta} \\ \alpha & -\beta & 0 \\ 0 & 0 & \delta - \frac{\gamma}{\beta} \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -1 - \lambda & 0 & \frac{\gamma}{\beta} \\ \alpha & -\beta - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \delta - \frac{\gamma}{\beta} - \lambda \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -1 - \lambda & 0 & \frac{\gamma}{\beta} \\ \alpha & -\beta - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \delta - \frac{\gamma}{\beta} - \lambda \end{bmatrix} \begin{matrix} -1 - \lambda & 0 \\ \alpha & -\beta - \lambda \\ 0 & 0 \end{matrix} \right)$$

$$\begin{aligned}
& (-1 - \lambda)(-\beta - \lambda) \left(\delta - \frac{\gamma}{\beta} - \lambda \right) + (0)(0)(0) + \left(\frac{\gamma}{\beta} \right) (\alpha)(0) \\
& - \left(\frac{\gamma}{\beta} \right) (-\beta - \lambda)(0) - (-1 - \lambda)(0)(0) - (0)(\alpha) \left(\delta - \frac{\gamma}{\beta} - \lambda \right) \\
& = 0 \\
& (-1 - \lambda)(-\beta - \lambda) \left(\delta - \frac{\gamma}{\beta} - \lambda \right) = 0 \\
& f(\lambda) = (-1 - \lambda)(-\beta - \lambda) \left(\delta - \frac{\gamma}{\beta} - \lambda \right) \tag{4.25}
\end{aligned}$$

Sehingga diperoleh nilai eigen yaitu

$$\begin{aligned}
\lambda_1 &= -1 \\
\lambda_2 &= -\beta \\
\lambda_3 &= -\frac{\gamma - \beta\delta}{\beta}
\end{aligned}$$

Berdasarkan nilai-nilai parameter pada tabel (2.2) dan setiap kondisi γ sesuai tabel (2.4), maka diperoleh nilai eigen dari titik kesetimbangan bebas penyakit

Tabel 4.2 Nilai Eigen dari Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit berdasarkan Parameter pada Tabel (2.2) Dan (2.4)

No	Kondisi	Nilai eigen		
		λ_1	λ_2	λ_3
1	Ketika $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$	$-1 < 0$	$-0.6 < 0$	$6.67 > 0$
2	Ketika $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$	$-1 < 0$	$-0.6 < 0$	$4.17 > 0$
3	Ketika $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$	$-1 < 0$	$-0.6 < 0$	$3.33 > 0$
4	Ketika $\gamma_2^* < \gamma < \beta\delta$	$-1 < 0$	$-0.6 < 0$	$1.67 > 0$
5	Ketika $\gamma > \beta\delta$	$-1 < 0$	$-0.6 < 0$	$-0.33 < 0$

Berdasarkan tabel diatas diketahui bahwa pada kondisi 1 sampai dengan kondisi 4 diperoleh $\lambda_1, \lambda_2 < 0$ dan $\lambda_3 > 0$. Sedangkan pada kondisi 5 diperoleh $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$. Sehingga kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit pada model respon imun anti-tumor pada kondisi 1 sampai dengan kondisi 4 adalah tidak stabil sedangkan pada kondisi 5 adalah stabil dengan nilai parameter sesuai tabel (2.2)

4.1.5 Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik

Analisis kestabilan titik ekuilibrium dilakukan berdasarkan nilai eigen yang diperoleh dari matriks Jacobi dengan metode linearisasi di sekitar titik kesetimbangannya. Matrik Jacobi hasil linearitas dari model matematika respon imun anti-tumor di sekitar titik kesetimbangan dapat dilihat pada persamaan (2.16), yaitu

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} & \frac{\partial f_1}{\partial z} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} & \frac{\partial f_2}{\partial z} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x} & \frac{\partial f_3}{\partial y} & \frac{\partial f_3}{\partial z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & \frac{z}{1+z} & \frac{y}{(1+z)^2} \\ \alpha & -\beta & 0 \\ 0 & -z & \delta - y \end{bmatrix}$$

Selanjutnya dengan mensubstitusi nilai titik kesetimbangan bebas penyakit yaitu $E_1 = (x^*, y^*, z^*) = \left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha}, \delta, \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta} \right)$ ke dalam matriks jacobian di atas, sehingga diperoleh

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -1 & \frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha\delta} & \frac{\delta}{\left(1 + \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)^2} \\ \alpha & -\beta & 0 \\ 0 & -\left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right) & 0 \end{bmatrix} \quad (4.26)$$

Dengan menggunakan matriks Jacobian (4.26) yang kita peroleh, selanjutnya akan kita cari persamaan karakteristiknya yaitu sebagai berikut:

$$\det(J(E_2) - \lambda I) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -1 & \frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha\delta} & \frac{\delta}{\left(1 + \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)^2} \\ \alpha & -\beta & 0 \\ 0 & -\left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right) & 0 \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} -1 - \lambda & \frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha\delta} & \frac{\delta}{\left(1 + \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)^2} \\ \alpha & -\beta - \lambda & 0 \\ 0 & -\left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right) & -\lambda \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\left(\begin{bmatrix} -1 - \lambda & \frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha\delta} & \frac{\delta}{\left(1 + \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)^2} \\ \alpha & -\beta - \lambda & 0 \\ 0 & -\left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right) & -\lambda \end{bmatrix} \begin{matrix} -1 - \lambda & \frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha\delta} \\ \alpha & -\beta - \lambda \\ 0 & -\left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right) \end{matrix} \right)$$

$$(-1 - \lambda)(-\beta - \lambda)(-\lambda) + \left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha\delta}\right)(0)(0)$$

$$+ \left(\frac{\delta}{\left(1 + \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)^2}\right)(\alpha) \left(-\left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)\right)$$

$$- \left(\frac{\delta}{\left(1 + \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)^2}\right)(-\beta - \lambda)(0)$$

$$- (-1 - \lambda)(0) \left(-\left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)\right) - \left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha\delta}\right)(\alpha)(-\lambda) = 0$$

$$(-1 - \lambda)(-\beta - \lambda)(-\lambda) + \left(\frac{\delta}{\left(1 + \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)^2}\right)(\alpha) \left(-\left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)\right)$$

$$- \left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha\delta}\right)(\alpha)(-\lambda) = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan karakteristik

$$g(\lambda) = k_0\lambda^3 + k_1\lambda^2 + k_2\lambda + k_3 \quad (4.27)$$

Dengan

$$k_0 = 1$$

$$k_1 = 1 + \beta,$$

$$k_2 = \frac{\gamma}{\delta},$$

$$k_3 = \frac{(\beta\delta - \gamma)(\gamma + \alpha\delta - \beta\delta)}{\alpha\delta},$$

Nilai akar persamaan karakteristik $|(J(E_1) - \lambda I)| = 0$ dapat dianalisis

kestabilannya dengan menggunakan kriteria Routh Hurwitz jika memenuhi

syarat sebagai berikut:

$$1. \quad D_1 = k_1 > 0$$

$$D_1 = 1 + \beta$$

$$2. \quad D_2 = k_1k_2 - k_0k_3 > 0$$

$$D_2 = \frac{\alpha\gamma(1 + \beta) - (\beta\delta - \gamma)(\gamma + \alpha\delta - \beta\delta)}{\alpha\delta}$$

$$D_2 = \frac{\gamma^2 + (\alpha + \alpha\beta + \alpha\delta - 2\beta\delta)\gamma + \beta(\beta - \alpha)\delta^2}{\alpha\delta}$$

$$D_2 = \frac{f(\gamma)}{\alpha\delta}$$

$$3. \quad D_3 = k_3D_2 > 0$$

$$D_3 = \frac{(\beta\delta - \gamma)(\gamma + \alpha\delta - \beta\delta)}{\alpha\delta} \left(\frac{\gamma^2 + (\alpha + \alpha\beta + \alpha\delta - 2\beta\delta)\gamma + \beta(\beta - \alpha)\delta^2}{\alpha\delta} \right)$$

$$D_3 = \frac{(\beta\delta - \gamma)(\gamma + \alpha\delta - \beta\delta)(\gamma^2 + (\alpha + \alpha\beta + \alpha\delta - 2\beta\delta)\gamma + \beta(\beta - \alpha)\delta^2)}{\alpha^2\delta^2}$$

Berdasarkan nilai-nilai parameter pada tabel (2.2) dan setiap kondisi γ sesuai tabel (2.4), maka diperoleh nilai D_1 , D_2 , dan D_3

Tabel 4.3 Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik Sesuai Kriteria Routh Hurwitz dan Nilai Parameter pada Tabel (2.2) Dan (2.4)

No	Kondisi	Kriteria Routh Hurwitz		
		D_1	D_2	D_3
1	Ketika $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$	$1.6 > 0$	$1.65 > 0$	$-2.20 < 0$
2	Ketika $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$	$1.6 > 0$	$0.14 > 0$	$0.05 > 0$
3	Ketika $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$	$1.6 > 0$	$-0.02 < 0$	$-0.01 < 0$
4	Ketika $\gamma_2^* < \gamma < \beta\delta$	$1.6 > 0$	$0.13 > 0$	$0.08 > 0$
5	Ketika $\gamma > \beta\delta$	$1.6 > 0$	$1.20 > 0$	$-0.25 < 0$

Berdasarkan hasil perhitungan dengan kriteria Routh Hurwitz pada tabel (4.3) diatas. Diketahui bahwa titik kesetimbangan endemik stabil pada kondisi 2 dan kondisi 4 karena nilai $D_1, D_2, D_3 > 0$, yang berarti bahwa kondisi 1 dan kondisi 4 memenuhi syarat dari kriteria Routh Hurwitz. Sedangkan pada saat kondisi 1, kondisi 3 dan kondisi 5, titik kesetimbangan endemik tidak stabil karena terdapat nilai D yang kurang dari nol.

Berdasarkan nilai-nilai parameter pada tabel (2.2) dan setiap kondisi γ sesuai tabel (2.4), maka diperoleh nilai eigen dari titik kesetimbangan endemik

Tabel 4.4 Nilai Eigen dari Titik Kesetimbangan Endemik berdasarkan Parameter pada Tabel (2.2) Dan (2.4)

No	Kondisi	Nilai eigen
1	Ketika $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$	$\lambda_1 = -1.16 + 0.72I$ $\lambda_2 = -1.16 - 0.72I$ $\lambda_3 = 0.72$
2	Ketika $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$	$\lambda_1 = -0.03 + 0.52I$ $\lambda_2 = -0.03 - 0.52I$ $\lambda_3 = -1.55$
3	Ketika $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$	$\lambda_1 = 0.004 + 0.64I$ $\lambda_2 = 0.004 - 0.64I$ $\lambda_3 = -1.61$
4	Ketika $\gamma_2^* < \gamma < \beta\delta$	$\lambda_1 = -0.02 + 0.65I$ $\lambda_2 = -0.02 - 0.65I$ $\lambda_3 = -1.55$
5	Ketika $\gamma > \beta\delta$	$\lambda_1 = -0.91 + 0.43I$ $\lambda_2 = -0.91 - 0.43I$ $\lambda_3 = 0.21$

Berdasarkan nilai eigen pada tabel (4.4) diatas, diketahui bahwa pada kondisi 1 terdapat nilai $\lambda_3 > 0$, maka jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemiknya yaitu tidak stabil. Pada kondisi 2, karena nilai $\lambda_{1,2} = x \pm yi$ dengan $k < 0$ dan $\lambda_3 < 0$, maka jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemiknya yaitu stabil. Pada kondisi 3, karena nilai $\lambda_{1,2} = x \pm yi$ dengan $k > 0$ dan $\lambda_3 < 0$, maka jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemiknya yaitu tidak stabil.

Pada kondisi 4, karena nilai $\lambda_{1,2} = x \pm yi$ dengan $k < 0$ dan $\lambda_3 < 0$, maka jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik yaitu stabil. Pada kondisi 5 terdapat nilai $\lambda_3 > 0$, maka jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik yaitu tidak stabil. Secara keseluruhan dapat disimpulkan pada kondisi 2 dan kondisi 4 jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik yaitu stabil, sedangkan pada kondisi 1, kondisi 3, dan kondisi 5 jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik yaitu tidak stabil

4.2 Analisis Bifurkasi Hopf

Berdasarkan kriteria Routh Hurwitz diketahui bahwa semua akar dari persamaan (4.27) adalah negatif atau mempunyai bagian riil yang negatif jika dan hanya jika determinan dari semua matriks Routh Hurwitz adalah positif, dengan kata lain $k_1k_2 - k_0k_3 > 0$. Jika lain $k_1k_2 - k_0k_3 < 0$ maka titik kesetimbangan endemik tidak stabil, sedangkan jika $k_1k_2 - k_0k_3 = 0$ belum bisa ditentukan. Namun demikian persamaan (4.27) selalu memiliki setidaknya satu akar real negatif apapun tanda dari $k_1k_2 - k_0k_3$.

Kita asumsikan $k_1k_2 - k_0k_3 = 0$ atau $f(\gamma) = 0$, maka jelas terlihat bahwa $J(E_1)$ mempunyai satu nilai eigen negatif $\lambda_1 = -k_1$ dan dua nilai eigen imajiner murni $\lambda_{2,3} = \pm\omega i$ (dimana $\omega = \sqrt{k_2} > 0$), yang menunjukkan bahwa persamaan (4.4) hingga (4.6) dapat mengalami bifurkasi Hopf disekitar titik kesetimbangan E_1 . Kita akan mengutip lemma yang berguna dalam menganalisis bifurkasi Hopf.

Lemma 1 :

Misalkan $\Omega \in \mathbb{R}^3$ adalah himpunan terbuka yang berisi $O(x_1, x_2, x_3)$ dan misalkan $S \subseteq \mathbb{R}$ adalah himpunan terbuka dengan $0 \in S$. Misalkan $f: \Omega \times S \rightarrow \mathbb{R}^3$ adalah fungsi analitik sehingga $f(0, \rho) = 0$ untuk setiap $\rho \in S$. Asumsikan bahwa matriks variasional $Df(0, \rho)$ dari f memiliki satu nilai eigen real $\gamma(\rho)$ dan dua nilai eigen imajiner konjugat $\alpha(\rho) \pm i\beta(\rho)$ dengan $\gamma(0) < 0, \alpha(0) = 0, \beta(0) > 0$. Selanjutnya misalkan nilai eigen melintasi sumbu imajiner dengan kecepatan bukan nol, yaitu $\frac{d\alpha(0)}{d\rho} \neq 0$. Maka sistem diferensial berikut

$$\dot{X} = f(X, \rho)$$

Mengalami bifurkasi Hopf di dekat titik kesetimbangan 0 pada $\rho = 0$

Kita memilih laju pertumbuhan intrinsik γ sebagai parameter gangguan. Kita ketahui bahwa $k_1 k_2 - k_0 k_3 = 0$ atau $f(\gamma) = 0$, mempunyai dua akar positif yang di notasikan dengan $\gamma_{1,2}^*$. Tanpa menghilangkan keumuman, kita menetapkan $\gamma(\rho) = \gamma_{1,2}^* + \rho$, dimana $\gamma(0) = \gamma_{1,2}^*$ memenuhi bahwa $(k_1 k_2 - k_0 k_3)|_{\rho=0} = 0$. Kita juga perlu menentukan tanda dari bagian riil dari $\frac{d\lambda}{d\rho}$ pada $\rho = 0$ ketika persamaan diatas valid. Diferensialkan persamaan (4.27) terhadap ρ , kita punya

$$3\lambda^2 \frac{d\lambda}{d\rho} + 2k_1 \lambda \frac{d\lambda}{d\rho} + \frac{1}{\delta} \lambda + k_2 \frac{d\lambda}{d\rho} + \frac{-(2\gamma - 2\beta\delta + \alpha\delta)}{\alpha\delta} = 0 \quad (4.28)$$

yang mengarah ke

$$\frac{d\lambda}{d\rho} = -\frac{\alpha\lambda - (2\gamma - 2\beta\delta + \alpha\delta)}{\alpha\delta(3\lambda^2 + 2k_1\lambda + k_2)} \quad (4.29)$$

Dengan demikian

$$\begin{aligned}
V_c &= \text{sign} \left\{ -\text{Re} \left(\frac{d\lambda}{d\rho} \Big|_{\rho=0} \right) \right\} \\
V_c &= \text{sign} \left\{ -\text{Re} \left(\frac{\alpha\omega i - (2\gamma - 2\beta\delta + \alpha\delta)}{\alpha\delta(-3k_2 + 2k_1\omega i + k_2)} \Big|_{\gamma=\gamma_{1,2}^*} \right) \right\} \\
V_c &= \text{sign} \left\{ -\text{Re} \left(\frac{\alpha\omega i - (2\gamma - 2\beta\delta + \alpha\delta)}{-k_2 + k_1\omega i} \Big|_{\gamma=\gamma_{1,2}^*} \right) \right\} \\
V_c &= \text{sign} \left\{ -[2\gamma + \alpha(1 + \beta) + \alpha\delta - 2\beta\delta] \Big|_{\gamma=\gamma_{1,2}^*} \right\} \\
&= \text{sign} \left\{ -\frac{df(\gamma)}{d\gamma} \Big|_{\gamma=\gamma_{1,2}^*} \right\} \\
&= -1
\end{aligned}$$

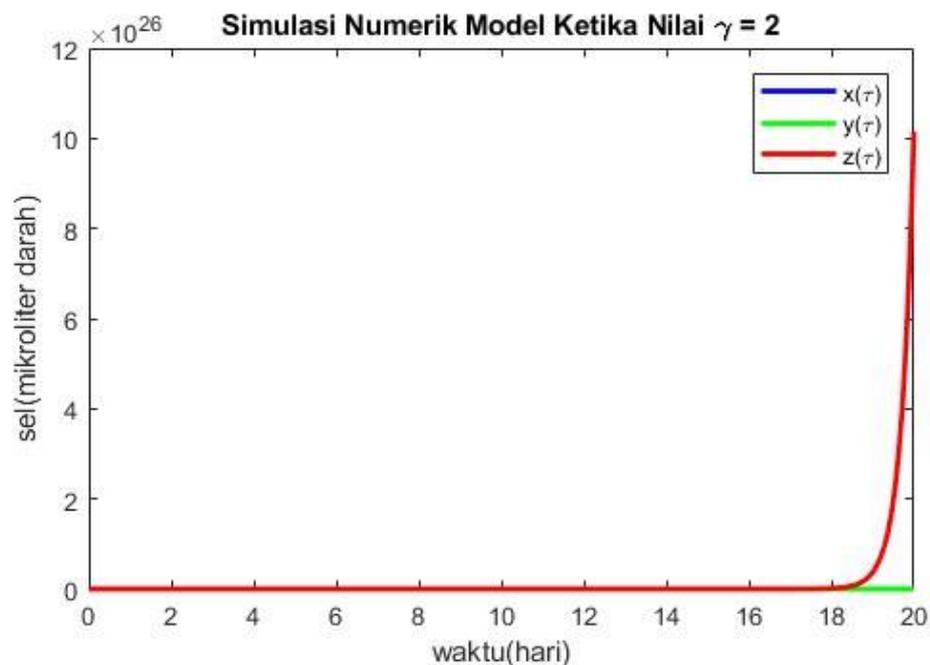
Dari perhitungan di atas diperoleh nilai transversal sama dengan -1 ketika $\gamma = \gamma_1^*$ atau $\gamma = \gamma_2^*$, ini berarti bahwa salah satu syarat bifurkasi hopf yaitu nilai transversal tidak boleh sama dengan nol terpenuhi. Karena sebelumnya juga sudah diketahui bahwa pada titik kesetimbangan endemik terdapat nilai eigen imajiner murni dan nilai eigen lainnya tak nol. Maka dapat disimpulkan persamaan (4.4) hingga (4.6) dari model matematika respon imun anti-tumor mengalami non-degenerate bifurkasi Hopf pada titik kesetimbangan endemik, ketika $\gamma = \gamma_1^*$ atau $\gamma = \gamma_2^*$. Non-degenerate ini berarti bahwa semua nilai eigen dari sistem yang dilinearisasi pada titik tetap memiliki bagian real bukan nol.

4.3 Simulasi Numerik

Selanjutnya akan dilakukan simulasi numerik dari persamaan model matematika respon imun anti-tumor menggunakan metode ODE45 dengan bantuan aplikasi MATLAB, dengan nilai awal yang digunakan $x = 4, y = 10, z = 1.5$ dan menggunakan nilai parameter persamaan yang terdapat pada tabel (2.2), sehingga akan didapatkan perbandingan dari beberapa kondisi. Pada Penelitian ini terdapat lima perlakuan pada masing-masing kondisi.

4.3.1 Simulasi Numerik Model Ketika Nilai $\gamma = 2$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai γ untuk mengetahui interaksi dari respon imun terhadap pertumbuhan sel tumor sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut. pada kondisi satu ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel 2.2 dengan nilai laju pertumbuhan intrinsik yaitu $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$.

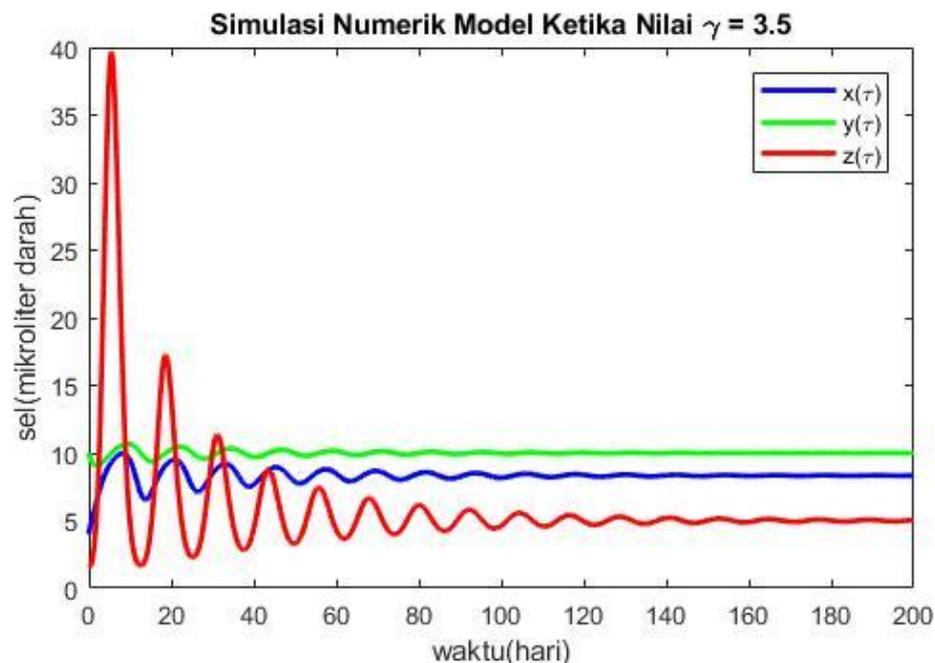


Gambar 4.1 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$ dengan mengambil $\gamma = 2$, dan nilai awal (4,10,1.5)

Berdasarkan gambar (4.1) menunjukkan laju limfosit T muda dan limfosit T dewasa mengalami kestabilan hingga $t = 20$ hari. Sedangkan untuk laju sel tumor mengalami kestabilan hingga persekitaran waktu $t = 18$ hari kemudian sel tumor mengalami peningkatan hingga $t = 20$ hari dan seterusnya. Hal ini menandakan bahwa perkembangan sel tumor meningkat tak terkendali. Sehingga sel tumor tidak lagi dikendalikan oleh sistem imun.

4.3.2 Simulasi Numerik Model Ketika Nilai $\gamma = 3.5$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai γ untuk mengetahui interaksi dari respon imun terhadap pertumbuhan sel tumor sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut. pada kondisi satu ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel 2.2 dengan nilai laju pertumbuhan intrinsik yaitu $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$.

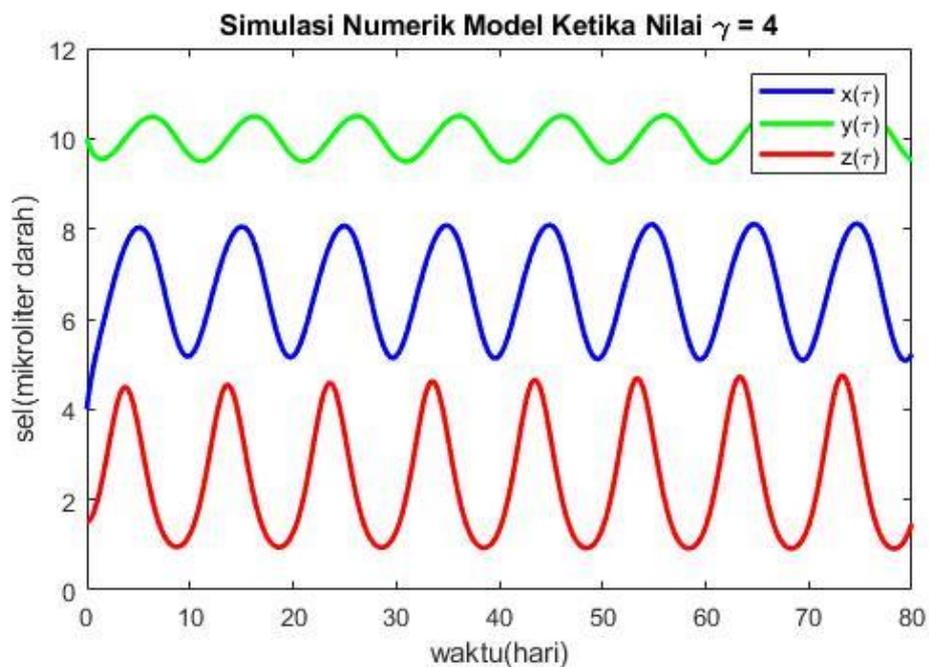


Gambar 4.2 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$ dengan mengambil $\gamma = 3.5$, dan nilai awal (4,10,1.5)

Berdasarkan gambar (4.2) menunjukkan limfosit T muda, limfosit T dewasa, dan sel tumor mengalami osilasi dan mencapai kestabilan pada persekitaran waktu $t = 200$ hari. Renggangannya maksimum yang terjadi pada limfosit T muda, limfosit T dewasa, dan sel tumor berturut-turut mencapai persekitaran nilai 10 sel/hari, 11 sel/hari, 40 sel/hari dan berangsur-angsur mengecil. Dapat disimpulkan titik kesetimbangan endemik besar stabil. Hal ini berarti tingkat sel tumor tidak berubah.

4.3.3 Simulasi Numerik Model Ketika Nilai $\gamma = 4$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai γ untuk mengetahui interaksi dari respon imun terhadap pertumbuhan sel tumor sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut. pada kondisi satu ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel 2.2 dengan nilai laju pertumbuhan intrinsik yaitu $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$.

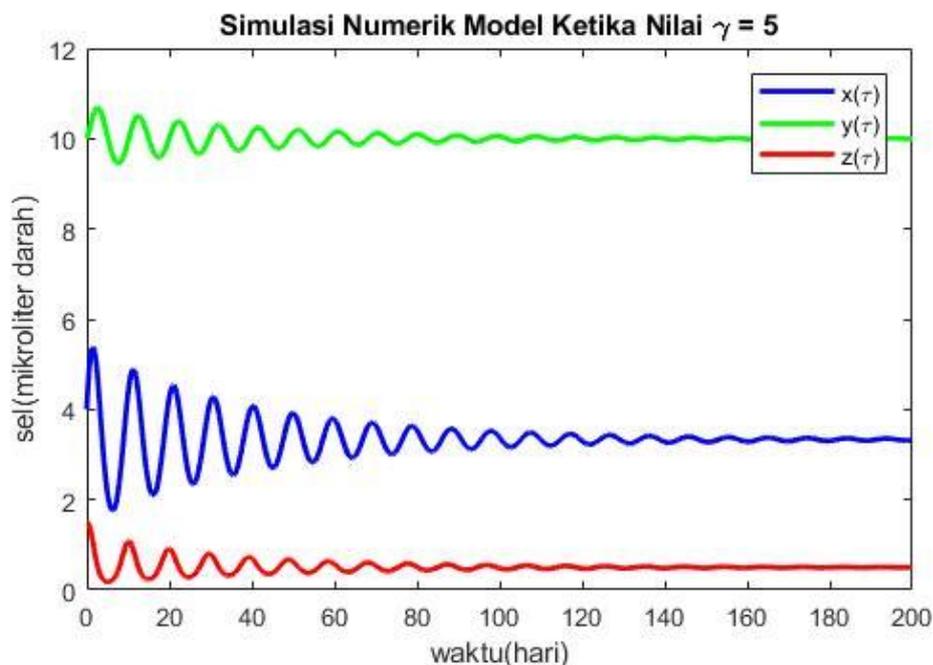


Gambar 4.3 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$ dengan mengambil $\gamma = 4$, dan nilai awal (4,10,1.5)

Berdasarkan gambar (4.3) menunjukkan laju limfosit T muda, limfosit T dewasa, dan sel tumor mengalami osilasi konstan mulai dari $t = 0$ hari sampai $t = 80$ hari. Maka siklus batas akan mengalami bifurkasi dari titik kesetimbangan endemik karena gangguan dari parameter γ yang dekat dengan nilai 4.64. Hal ini menunjukkan bahwa orbit periodik persamaan (4.4) hingga (4.6) terjadi pada titik kesetimbangan endemik.

4.3.4 Simulasi Numerik Model Ketika Nilai $\gamma = 5$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai γ untuk mengetahui interaksi dari respon imun terhadap pertumbuhan sel tumor sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut. pada kondisi satu ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel 2.2 dengan nilai laju pertumbuhan intrinsik yaitu $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$.

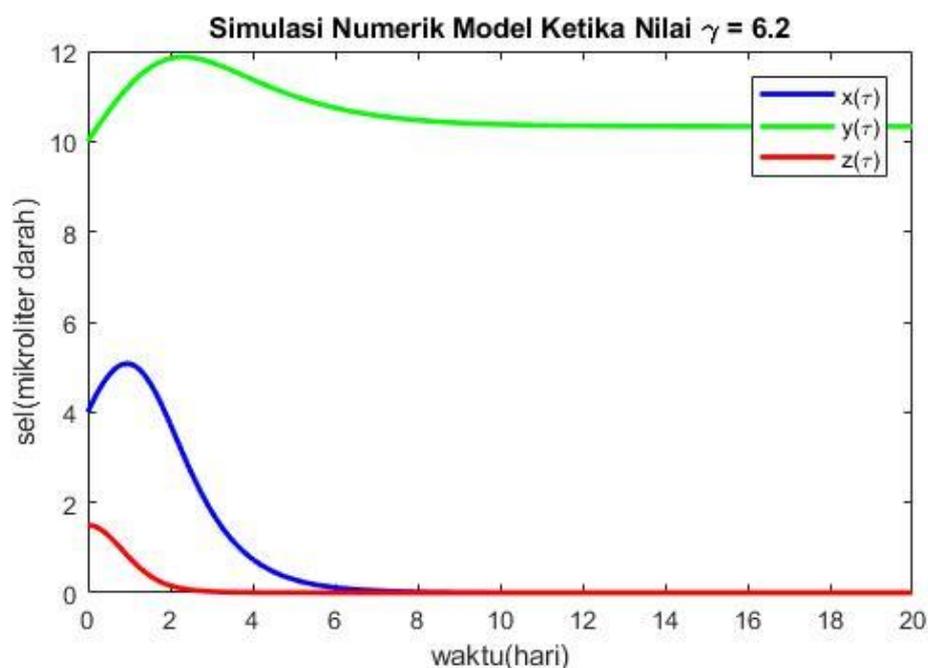


Gambar 4.4 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $\gamma_2^* < \gamma < \beta\delta$ dengan mengambil $\gamma = 5$, dan nilai awal (4,10,1.5)

Berdasarkan gambar (4.4) menunjukkan limfosit T muda, limfosit T dewasa, dan sel tumor mengalami osilasi dan mencapai kestabilan pada persekitaran waktu $t = 200$ hari. Renggangannya maksimum yang terjadi pada limfosit T muda, limfosit T dewasa, dan sel tumor berturut-turut mencapai persekitaran nilai 5.2 sel/hari, 10.7 sel/hari, 1.5 sel/hari dan berangsur-angsur mengecil. Dapat disimpulkan titik kesetimbangan endemik kecil akan stabil. Hal ini berarti tingkat sel tumor tidak berubah.

4.3.5 Simulasi Numerik Model Ketika Nilai $\gamma = 6.2$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai γ untuk mengetahui interaksi dari respon imun terhadap pertumbuhan sel tumor sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut. pada kondisi satu ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel 2.2 dengan nilai laju pertumbuhan intrinsik yaitu $\gamma > \beta\delta$.



Gambar 4.5 Simulasi Persamaan (4.4) hingga (4.6) ketika $\gamma > \beta\delta$ dengan mengambil $\gamma = 5$, dan nilai awal (4,10,1.5)

Berdasarkan gambar (4.5) menunjukkan laju limfosit T muda mengalami kenaikan dan mencapai puncaknya pada persekitaran $t = 1$ hari dengan jumlah sel 5 sel/hari kemudian sel T muda mengalami penurunan pada $t = 8$ hari dan mengalami kestabilan hingga $t = 20$ hari. Sedangkan untuk laju limfosit T dewasa mengalami kenaikan dan mencapai puncaknya pada persekitaran $t = 2$ hari dengan jumlah sel 11 sel/hari kemudian sel T dewasa mengalami penurunan pada persekitaran $t = 11$ hari dan mengalami kestabilan hingga $t = 20$ hari. Terakhir untuk laju sel tumor mengalami penurunan hingga persekitaran $t = 3$ hari kemudian sel tumor mengalami kestabilan hingga $t = 20$ hari dengan. Dapat disimpulkan bahwa, ketika laju aliran normal sel imun γ lebih dari nilai $\beta\delta$ maka titik kesetimbangan bebas penyakit stabil, hal ini berarti tumor tidak akan ada di dalam tubuh.

4.4 Ikhtiar dalam Menghadapi Penyakit

Islam menganjurkan kita sebagai manusia untuk senantiasa berikhtiar. Berikhtiar berarti melakukan sesuatu dengan segenap daya dan upaya untuk menggapai sesuatu yang di ridhoi oleh Allah SWT. Sesungguhnya karunia Allah SWT akan datang kepada mereka yang senantiasa berusaha dengan bersungguh-sungguh dalam berikhtiar.

Konsep berikhtiar ternyata dapat dianalogikan terhadap topik penelitian ini. Salah satu bentuk ikhtiar yang dapat dilakukan adalah ikhtiar dalam hal pengobatan terhadap suatu penyakit. Sebagai umat muslim, kita dianjurkan untuk menggunakan ikhtiar atau usaha maksimal kita dalam mencari pengobatan yang tepat untuk penyakit yang kita alami. Bahkan jika ada penyakit yang tidak diketahui obatnya,

itu karena kurangnya pemahaman manusia dalam bidang tersebut atau masih terbatas. Ini membuktikan kebesaran Allah SWT bahwa manusia harus berusaha untuk mengobati suatu penyakit. Rasulullah SAW juga memberikan pengajaran kepada umatnya untuk berobat ketika mengalami sakit.

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

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

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan tujuan dan hasil pembahasan pada bab sebelumnya, maka diperoleh beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan analisis dinamik dari model matematika respon imun anti-tumor diperoleh
 - a. Titik kesetimbangan bebas penyakit menghasilkan titik $E_0 = (x^0, y^0, z^0) = \left(0, \frac{\gamma}{\beta}, 0\right)$. Berdasarkan tabel (4.2) diketahui bahwa pada kondisi 1 sampai dengan kondisi 4 diperoleh $\lambda_1, \lambda_2 < 0$ dan $\lambda_3 > 0$. Sedangkan pada kondisi 5 diperoleh $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$. Sehingga kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit pada kondisi 1 sampai dengan kondisi 4 adalah tidak stabil sedangkan pada kondisi 5 adalah stabil.
 - b. Titik kesetimbangan endemik menghasilkan titik $E_1 = (x^*, y^*, z^*) = \left(\frac{\beta\delta - \gamma}{\alpha}, \delta, \frac{\beta\delta - \gamma}{\gamma + \alpha\delta - \beta\delta}\right)$. Berdasarkan hasil perhitungan dengan kriteria Routh Hurwitz pada tabel (4.3) dan nilai eigen pada tabel (4.4). Disimpulkan bahwa pada kondisi 2 dan kondisi 4 jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik yaitu stabil. Sedangkan pada kondisi 1, kondisi 3, dan kondisi 5 jenis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik yaitu tidak stabil.
 - c. Dari tabel (4.1) dapat dilihat bahwa untuk kondisi 1 sampai dengan kondisi 4 diperoleh nilai $R_0 > 1$, maka dapat disimpulkan bahwa

terdapat penyakit tumor di dalam tubuh. Sedangkan untuk kondisi 5 diperoleh nilai $R_0 < 1$, maka dapat disimpulkan bahwa tidak terdapat penyakit tumor di dalam tubuh.

2. Persamaan (4.4) hingga (4.6) dari model matematika respon imun anti-tumor mengalami non-degenerate bifurkasi Hopf pada titik kesetimbangan endemik, ketika $\gamma = \gamma_1^*$ atau $\gamma = \gamma_2^*$.
3. Berdasarkan simulasi numerik dari model matematika respon imun anti-tumor dengan menggunakan metode ode45, diperoleh:
 - a. Untuk kondisi 1, yaitu ketika $\gamma < (\beta - \alpha)\delta$ dan diambil nilai parameter $\gamma = 2$, serta dengan mensubstitusi nilai parameter pada tabel (2.2), diperoleh kesimpulan berdasarkan hasil grafiknya yaitu sel tumor akan meningkat secara tak terkendali.
 - b. Untuk kondisi 2, yaitu ketika $(\beta - \alpha)\delta < \gamma < \gamma_1^*$ dan diambil nilai parameter $\gamma = 3.5$, serta dengan mensubstitusi nilai parameter pada tabel (2.2), maka diperoleh kesimpulan berdasarkan hasil grafiknya yaitu titik kesetimbangan endemik stabil, yang berarti bahwa tingkat sel tumor tidak berubah.
 - c. Untuk kondisi 3, yaitu ketika $\gamma_1^* < \gamma < \gamma_2^*$ dan diambil nilai parameter $\gamma = 4$, serta dengan mensubstitusi nilai parameter pada tabel (2.2), maka diperoleh kesimpulan berdasarkan hasil grafiknya yaitu siklus batas akan mengalami bifurkasi dari titik kesetimbangan endemik karena gangguan dari parameter γ yang dekat dengan nilai 4.64. Hal ini menunjukkan bahwa orbit periodik persamaan (4.4) hingga (4.6) terjadi pada titik kesetimbangan endemik.

- d. Untuk kondisi 4, yaitu ketika $\gamma_2^* < \gamma < \beta\delta$ dan diambil nilai parameter $\gamma = 5$, serta dengan mensubstitusi nilai parameter pada tabel (2.2), maka diperoleh kesimpulan berdasarkan hasil grafiknya yaitu titik kesetimbangan endemik tumor kecil akan stabil. Hal ini berarti tingkat sel tumor tidak berubah.
- e. Untuk kondisi 5, yaitu ketika $\gamma > \beta\delta$ dan diambil nilai parameter $\gamma = 6.2$, serta dengan mensubstitusi nilai parameter pada tabel (2.2), maka diperoleh kesimpulan berdasarkan hasil grafiknya yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit stabil, hal ini berarti tumor tidak ada di dalam tubuh.

5.2 Saran

Pada pembahasan selanjutnya dapat melanjutkan penelitian ini dengan mengembangkan model matematika dari respon sel tumor dan sistem imun yang memperhitungkan faktor-faktor lainnya seperti vaksinasi dan imunoterapi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali al-Ju'aisin, Abdullah. (2001). *Kado untuk Orang Sakit*. Yogyakarta: Mitra Pustaka
- Anton, H & Rorres, C. (2004). *Aljabar Linear Elementer versi Aplikasi. Edisi 8 Jilid 1*. Jakarta: Erlangga.
- Arif, Syamsul dan Talista Anasagi. (2019). *Immunologi*. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Az-Zuhaili, Wahbah. (2013). *Tafsir Al-Munir Pengantar Penerbit Jilid 1 (Juz 1-2)*. Jakarta: Gema Insani.
- Baiduri. (2002). *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press.
- Baratawidjaja, K.G dan Rengganis, I. (2009). *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. (2000). *ODE Architect Companion*. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Boyce, W.E. dan DiPrima, R.C. (1999). *ODE Architect Companion*. New York: John Willey & Sons, Inc.
- Darwin, Eryati, Dwitya Elvira, dan Eka Fithra Elfi. (2021). *Imunologi Dan Infeksi*. Padang: Andalas University Press
- Departemen Agama RI. (2008). *Al-Qur'an dan terjemahannya*. Bandung: Diponegoro.
- Driessche & Watmough. (2002). *Reproduction Number and Sub-Threshold Endemic Equilibria for Compartmental Model of Disease Transmission*. Mathematical Biosciences 180. Hal 29.
- Edward, C.H. dan D.E. Penney. (2001). *Differential Equation and Algebra*. New Jersey: Prentice Hall, Inc.
- Galach, Magda. (2003). *Dynamics of the Tumor-Immune System Competition-the Effect of Time Delay*. Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering Polish Academy of Sciences ul. Trojdena 4, 02-109 Warsaw, Poland: 395-406.
- Guckenheimer, P and Holmes J. (1985). *Nonlinear Oscillation Dynamical Systems and Bifurcation of Vector Fields*. New York: Springer.
- Guckenheimer, P. and Holmes J. (1990). *Nonlinear Oscillations Dynamical Systems and Bifurcations of Vectors Fields*. Berlin: Spriger-Verlag.
- Israels, L.G. and Israels, E.D. (1999). *Lymphocytes*. Canada: University of Manitoba, Manitoba Cancer Treatment and Research Foundation.
- Kresno, Siti Boedina. (2003). *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: FKUI.

- Liu, D., Ruan, S., Zhu, D. (2012). *Stable periodic oscillations in a two-stage cancer model of tumor and immune system interactions*. Math. Biosci. Eng. 9, 347–368.
- Martcheva, M. (2015). *An Introduction to Mathematical Epidemiology*. New York: Springer.
- Ndii MZ. (2018). *Pemodelan Matematika Dinamika Populasi dan Penyebaran Penyakit*. Sleman: Deepublish.
- Neuhauser, Claudia. (2004). *Calculus for Biology and Medicine*. New Jersey: Pearson Education.
- Pagalay, Usman. (2009). *Mathematical Modelling: Aplikasi pada Kedokteran, Immunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan*. Malang: UIN-Malang Press.
- Pang, Liuyong., Liu Sanghong, Xinan Zhang, and Tianhai Tian. (2019). *Mathematical Modeling and Dynamic analysis of Anti-Tumor Immune Response*. Korea: Journal of Applied Mathematics and Computing
- Patel, Aisha. (2020). *Benign vs Malignant Tumors*. London: London North West University Healthcare NHS Trust.
- Prameswari, M.M. (2011). *Kinematika Imunoterapi pada Tumor*. Skripsi tidak dipublikasikan. Bogor: Institut Pertanian Bogor.
- Robinson, R.C.. (2004). *An Introduction to Dynamical System Continous and Discrete*. New Jersey: Pearson Education,ln.
- Sari, Damayekti Intan Permata. (2010). *Model Epidemik SIS dengan Vaksinasi dan Imigrasi*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Malang: Universitas Brawijaya Malang.
- Sinta. (2018). *Mengenal Penyakit Tumor Mamae*. Jurnal Keluarga Sehat Sejahtera. Vol.13 (26).
- Soeroso. (2007). *Jurnal Oftalmologi Indonesia: Sitokin. Vol 5*. Surakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret.
- Strauss, A.W. (2007). *Partial Differential Equations an introduction second edition*. New York: John Wiley & Sons, Ltd.
- Susmikanti, Mike. (2010). *Pengenalan Pola Berbasis Jaringan Syaraf Tiruan dalam Analisa CT Scan Tumor Otak Beligna*. Tangerang: Seminar Nasional Aplikasi Teknologi Informasi 2010.
- Waluya, S.B. (2006). *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Wiggins, Stephen. (2003). *Introduction to Applied Nonlinear Dynamical System and Chaos: Second Edition*. New York: Springer-Verlag.
- Wikström, Ingela. (2006). *Molecular Genetics of B- and T Lymphocyte Development*. Sweden: Solfjädern Offset AB in Umeå

LAMPIRAN

Lampiran 1. Script Maple Menentukan Titik Kesetimbangan

- > *restart* :
- > *with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : unprotect(γ) : with(VectorCalculus) :*
- > $dx := -x + \frac{y \cdot z}{1 + z}$; $dy := \alpha \cdot x - \beta \cdot y + \gamma$; $dz := \delta \cdot z - z \cdot y$;

$$dx := -x + \frac{y \cdot z}{1 + z}$$

$$dy := \alpha \cdot x - \beta \cdot y + \gamma$$

$$dz := \delta \cdot z - y \cdot z$$

- > *fixpoint := solve({dx, dy, dz}, {x, y, z});*
 $fixpoint := \left\{ x = 0, y = \frac{\gamma}{\beta}, z = 0 \right\}, \left\{ x = -\frac{-\beta \delta + \gamma}{\alpha}, y = \delta, z = -\frac{-\beta \delta + \gamma}{\alpha \delta - \beta \delta + \gamma} \right\}$

Lampiran 2. Script Maple Menentukan Bilangan Reproduksi Dasar

> restart :

> with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : unprotect(γ) : with(VectorCalculus) :

> $dx := -x + \frac{y \cdot z}{1 + z}$; $dy := \alpha \cdot x - \beta \cdot y + \gamma$; $dz := \delta \cdot z - z \cdot y$;

$$dx := -x + \frac{y \cdot z}{1 + z}$$

$$dy := \alpha x - \beta y + \gamma$$

$$dz := \delta z - y z$$

> $fixpoint := solve(\{dx, dy, dz\}, \{x, y, z\})$;

$$fixpoint := \left\{ x = 0, y = \frac{\gamma}{\beta}, z = 0 \right\}, \left\{ x = -\frac{-\beta \delta + \gamma}{\alpha}, y = \delta, z = -\frac{-\beta \delta + \gamma}{\alpha \delta - \beta \delta + \gamma} \right\}$$

> $fixpoint1 := fixpoint[1]$;

$$fixpoint1 := \left\{ x = 0, y = \frac{\gamma}{\beta}, z = 0 \right\}$$

> $fixpoint2 := fixpoint[2]$;

$$fixpoint2 := \left\{ x = -\frac{-\beta \delta + \gamma}{\alpha}, y = \delta, z = -\frac{-\beta \delta + \gamma}{\alpha \delta - \beta \delta + \gamma} \right\}$$

> $F := Jacobian([\delta \cdot z], [z])$;

$$F := \begin{bmatrix} \delta \end{bmatrix}$$

> $V := Jacobian([z \cdot y], [z])$;

$$V := \begin{bmatrix} y \end{bmatrix}$$

> $Vsub := subs\left(y = \frac{\gamma}{\beta}, V\right)$;

$$Vsub := \begin{bmatrix} \frac{\gamma}{\beta} \end{bmatrix}$$

> $V1 := inverse(Vsub)$;

$$V1 := \begin{bmatrix} \frac{\beta}{\gamma} \end{bmatrix}$$

> $K = evalm(F.V1)$;

$$K = \begin{bmatrix} \frac{\delta \beta}{\gamma} \end{bmatrix}$$

> $R0 := \frac{\delta \beta}{\gamma}$;

$$R0 := \frac{\delta \beta}{\gamma}$$

Lampiran 3. Script Maple Menentukan Kestabilan Titik Keseimbangan Bebas Penyakit dan Endemik

- > restart :
- > with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) : unprotect(γ) :
- > $dx := -x + \frac{y \cdot z}{1+z}$; $dy := \alpha \cdot x - \beta \cdot y + \gamma$; $dz := \delta \cdot z - z \cdot y$;

$$dx := -x + \frac{yz}{1+z}$$

$$dy := \alpha x - \beta y + \gamma$$

$$dz := \delta z - yz$$

- > $fixpoint := solve(\{dx, dy, dz\}, \{x, y, z\})$:
- > $fixpoint1 := fixpoint[1]$;

$$fixpoint1 := \left\{ x=0, y=\frac{\gamma}{\beta}, z=0 \right\}$$

- > $fixpoint2 := fixpoint[2]$;

$$fixpoint2 := \left\{ x = -\frac{-\beta\delta + \gamma}{\alpha}, y = \delta, z = -\frac{-\beta\delta + \gamma}{\alpha\delta - \beta\delta + \gamma} \right\}$$

- > with(linalg) :
- > $Jacobian := Matrix(jacobian([dx, dy, dz], [x, y, z]))$;

$$Jacobian := \begin{bmatrix} -1 & \frac{z}{1+z} & \frac{y}{1+z} & -\frac{yz}{(1+z)^2} \\ \alpha & -\beta & 0 & \\ 0 & -z & \delta - y & \end{bmatrix}$$

- > $Jacobian1 := subs(fixpoint1, Jacobian)$;

$$Jacobian1 := \begin{bmatrix} -1 & 0 & \frac{\gamma}{\beta} & \\ \alpha & -\beta & 0 & \\ 0 & 0 & \delta - \frac{\gamma}{\beta} & \end{bmatrix}$$

- > $Jacobian2 := subs(fixpoint2, Jacobian)$;

$$\begin{aligned}
 \text{Jacobian2} := & \left[\left[-1, -\frac{-\beta\delta + \gamma}{(\alpha\delta - \beta\delta + \gamma) \left(1 - \frac{-\beta\delta + \gamma}{\alpha\delta - \beta\delta + \gamma}\right)}, \frac{\delta}{1 - \frac{-\beta\delta + \gamma}{\alpha\delta - \beta\delta + \gamma}} \right. \right. \\
 & \left. \left. + \frac{\delta(-\beta\delta + \gamma)}{(\alpha\delta - \beta\delta + \gamma) \left(1 - \frac{-\beta\delta + \gamma}{\alpha\delta - \beta\delta + \gamma}\right)^2} \right], \right. \\
 & \left[\alpha, -\beta, 0 \right], \\
 & \left. \left[0, \frac{-\beta\delta + \gamma}{\alpha\delta - \beta\delta + \gamma}, 0 \right] \right]
 \end{aligned}$$

> $\text{charpoly}(\text{subs}(\text{fixpoint1}, \text{Jacobian1}), \lambda);$

$$(\lambda + 1)(\lambda + \beta) \left(\lambda - \delta + \frac{\gamma}{\beta} \right)$$

> $\text{eigenvalues}(\text{Jacobian1})$

$$-1, -\beta, -\frac{-\beta\delta + \gamma}{\beta}$$

> $A := \text{charpoly}(\text{subs}(\text{fixpoint2}, \text{Jacobian2}), \lambda);$

$$A := -\frac{-\alpha\beta\delta\lambda^2 - \alpha\delta\lambda^3 - \alpha\beta\delta^2 - \alpha\delta\lambda^2 + \beta^2\delta^2 + \alpha\delta\gamma - \alpha\gamma\lambda - 2\beta\delta\gamma + \gamma^2}{\alpha\delta}$$

> $k_0 := \text{factor}(\text{coeff}(A, \lambda, 3))$

$$k_0 := 1$$

> $k_1 := \text{factor}(\text{coeff}(A, \lambda, 2))$

$$k_1 := 1 + \beta$$

> $k_2 := \text{factor}(\text{coeff}(A, \lambda, 1))$

$$k_2 := \frac{\gamma}{\delta}$$

> $k_3 := \text{factor}(\text{coeff}(A, \lambda, 0))$

$$k_3 := -\frac{(-\beta\delta + \gamma)(\alpha\delta - \beta\delta + \gamma)}{\alpha\delta}$$

Lampiran 4. Script Matlab Simulasi Numerik Model Ketika Nilai $\gamma = 2$,
 $\gamma = 3.5$, $\gamma = 4$, $\gamma = 5$, dan $\gamma = 6.2$

```
function dxdt=solusinumetik(t,x)

alpha=0.3;
beta=0.6;
delta=10;
gamma=2; % diambil nilai gamma untuk kondisi 1

X=x(1);
Y=x(2);
Z=x(3);

dxdt_1=-X+(Y*Z)/(1+Z);
dxdt_2=alpha*X-beta*Y+gamma;
dxdt_3=delta*Z-Z*Y;

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3];
end

% Inisialisasi waktu simulasi
tspan = [0 20];

% Inisialisasi kondisi awal
X0 = 4; Y0 = 10; Z0 = 1.5;
y0 = [X0 Y0 Z0];

% Parameter model
alpha=0.3;
beta=0.6;
delta=10;
gamma=2; % diambil nilai gamma untuk kondisi 1

% Fungsi yang merepresentasikan sistem persamaan diferensial
odefun = @(t,y) [-y(1)+((y(2)*y(3))/(1+y(3)));
                alpha*y(1)-beta*y(2)+gamma;
                delta*y(3)-y(3)*y(2)];

% Solusi numerik menggunakan metode ode45
[t,y] = ode45(odefun, tspan, y0);

% Plot hasil simulasi
plot(t,y(:,1),'b-',t,y(:,2),'g-',t,y(:,3),'r-','LineWidth',2)
xlabel('waktu(hari)')
ylabel('sel(mikroliter darah)')
title('Simulasi Numerik Model Ketika Nilai \gamma = 2')
legend('x(\tau)', 'y(\tau)', 'z(\tau)')
```

RIWAYAT HIDUP



Sindi Ayuna Hustani, lahir di Kabupaten Lombok Timur pada tanggal 11 Mei 2001. Nama panggilan indi, saat ini tinggal di Kabupaten Lombok Timur, Nusa Tenggara Barat. Putri bungsu dari Bapak Husaini Yasin dan Ibu Ida Warniati. Pendidikan dasar yang ditempuh di SDN 6 Pringgasela dan lulus pada tahun 2013. Setelah itu penulis melanjutkan pendidikan ke SMPN 1 Pringgasela dan lulus pada tahun 2016, kemudian melanjutkan ke jenjang SMA di SMAN 1 Selong dan lulus pada tahun 2019. Selanjutnya penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang perguruan tinggi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan mengambil program studi Matematika. Selama menempuh pendidikan di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang penulis pernah menjadi panitia dalam acara Kompetisi Matematika atau biasa dikenal dengan KOMET dan menjadi anggota HTQ UIN Malang.



BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Sindi Ayuna Hustani
NIM : 19610062
Fakultas / Program Studi : Sains dan Teknologi/ Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik dari Model Matematika Respon
Imun Anti-Tumor
Pembimbing I : Dr.Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Dr.Imam Sujarwo, M.Pd.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	17 November 2022	Konsultasi Bab I	1.
2.	21 November 2022	Revisi Bab I	2.
3.	30 November 2022	Konsultasi Bab II dan III	3.
4.	5 Desember 2022	Revisi Bab II dan III	4.
5.	9 Desember 2022	Konsultasi Kajian Agama	5.
6.	15 Desember 2022	Revisi Kajian Agama	6.
7.	15 Januari 2023	ACC Bab I, II, dan III	7.
8.	22 Januari 2023	ACC Untuk Seminar Proposal	8.
9.	11 Mei 2023	Konsultasi Bab IV	9.
10.	21 Mei 2023	Revisi Bab IV	10.
11.	5 Juni 2023	Konsultasi Bab IV	11.
12.	7 Juni 2023	Revisi Bab IV	12.
13.	9 Juni 2023	Konsultasi Kajian Agama	13.
14.	11 Juni 2023	Revisi Kajian Agama	14.
15.	14 Juni 2023	Konsultasi Bab IV dan V	15.



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

16.	16 Juni 2023	Revisi Bab IV dan V	16.
17.	19 Juni 2023	ACC Untuk Seminar Hasil	17.
18.	17 Juli 2023	ACC Matriks Revisi Seminar Hasil	18.
19.	26 Juli 2023	ACC Untuk Sidang Skripsi	19.
20.	18 Agustus 2023	ACC Keseluruhan	20.

Malang, 18 Agustus 2023

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



[Signature]
Dr. Elly Susanti, M.Sc

NIP. 19741129 200012 2 005