KONTROL OPTIMAL MODEL PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN IMUNOTERAPI

SKRIPSI

OLEH
ELLY ROHMATUL HIDAYAH
NIM. 12610049

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

KONTROL OPTIMAL MODEL PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN IMUNOTERAPI

SKRIPSI

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

Oleh
Elly Rohmatul Hidayah
NIM. 12610049

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

KONTROL OPTIMAL MODEL PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN IMUNOTERAPI

SKRIPSI

Oleh
Elly Rohmatul Hidayah
NIM. 12610049

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal 22 September 2016

Pembimbing I,	Pembimbing II,
Dr. Usman Pagalay, M.Si	Fachrur Rozi, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001	NIP. 19800527 200801 1 012

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

KONTROL OPTIMAL MODEL PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN IMUNOTERAPI

SKRIPSI

Oleh
Elly Rohmatul Hidayah
NIM. 12610049

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal 22 September 2016

Penguji Utama	: Mohammad Jamhuri, M.Si	.....
Ketua Penguji	: Hairur Rahman, M.Si	.....
Sekretaris Penguji	: Dr. Usman Pagalay, M.Si	.....
Anggota Penguji	: Fachrur Rozi, M.Si	.....

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Elly Rohmatul Hidayah

NIM : 12610049

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Tumor dengan Imunoterapi

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

Malang, 22 September 2016
Yang membuat pernyataan,

Elly Rohmatul Hidayah
NIM. 12610049

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

MOTO

Rahasia Besar dari Keajaiban Perjuangan

adalah Syukur dan Sabar

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan untuk:

Bapak H. Fata Yasin dan Ibu Hj. Nur'aini

yang telah memberikan dukungan, kasih sayang, tauladan, doa, serta biaya pendidikan bagi penulis dari lahir sampai umur dewasa ini.

Keluarga penulis yang selalu memberi doa.

Teman, sahabat, sekaligus saudara terbaik penulis yang tidak dapat disebutkan satu persatu

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puja dan puji syukur bagi Allah Swt. atas limpahan rahmat, taufik, hidayah, dan karuniaNya, sehingga penulis dapat menyelesaikan dengan baik penyusunan skripsi yang berjudul "Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Tumor dengan Imunoterapi".

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

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

1. Prof. Dr. H. Mudjia Rahardjo, M.Si, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. drh. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Abdussakir, M.Pd, selaku ketua Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I yang senantiasa memberikan doa, arahan, nasihat, motivasi dalam melakukan penelitian, serta pengalaman yang berharga kepada penulis.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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

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

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, September 2016

Penulis

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL

HALAMAN PENGAJUAN

HALAMAN PERSETUJUAN

HALAMAN PENGESAHAN

HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

HALAMAN MOTO

HALAMAN PERSEMBAHAN

KATA PENGANTAR viii

DAFTAR ISI x

DAFTAR TABEL xii

DAFTAR GAMBAR xiii

ABSTRAK xiv

ABSTRACT xv

ملخص xvi

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 5
1.3 Tujuan Penelitian 5
1.4 Batasan Masalah 6
1.5 Manfaat Penelitian 6
1.6 Metode Penelitian 6
1.7 Sistematika Penulisan 7

BAB II KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Differensial 9
2.2 Teori Kontrol Optimal 10
2.2.1 Persamaan *State* dan Variabel Kontrol 10
2.2.2 Fungsi Tujuan (Indeks Performansi) 11
2.2.3 Formulasi Masalah Kontrol Optimal 13
2.2.4 Fungsi Hamilton 14
2.2.5 Prinsip Maksimum Pontryagin 14
2.3 Metode Beda Hingga 16

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.4 Metode Runge Kutta Orde 4 18
2.5 Tumor 20
2.6 Sistem Imun 21
2.7 Sel T (Limfosit T) 23
2.8 Sel NK 23
2.9 Imunoterapi 24
2.10 Model Pertumbuhan Tumor 25
2.11 Pengobatan dalam Islam 29
2.11.1 Karakteristik Pengobatan dalam Islam 32

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Langkah-langkah dalam Menyelesaikan Kontrol 35
3.2 Model Pertumbuhan Tumor dengan Kontrol Optimal 35
3.3 Penyelesaian Kontrol Optimal pada Model Pertumbuhan Tumor 37
3.4 Simulasi Numerik 41
3.4.1 Proses Diskritisasi Sistem Persamaan 41
3.4.2 Hasil Simulasi Numerik 48
3.5 Metode Pengobatan dalam Islam 53

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan 60
4.2 Saran 61

DAFTAR PUSTAKA 62

LAMPIRAN

RIWAYAT HIDUP

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Nilai Parameter 29

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor 25
Gambar 3.1 Dinamika Populasi Sel Tumor 48
Gambar 3.2 Dinamika Populasi Sel NK 49
Gambar 3.3 Dinamika Populasi Sel $TCD8^{+}$ 50
Gambar 3.4 Dinamika Sel Tumor dengan $T(0) = 10^{4}$ Sel 51
Gambar 3.5 Dinamika Sel NK dengan $N(0) = 10^{5}$ Sel 51
Gambar 3.6 Dinamika Sel $TCD8^{+}$ dengan $L(0) = 10^{6}$ Sel 52

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRAK

Hidayah, Elly Rohmatul. 2016. **Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Tumor dengan Imunoterapi**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si (II) Fachrur Rozi, M.Si

Kata Kunci: kontrol optimal, model pertumbuhan tumor, Prinsip Maksimum Pontryagin, imunoterapi.

Model pertumbuhan tumor merupakan sistem persamaan differensial biasa nonlinier orde satu. Model pertumbuhan tumor dalam skripsi ini menggambarkan interaksi antara sel tumor dengan sistem imun di dalam tubuh. Model ini merupakan model *unautonomous* karena perubahan populasinya bergantung pada perubahan waktu, yang mana model ini menggambarkan jumlah dari populasi sel tumor, sel NK, dan sel TCD8 dalam kurun waktu tertentu.

Kontrol optimal dalam skripsi ini diperoleh dengan menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin. Dengan menggunakan prinsip ini, dari sebuah model pertumbuhan tumor dengan kontrol berupa imunoterapi akan diperoleh kondisi yang optimal dan juga mendapatkan persamaan *state* dan *co-state*, yang kemudian disimulasikan menggunakan metode beda hingga dan Runge Kutta orde 4.

Simulasi numerik yang diperoleh menunjukkan adanya perbedaan ketika dengan kontrol dan tanpa kontrol. Ketika individu memiliki sistem imun yang tinggi, maka perubahan dengan kontrol dari sel tumor tidak drastis. Akan tetapi ketika individu dengan sistem imun yang rendah, sel tumor mengalami penurunan yang drastis setelah diberi pengontrol berupa imunoterapi.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ABSTRACT

Hidayah, Elly Rohmatul. 2016. **Optimal Control of Tumor Growth Models with Immunotherapy**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Islamic State University of Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si (II) Fachrur Rozi, M.Si

Keywords: optimal control, tumor growth models, Pontryagin Maximum Principle, immunotherapy.

Tumor growth model is a system of nonlinear ordinary differential equations of first order. Tumor growth model in this paper illustrates the interaction between tumor cells and the immune system in the body. This model is an unautonomous model since its changes in populations depends on the time change, which describes the number of population of tumor cells, NK cells and TCD8 cell within a certain time.

The optimal control in this paper obtained by using Pontryagin Maximum Principle. Using this principle, from a model of tumor growth control in the form of immunotherapy will obtain optimal conditions and also get the state and co-state equation. Which is then simulated using finite difference methods and Runge Kutta of order 4.

The obtained numerical simulations indicate a difference when the control is used or not. When people have a high immune system, the change in the control of tumor cells is not drastic. However on people with low immune system, the tumor cells decreased dramatically after the controller was given in the form of immunotherapy.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

ملخص

هدبه اللئ رهمة.٢٠١٦. **التحكم المثلي النموذج نمو الورم باستخرم العلاج الكيميائي**. البحث الجامعي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، الجامعةالإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المشرف: (١) الدكتور عثمان فغلى، الماجستيرة العلومية (٢) فخرالرزى، الماجستيرة العلومية.

الكلمات المفتاحية: التحكم المثلي، نموذج نمو الورم، مبدأ اقصى Pontryagin ، العلاج المناعي.

نموذج نمو الورم هو نظام من المعادلات التفاضلية العادية غير الخطية من الرتبة الأولى. نموذج نمو الورم في هذه الورقة يوضح التفاعل بين الخلايا الورمية من قبل النظام المناعي في الجسم. هذا النموذج هو نموذج من الحكم الذاتي بسبب التغيرات في السكان تعتمد على تغيير الوقت التي تصف عدد السكان من الخلايا الورمية ، الخلايا NK، وخلايا TCD8 في غضون فترة زمنية معينة .

يتم الحصول على التحكم الأمثل في هذه الأطروحة باستخدام مبدأ اقصى Pontryagin. باستخدام هذ المبدأ ،من نموذج نمو الورم مع وجود التحكم في شكل المناعي حصل عليها أفضل الظروف وأيضا الحصول على المعادلة *state* و *co-state*. وهو بعد ذلك محاكاة باستخدام طريقة فرق حدود ورونج كوتا علي رتبة الرابعة.

المحاكاة العددية التي تم الحصول عليها تظهر الاختلافات في الأخلاق بتحكم ودونها. عندما يكون للناس على نظام المناعة التي هي مرتفعة، ثم التغيير في السيطرة على الخلايا الورمية ليست جذرية. على العكس، عندما يكون الناس ذوي المناعة المنخفضة انخفضت الخلايا الورمية بشكل كبير بعد ما علج التحكم في شكل المناعي.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penerapan analisis sistem ilmu terapan, misalnya teknologi, ekonomi, dan biologi saat ini semakin meningkat seiring dengan perkembangan metode matematika dan ilmu komputer. Interpretasi sistem dan fenomena yang kadang-kadang menunjukkan fitur yang sangat kompleks umumnya dikembangkan berdasarkan metode yang mengatur terhadap simulasi. Ketika simulasi berkaitan dengan perilaku dari sistem nyata yang tepat, mungkin pemodelan ini dapat diterima di sebagian kasus, untuk mengurangi waktu yang digunakan untuk observasi dan eksperimen. Mengingat alasan di atas, seseorang dapat menyatakan bahwa terdapat hubungan yang kuat antara ilmu-ilmu terapan dan matematika diwakili oleh model matematika yang dirancang dan diterapkan, dengan bantuan ilmu komputer untuk memudahkan simulasi sistem dunia nyata (Iswanto, 2012).

Model dan pemodelan telah membantu manusia memahami sistem alam yang kompleks, mulai dari yang mikroskopik sampai yang makroskopik. Proses pemodelan di zaman modern saat ini berakar dari cara berpikir masyarakat Yunani dalam mengekspresikan dan mengabstrakkan sistem yang kompleks ke dalam penyederhanaan berpikir melalui pendekatan geometri dan matematik. Model tidak lain adalah representasi suatu realitas dari seorang pemodel. Dengan kata lain, model adalah jembatan antara dunia nyata *(real word)* dengan dunia berpikir (*thinking*) untuk memecahkan suatu masalah. Proses penjabaran atau

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

merepresentasikan ini disebut sebagai *modelling* atau pemodelan yang tidak lain merupakan proses berpikir melalui sekuen yang logis (Pagalay, 2009).

Permasalahan yang melibatkan model matematika banyak muncul diberbagai ilmu pengetahuan seperti ekonomi, biologi, dan fisika. Salah satu permasalahan yang melibatkan model matematika yaitu pada biologi, Naveja dkk (2014) menyatakan bahwa hubungan antara pertumbuhan tumor dan sistem imun dapat dimodelkan dalam bentuk model matematika. Untuk mempermudah menganalisis interaksi yang terjadi antara sel tumor dan sistem imun sehingga di bentuk dalam model matematika yang selanjutnya dengan bantuan *software* Matlab akan memperlihatkan simulasi dari model tersebut.

Tumor merupakan sekelompok sel-sel abnormal yang terbentuk dari hasil proses pembelahan sel yang berlebihan dan tak terkoordinasi. Dalam bahasa medisnya, tumor dikenal sebagai neoplasia. Neo berarti baru, plasia berarti pertumbuhan/pembelahan, jadi neoplasia mengacu pada pertumbuhan sel yang baru, yang berbeda dari pertumbuhan sel-sel di sekitarnya yang normal. Yang perlu diketahui, sel tubuh secara umum memiliki 2 tugas utama yaitu melaksanakan aktivitas fungsionalnya serta berkembang biak dengan membelah diri. Namun pada sel tumor yang terjadi adalah hampir semua energi sel digunakan untuk aktivitas berkembang biak semata (Prameswari, 2011).

Moedjiono (2012) menyatakan bahwa saat sel abnormal mulai berkembang, sel kekebalan tubuh akan bergerak menghancurkannya. Jika kekebalan tubuh melemah, sel kanker pun akan berkembang. Hal ini sejalan dengan kenyataan yang ditemukan dalam penatalaksanaan kanker. Pengambilan tumor lewat pembedahan, kemoterapi, dan radioterapi tidak menjamin

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

kesembuhan pasien. Selalu ada resiko kambuh karena kekebalan tubuh penderita rendah. Penemuan sejumlah obat dengan sasaran ditingkat molekuler memang menyusutkan jaringan tumor, namun terapi tersebut belum mampu memperpanjang hidup pasien secara signifikan. Obat-obat tersebut telah menimbulkan efek samping berat.

Sebagai seorang makhluk hidup, pastinya tidak akan terhindar dari ujian hidup. Semua orang pasti mengalami ujian hidup, dan setiap orang berbeda ujian hidupnya. Salah satu ujian hidup yang di alami oleh seseorang yaitu sakit. Terkadang ada orang yang mengeluh bahwa penyakit yang dideritanya tidak ada obatnya, belum berusaha tapi sudah putus asa. Padahal, Allah telah menjanjikan bahwa setiap penyakit pasti sudah ada obatnya. Sebagaimana firman Allah Swt. dalam QS. asy-Syu'ara'/26:80, yaitu:

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

"Dan apabila aku (Ibrahim) sakit, Dia (Allah)-lah yang menyembuhkan diriku" (QS. asy-Syu'ara'/26:80).

Pada ayat di atas, dapatlah difahami bahwa jika seseorang mengalami musibah sakit, maka Allah akan menyembuhkan. Tetapi, Allah akan menyembuhkan penyakit seseorang jika orang tersebut berusaha dan meminta kepada Allah untuk kesembuhan penyakitnya tersebut. Maka dari itu, janganlah seseorang berputus asa untuk mencari obat dari penyakit yang dideritanya tersebut. Sekalipun untuk penderita penyakit kanker, jika dokter menyatakan bahwa tidak dapat disembuhkan tetapi Allah berkehendak akan menyembuhkan dengan cara lain maka penderita tersebut akan sembuh. Hal ini dipertegas dengan adanya hadits dari Ibnu Majah dan Al-Hakim:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

إِنَّ اللهَ لَمْ يَنْزِلْ دَاءً إِلاَّ أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً، عَلِمَهُ مَنْ عَلِمَهُ وَجَهِلَهُ مَنْ جَهِلَهُ

"Sesungguhnya Allah tidaklah menurunkan sebuah penyakit melainkan menurunkan pula obatnya. Obat itu diketahui oleh orang yang dapat mengetahuinya dan tidak diketahui oleh orang yang tidak dapat mengetahuinya." *(HR. Ahmad, Ibn Majah, dan Al-Hakim, beliau menshahihkannya dan disepakati oleh Adz-Dzahabi. Al-Bushiri menshahihkan hadits ini dalam Zawa`id-nya).*

Dalam dunia medis, akhir-akhir ini juga telah ditemukan cara pengobatan untuk penderita kanker yang dipercaya dapat membantu memperlambat tumbuhnya kanker sehingga penderita dapat bertahan hidup lebih lama. Seperti yang dikatakan di atas, salah satu metodenya yaitu imunoterapi. Imunoterapi merupakan strategi baru melawan tumor. Tumor yang terdeteksi merupakan bagian dari penyakit sistemik. Karena itu, pengobatan tidak hanya ditujukan di tempat tumor ditemukan, tetapi lebih mendasar yaitu memperkuat pertahanan tubuh. Dengan memperbaiki dan meningkatkan kekebalan tubuh, diharapkan pertumbuhan sel tumor terhenti (Moedjiono, 2012).

Berdasarkan penjelasan di atas mengenai penyakit tumor, bahwa penyakit tumor dapat diatasi dengan menggunakan imunoterapi. Sehingga peneliti akan menganalisis pengontrolan optimal penyakit tumor dengan imunoterapi dalam bidang matematika dengan menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin. Kamien (1991) menyatakan bahwa Prinsip Maksimum (*Maximum principle*) merupakan suatu kondisi sedemikian sehingga dapat diperoleh penyelesaian kontrol optimal yang sesuai dengan tujuan. Tujuan dalam pengontrolan pada model pertumbuhan tumor ini yaitu untuk meminimalkan pertumbuhan sel tumor dengan menggunakan imunoterapi.

Beberapa penelitian yang telah dilakukan tentang kontrol optimal yang menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin, seperti yang dilakukan oleh

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Setiawan (2012) yang membahas tentang kontrol optimal penyebaran tuberkulosis dengan *exogenous reinfection*. Destyarini (2015) membahas kontrol optimal model matematika penyebaran penyakit pada tanaman. Naveja dkk (2014) membahas model matematika tentang interaksi pertumbuhan sel tumor dengan sistem imun. Lestari (2011) membahas tentang analisis model matematika pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor. Dalam penelitian ini dibahas tentang kontrol optimal model pertumbuhan tumor dengan imunoterapi sebagai pengontrol yang merupakan perpaduan dari penelitian di atas.

Berdasarkan permasalahan tersebut, dalam penelitian ini penulis mengontrol populasi sel tumor dengan imunoterapi. Untuk mengoptimalkan metode imunoterapi digunakan Prinsip Maksimum Pontryagin, sehingga diharapkan pertumbuhan sel tumor dapat ditekan.

1.2 Rumusan Masalah

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

1. Bagaimana model pertumbuhan tumor dengan kontrol?
2. Bagaimana penyelesaian kontrol optimal model pertumbuhan tumor dengan imunoterapi?
3. Bagaimana simulasi numerik model pertumbuhan tumor dengan kontrol?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui model pertumbuhan tumor dengan kontrol.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2. Untuk mengetahui penyelesaian kontrol optimal model pertumbuhan tumor dengan imunoterapi.
3. Untuk mengetahui simulasi numerik model pertumbuhan tumor dengan kontrol.

1.4 Batasan Masalah

Untuk membatasi masalah agar sesuai dengan yang dimaksudkan, ruang lingkup penelitian ini dibatasi dengan:

1. Model tumor dan parameter yang digunakan dalam penelitian ini diambil dari Naveja dkk (2014).
2. Penelitian menggunakan metode Runge Kutta Orde 4 dan beda hingga.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Memperoleh model pertumbuhan tumor dengan kontrol yang dapat diterapkan pada penelitian di lapangan.
2. Menginformasikan simulasi pertumbuhan tumor dengan kontrol maupun tanpa kontrol untuk dapat membantu dalam bidang kesehatan.
3. Sebagai referensi untuk penelitian lebih lanjut.

1.6 Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini menggunakan pendekatan kepustakaan yang merujuk pada beberapa studi literatur yang berkaitan dan dibutuhkan dalam melakukan penelitian ini. Selain itu, mempelajari literatur

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

pendamping berupa jurnal, buku, artikel atau referensi lain yang berkaitan dengan penelitian. Secara umum langkah-langkah yang digunakan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Menentukan model dengan kontrol
2. Menentukan batas kontrol.
3. Merancang fungsi tujuan yang tepat.
4. Menentukan kondisi yang diperlukan agar diperoleh solusi yang optimal.
5. Metode penyelesaian kontrol optimal:
   a. Menentukan model dengan kontrol.
   b. Menentukan fungsi tujuan.
   c. Menentukan batas kontrol.
   d. Menentukan fungsi Hamilton.
   e. Mencari nilai $u(t)$ (variabel kontrol) yang optimal dengan $\frac{\partial H}{\partial u}\Big|_{u=u^*} = 0$.
   f. Menyelesaikan persamaan *state* dengan $\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \gamma}$.
   g. Menyelesaikan persamaan *co-state* dengan $\dot{\gamma} = -\frac{\partial H}{\partial x}$.
6. Mensimulasikan secara numerik untuk menunjukkan pengaruh kontrol.
7. Membuat kesimpulan

1.7 Sistematika Penulisan

Agar penulisan penelitian ini lebih terarah dan mudah dipahami, maka digunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab. Masing-masing bab dibagi ke dalam beberapa subbab dengan rumusan sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Berisi tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Berisi tentang konsep-konsep (teori-teori) yang mendukung bagian pembahasan serta yang berhubungan dengan penelitian. Konsep-konsep tersebut antara lain berisi tentang dasar-dasar teori seperti sistem persamaan differensial, teori kontrol optimal, metode beda hingga, metode Runge Kutta orde 4, imunoterapi, sel tumor, sel T, sel NK, dan mengkaji ilmu dalam pandangan al-Quran.

Bab III Pembahasan

Bab ini berisi tentang model pertumbuhan tumor dengan kontrol beserta penyelesaiannya dan simulasi numeriknya beserta interpretasi grafik.

Bab IV Penutup

Bab ini berisi tentang kesimpulan dari analisis dan berisi saran-saran untuk pembaca dan peneliti selanjutnya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Differensial

Menurut Ault dan Ayres (1992), mengatakan bahwa persamaan differensial adalah persamaan yang di dalamnya terdapat turunan-turunan. Sedangkan persamaan differensial biasa (PDB) adalah sebuah persamaan yang memuat derivatif atau differensial dari satu atau lebih variabel terikat terhadap satu atau lebih variabel bebas, jika hanya memuat satu variabel bebas disebut persamaan differensial biasa (Kartono, 2012).

Persamaan yang terdiri lebih dari satu persamaan yang saling terkait disebut sistem persamaan differensial. Sistem persamaan differensial biasa berdimensi n adalah sistem yang terdiri dari n persamaan differensial biasa dengan n fungsi yang tidak diketahui di mana $n \geq 2, n \in \mathbb{Z}$. Bentuk umum sistem persamaan differensial biasa linier orde 1 berdimensi n adalah

$$\begin{aligned} x_1' &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \cdots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t) \\ x_2' &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \cdots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t) \\ &\vdots \\ x_n' &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \cdots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t) \end{aligned} \tag{2.1}$$

Bentuk persamaan (2.1) dapat ditulis secara singkat sebagai

$$x_i' = \sum_{j=1}^{n} a_{ij}(t)x_i + f_i(t), \qquad i = 1, 2, \ldots, n,$$

atau dalam bentuk matriks sebagai

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = A\vec{x} + \vec{f}(t),$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dengan $\vec{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}, A = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix}$, dan $\vec{f} = \begin{bmatrix} f_1 \\ \vdots \\ f_n \end{bmatrix}$

Sistem dari dua persamaan differensial tak linier dengan dua fungsi yang tidak diketahui berbentuk:

$$\dot{x} = ax + by + F(x, y)$$

$$\dot{y} = cx + dy + G(x, y)$$

dengan $ad - bc \neq 0$ (Finizio dan Ladas, 1988).

2.2 Teori Kontrol Optimal

Masalah kontrol optimal adalah pengaruh variabel kontrol $u(t)$ yang membawa sistem dari *state* awal $x(0)$ pada waktu x_0 ke *state* akhir $x(T)$ pada waktu akhir x_T, sedemikian sehingga memberikan nilai maksimum atau nilai minimum untuk suatu fungsi tujuan (Tu, 1983).

Neilen dan Lenhart (2010) menyatakan bahwa dasar-dasar pemecahan masalah kontrol optimal meliputi:

a. Pemodelan situasi sebagai sistem persamaan differensial biasa.
b. Penentuan batas kontrol
c. Perancangan fungsi tujuan yang tepat
d. Penentuan kondisi yang diperlukan agar diperoleh solusi yang optimal
e. Simulasi numerik untuk menunjukkan pengaruh kontrol

2.2.1 Persamaan *State* dan Variabel Kontrol

State sistem dinamik adalah $x(t) = (x_1(t), x_2(t), \ldots, x_n(t))$ yang apabila diberikan nilainya pada waktu $t = t_0$ maka nilainya dapat ditentukan pada

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$t > t_0$. *State* suatu sistem kontinu pada waktu t dinyatakan dalam bentuk sistem persamaan differensial yaitu $\dot{x} = g(t,\ x(t),\ u(t))$.

Variabel kontrol $u(t)$ yaitu variabel yang mempengaruhi suatu *state* yang dapat dikendalikan, dengan $u(t) \in U$ untuk setiap $t \in [0,\ T]$ dengan $U = \{u(t): 0 \leq u \leq 1\}$ (Tu, 1983).

2.2.2 Fungsi Tujuan (Indeks Performansi)

Dalam teori kontrol modern, masalah kontrol optimal adalah untuk menemukan kontrol yang menyebabkan sistem dinamik mencapai target dengan beberapa bentuk seperti di bawah ini.

1. Indeks performansi untuk sistem kontrol optimal waktu

   Di sini, akan ditransfer sistem dari *state* awal $x(t_0)$ ke *state* akhir $x(t_f)$ dalam waktu yang minimum. Indeks performansi yang sesuai adalah

$$J = \int_{t_0}^{t_f} dt = t_f - t_0 = t^*. \tag{2.2}$$

2. Indeks performansi untuk sistem kontrol optimal pembangkit

   Pandang pada masalah pesawat ruang angkasa. Diberikan $u(t)$ sebagai mesin daya dorong roket dan asumsikan bahwa besarnya $|u(t)|$ sebanding dengan tingkat penggunaan pembangkit. Untuk meminimalkan penggunaan pembangkit, dapat dirumuskan indeks performansinya

$$J = \int_{t_0}^{t_f} |u(t)|\, dt. \tag{2.3}$$

   Untuk beberapa kontrol, dapat dituliskan

$$J = \int_{t_0}^{t_f} \sum_{i=1}^{m} R_i\, |u_i(t)|\, dt \tag{2.4}$$

   dengan R merupakan faktor bobot.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3. Indeks performansi untuk sistem kontrol energi minimum

Pandang $u_i(t)$ sebagai arus dari sebuah jaringan listrik. Kemudian $\sum_{i=1}^{m} u_i^2(t) r_i$ (dengan r_i adalah daya dari arus listrik) adalah seluruh kekuatan atau total seluruh tingkat pengeluaran energi dari jaringan. Kemudian, untuk meminimalkan pengeluaran energi, dirumuskan seperti berikut

$$J = \int_{t_0}^{t_f} \sum_{i=1}^{m} u_i^2(t) r_i \; dt \tag{2.5}$$

atau dalam bentuk umum,

$$J = \int_{t_0}^{t_f} u'(t) \boldsymbol{R} u(t) \; dt \tag{2.6}$$

dengan, $\boldsymbol{R}$ adalah matriks definit positif dan tanda ($'$) di sini menunjukkan transpos. Demikian pula, dapat diminimalkan integral dari *error* sistem. Terdapat,

$$J = \int_{t_0}^{t_f} x'(t) \boldsymbol{Q} x(t) \; dt \tag{2.7}$$

dimana $x_d(t)$ adalah nilai yang diinginkan, $x_a(t)$ adalah nilai yang sebenarnya, dan $x(t) = x_a(t) - x_d(t)$ adalah *error*. Di sini, $\boldsymbol{Q}$ adalah matriks bobot, yang dapat semi-definit positif.

4. Indeks performansi untuk sistem kontrol batas akhir

Dalam masalah target terakhir, dalam meminimalkan *error* antara posisi target yang diinginkan $x_d(t_f)$ dan posisi target yang sebenarnya $x_a(t_f)$ di akhir waktu t_f. *Error* akhir adalah $x(t_f) = x_a(t_f) - x_d(t_f)$. Untuk menjaga nilai positif dan negatif dari *error* dan faktor bobot, disusun fungsi biaya seperti

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$J = x'(t_f)\boldsymbol{F}x(t_f) \tag{2.8}$$

yang disebut dengan fungsi biaya akhir. Di sini, $\boldsymbol{F}$ adalah matriks semi-definit positif.

5. Indeks performansi untuk sistem kontrol optimal secara umum

Menggabungkan formulasi di atas, terdapat indeks performansi dalam bentuk umum sebagai berikut

$$J = x'(t_f)\boldsymbol{F}x(t_f) + \int_{t_0}^{t_f} [x'(t)\boldsymbol{Q}x(t) + u'(t)\boldsymbol{R}u(t)]\, dt \tag{2.9}$$

atau

$$J = S(x(t_f), t_f) + \int_{t_0}^{t_f} V(x(t), u(t), t)\, dt \tag{2.10}$$

dengan $\boldsymbol{R}$ adalah matriks definit positif, $\boldsymbol{Q}$ dan $\boldsymbol{F}$ adalah matriks semi-definit positif. Catatan bahwa matriks $\boldsymbol{Q}$ dan $\boldsymbol{R}$ mungkin dengan waktu yang berbeda-beda. Rumus indeks performansi (2.9) disebut kuadratik (dalam hal *state* dan kontrol). Masalah yang timbul dalam kontrol optimal diklasifikasikan berdasarkan struktur indeks performansi. Jika indeks performansi (IP) mengandung fungsi biaya akhir $S(x(t_f), t_f)$ saja disebut masalah Mayer, jika IP hanya memiliki istilah biaya integral disebut masalah Lagrange, dan tipe masalah Bolza adalah jika IP mengandung antara keduanya, yaitu fungsi biaya akhir dan biaya integral seperti pada persamaan (2.10). Ada banyak bentuk lain fungsi biaya, tergantung pada spesifikasi performansi yang dimiliki. Namun, indeks performansi yang disebutkan di atas (dengan rumus kuadratik) menyebabkan hasil pada sistem kontrol optimal menjadi bagus (Naidu, 1940).

2.2.3 Formulasi Masalah Kontrol Optimal

Diberikan masalah kontrol optimal sebagai berikut.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Minimumkan/maksimumkan: $J(u) = \int_0^T f(x(t), u(t), t)\, dt$

Kendala $: \dot{x} = g\big(t, x(t), u(t)\big)$

$X(0) = x_0$ dan $x(T) = x_T,\ u(t) \in U = \{u(t): 0 \leq u \leq 1\}$ untuk setiap $t \in [0, T]$.

Variabel kontrol $u(t)$ mencapai optimal dilambangkan dengan $u^*(t)$. Selanjutnya $u^*(t)$ disubstitusikan ke dalam persamaan *state* kendala dan didapatkan *state* yang optimal $x^*(t)$ (Neilen dan Lenhart, 2010).

2.2.4 Fungsi Hamilton

Variabel *co-state* yang dilambangkan dengan $\gamma(t)$ dilibatkan dalam masalah kontrol optimal melalui suatu fungsi Hamilton yang didefinisikan sebagai

$$\begin{aligned} H &= f(x,t,u) + \sum_{k=1}^{n} \gamma_k(t) g_k(t,x,u) \\ &= f(x,t,u) + \big(\gamma_1(t) g_1(t,x,u) + \ldots + \gamma_n(t) g_n(t,x,u)) \big) \\ &= f(x,t,u) + \left(\begin{bmatrix} \gamma_1 & \gamma_2 & \cdots & \gamma_n \end{bmatrix} \begin{bmatrix} g_1(t,x,u) \\ g_2(t,x,u) \\ \vdots \\ g_n(t,x,u) \end{bmatrix} \right) \end{aligned} \tag{2.11}$$

Dengan H merupakan fungsi empat variabel yaitu t, x, u dan γ, sedangkan f adalah fungsi tujuan yang dioptimalkan dan g merupakan persamaan *state* (Chiang, 2005).

2.2.5 Prinsip Maksimum Pontryagin

Prinsip Maksimum Pontryagin merupakan prinsip penting dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal karena prinsip ini menyatakan kondisi yang diperlukan agar diperoleh solusi yang optimal dengan kontrol u yang dapat meminimumkan fungsi Hamilton (H) pada saat t.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Selain memuat variabel kontrol u, H juga memuat variabel *state* x dan variabel *co-state* γ, prinsip minimum menyatakan bahwa x dan γ akan berubah terhadap waktu, baik melalui persamaan *state* maupun *co-state*. Berdasarkan persamaan fungsi Hamilton, persamaan *state* dapat dinyatakan sebagai

$$\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \gamma} = g(t, x, u) \tag{2.12}$$

Sebaliknya variabel *co-state* γ tidak tampak dalam persamaan *state* tetapi variabel tersebut muncul sebagai bagian dari persamaan fungsi Hamilton yang hanya berfungsi sebagai suatu kondisi optimasi. Persamaan *co-state* dapat dinyatakan sebagai

$$\dot{\gamma} = \frac{d\gamma}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x} \tag{2.13}$$

Perhatikan bahwa dengan adanya dua turunan yaitu pada persamaan (2.12) dan (2.13) maka untuk menentukan solusi optimal diperlukan dua kondisi batas. Jika diberikan nilai awal $x(0)$ dan nilai akhir $x(T)$ maka dapat langsung ditentukan $x(t)$ dan $\gamma(t)$, tetapi jika tidak diberikan kondisi akhir maka suatu kondisi yang disebut sebagai kondisi transversal yaitu $\gamma(T) = 0$ harus digunakan sebagai pengganti kondisi akhir.

Dengan demikian dapat diperoleh beberapa komponen dalam Prinsip Maksimum Pontryagin yaitu

(i) $H(t, x, u^*, \gamma) \leq H(t, x, u, \gamma)$ untuk setiap $t \in [0, T]$

(ii) $\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \gamma}$ (persamaan *state*)

(iii) $\dot{\gamma} = -\frac{\partial H}{\partial x}$ (persamaan *co-state*)

(iv) $\gamma(T) = 0$ (kondisi transversal)

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Kondisi (i) menyatakan bahwa kontrol optimal dari $u^*(t)$ dalam setiap waktu t harus ditentukan agar dapat meminimumkan fungsi Hamilton untuk setiap nilai yang memenuhi $u^*(t)$. Pada kasus tertentu yaitu jika fungsi Hamilton dapat diturunkan terhadap u maka kondisi (i) dapat diganti oleh

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0. \tag{2.14}$$

Kondisi (ii) dan (iii) dalam Prinsip Maksimum Pontryagin merupakan sistem Hamilton. Kondisi (iv) adalah kondisi transversal yang sesuai untuk masalah kondisi akhir yang tidak diberikan (Chiang, 2005).

2.3 Metode Beda Hingga

Suatu teori sederhana mengenai hampiran numerik untuk dapat diperoleh melalui ekspansi deret Taylor dari $f(x+h)$ sekitar x:

$$f(x+h) = f(x) + hf'(x) + \frac{h^2}{2!}f''(x) + \frac{h^3}{3!}f'''(x) + \cdots$$

Pengurangan $f(x)$ dari kedua sisi dan membagi kedua sisi dengan ukuran langkah h menghasilkan

$$D_{f1}(x,h) = \frac{f(x+h)-f(x)}{h} = f'(x) + \frac{h}{2!}f''(x) + \frac{h^2}{3!}f'''(x) + \cdots$$
$$= f'(x) + O(h),$$

dengan $O(h)$ menyatakan suku galat pemotongan yang sebanding dengan h untuk $|h| < 1$. Dari sini didapat hampiran beda maju *(forward difference approximation)* untuk $f'(x)$

$$D_{f1}(x,h) = \frac{f(x+h)-f(x)}{h} \tag{2.15}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang memiliki galat sebanding dengan ukuran langkah h atau ekuivalen dengan orde dalam h.

Berikutnya, dengan mensubstitusikan $-h$ untuk h dalam persamaan di atas diperoleh hampiran beda mundur *(backward difference approximation)* untuk $f'(x)$

$$D_{g1}(x,h) = \frac{f(x) - f(x-h)}{h} \tag{2.16}$$

Untuk menurunkan rumus hampiran lain untuk turunan pertama, diambil deret Taylor dari $f(x+h)$ dan $f(x-h)$ sampai orde kelima:

$$f(x+h) = f(x) + hf'(x) + \frac{h^2}{2!}f''(x) + \frac{h^3}{3!}f'''(x) + \frac{h^4}{4!}f''''(x) + \frac{h^5}{5!}f'''''(x) + \cdots$$

$$f(x-h) = f(x) - hf'(x) + \frac{h^2}{2!}f''(x) - \frac{h^3}{3!}f'''(x) + \frac{h^4}{4!}f''''(x) - \frac{h^5}{5!}f'''''(x) + \cdots$$

dan membagi selisih antara kedua persamaan dengan $2h$ untuk mendapatkan hampiran beda pusat *(central difference approximation)* untuk $f'(x)$:

$$\begin{aligned} D_{f1}(x,h) &= \frac{f(x+h) - f(x-h)}{2h} \\ &= f'(x) + \frac{h^2}{3!}f''(x) + \frac{h^4}{5!}f'''(x) + \cdots \\ &= f'(x) + O(h^2) \end{aligned} \tag{2.17}$$

yang mempunyai galat sebanding dengan h^2, serupa dengan persamaan (2.15) (Chapra dan Canale, 1985).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

2.4 Metode Runge Kutta Orde 4

Metode Runge Kutta berusaha mencapai derajat ketelitian yang lebih tinggi, dengan cara mengevaluasi fungsi $f(x,y)$ pada titik terpilih pada setiap subselang. Untuk persamaan $y' = f(x,y), y(x_0) = y_0$, membentuk aproksimasi y_n terhadap $y(x_0 + nh)$ untuk h tetap dan untuk $n = 0, 1, 2, \dots, N$ dengan menggunakan rumus rekursi

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}(m_1 + 2m_2 + 2m_3 + m_4)$$

dimana

$m_1 = hf(x_n, y_n)$,

$m_2 = hf\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}m_1\right)$,

$m_3 = hf\left(x_n + \frac{h}{2}, y_n + \frac{1}{2}m_2\right)$,

$m_4 = hf(x_n + h, y_n + m_3)$ (Conte dan Boor, 1993).

Menurut Novitasari (2013), untuk penyelesaian sistem persamaan differensial menggunakan metode Runge Kutta orde 4 seperti berikut:

Misalnya diberikan sistem persamaan differensial

$$\frac{dS}{dt} = f(t,S,I,R,C) = \mu - \mu S - \beta SI + \gamma C$$

$$\frac{dI}{dt} = g(t,S,I,R,C) = \beta SI + \sigma\beta CI - (\mu + \alpha)I$$

$$\frac{dR}{dt} = i(t,S,I,R,C) = (1-\sigma)\beta CI + \alpha I - (\mu + \delta)R$$

$$\frac{dC}{dt} = j(t,S,I,R,C) = \delta R - \beta CI - (\mu + \gamma)C$$

Integrasi numerik dari persamaan dengan metode Runge Kutta orde 4 dinyatakan:

$$S_{n+1} = S_n + \frac{1}{6}(m_1 + 2\,m_2 + 2\,m_3 + m_4)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dengan: $m_{1,S} = hf(t_n, S_n)$

$$m_{2,S} = hf\left(t_n + \frac{h}{2}, S_n + \frac{1}{2}m_1\right)$$

$$m_{3,S} = hf\left(t_n + \frac{h}{2}, S_n + \frac{1}{2}m_2\right)$$

$$m_{4,S} = hf(t_n + h, S_n + m_3)$$

$$I_{n+1} = I_n + \frac{1}{6}(m_1 + 2\,m_2 + 2\,m_3 + m_4)$$

dengan: $m_{1,I} = hg(t_n,\ I_n)$

$$m_{2,I} = hg\left(t_n + \frac{h}{2},\ I_n + \frac{1}{2}m_1\right)$$

$$m_{3,I} = hg\left(t_n + \frac{h}{2},\ I_n + \frac{1}{2}m_2\right)$$

$$m_{4,I} = hg(t_n + h,\ I_n + m_3)$$

$$R_{n+1} = R_n + \frac{1}{6}(m_1 + 2\,m_2 + 2\,m_3 + m_4)$$

dengan: $m_{1,R} = hi(t_n,\ R_n)$

$$m_{2,R} = hi\left(t_n + \frac{h}{2},\ R_n + \frac{1}{2}m_1\right)$$

$$m_{3,S} = hi\left(t_n + \frac{h}{2},\ R_n + \frac{1}{2}m_2\right)$$

$$m_{4,S} = hi(t_n + h,\ R_n + m_3)$$

$$C_{n+1} = C_n + \frac{1}{6}(m_1 + 2\,m_2 + 2\,m_3 + m_4)$$

dengan: $m_{1,C} = hj(t_n,\ C_n)$

$$m_{2,C} = hj\left(t_n + \frac{h}{2},\ C_n + \frac{1}{2}m_1\right)$$

$$m_{3,C} = hj\left(t_n + \frac{h}{2},\ C_n + \frac{1}{2}m_2\right)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$m_{4,C} = hj\ (t_n + h,\ C_n + m_3)$$

dengan h adalah langkah waktu.

2.5 Tumor

Tumor dalam pengertian umum, adalah suatu jaringan sel liar berupa benjolan atau pembengkakan abnormal di bagian tubuh. Sedangkan dalam artian khusus, tumor adalah suatu benjolan yang disebabkan oleh neoplasma. Dari pengertian tumor tersebut, tumor dibagi mejadi 2 golongan besar yaitu tumor jinak (*benign*) dan tumor ganas (*malignant*) atau yang popular dengan sebutan kanker. Terdapat perbedaan sifat yang nyata diantara dua jenis tumor ini dan memang membedakannya merupakan tuntutan wajib bagi praktisi medis. Perbedaan utama di antara keduanya adalah bahwa tumor ganas lebih berbahaya dan fatal sesuai dengan kata 'ganas' itu sendiri.

Tumor jinak hanya dapat menimbulkan kematian secara langsung terkait dengan lokasi tumbuhnya yang membahayakan misalnya tumor di leher yang dapat menekan saluran napas. Terdapat beberapa sifat yang membedakan antara tumor jinak dan ganas. Tumor ganas (kanker) tumbuhnya relatif lebih cepat karena memang lebih aktif dan agresif, akibatnya jika di permukaan tubuh akan tampak tumor membesar dengan cepat dan seringkali di puncaknya disertai dengan luka atau pembusukan yang tidak kunjung sembuh. Luka menahun ini diakibatkan suplai nutrisi kepada sel-sel tumor tidak mampu mengimbangi lagi sel-sel tumor yang jumlahnya sangat cepat berlipat ganda, akibatnya sel-sel yang berada diujung tidak mendapat nutrisi dan mati. Jadi hati-hati jika memiliki luka

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang kotor dan tidak kunjung sembuh dengan pengobatan bahkan bertambah luas (Prameswari, 2011).

2.6 Sistem Imun

Sistem imun adalah sistem pertahanan manusia sebagai perlindungan terhadap infeksi dari makromolekul asing atau serangan organisme termasuk virus, bakteri, protozoa, dan parasit. Sistem kekebalan juga berperan dalam perlawanan terhadap protein tubuh dan molekul lain seperti yang terjadi pada autoimunitas dan melawan sel yang teraberasi menjadi tumor. Berdasarkan respon pada suatu jenis penyakit, sistem imun terbagi menjadi sistem non-spesifik dan sistem imun spesifik. Sistem imun non-spesifik adalah sistem imun yang bertugas melawan penyakit dengan cara yang sama pada semua jenis penyakit. Karakter sistem imun ini tidak membeda-bedakan responnya kepada setiap jenis penyakit. Oleh sebab itu, disebut non-spesifik. Sistem imun ini bekerja dengan cepat dan selalu siap apabila tubuh didatangi suatu penyakit.

Sistem imun non-spesifik memiliki 4 jenis pertahanan, yaitu pertahanan fisik/mekanik, pertahanan biokimia, pertahanan humoral, pertahanan seluler. Yang termasuk sistem imun ini adalah kulit dan membran mukosa, raksi inflamasi/peradangan, fagosit, sel *natural killer* (NK), sistem komplemen, dan protein antivirus (interferon). Sistem imun spesifik atau adaptif adalah sebuah sistem imun yang harus mengenal dahulu jenis mikroba yang akan ditangani. Model sistem imun ini bekerja secara spesifik karena respon terhadap jenis mikroba berbeda-beda. Karena membutuhkan perkenalan lebih dahulu, maka sistem imun ini membutuhkan waktu yang cukup lama untuk memunculkan

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

respon. Akan tetapi jika sistem imun ini sudah mengenal suatu mikroba atau penyakit maka perlindungan yang diberikan dapat bertahan lama karena sistem imun ini mempunyai memori terhadap pengenalan mikroba yang sudah didapatkan. Sistem imun ini terbagi menjadi 2 yaitu humoral dan seluler (Kidungkawan, 2013).

Pada imunitas humoral, sel B melepas antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraseluler. Pada imunitas seluler, sel T mengaktifkan makrofag sebagai efektor untuk menghancurkan mikroba atau mengaktifkan sel CTC/Tc sebagai efektor yang menghancurkan sel terinfeksi (Baratawidjaja dan Rengganis, 2013).

Sasaran utama dari sistem imun adalah bakteri patogen dan virus. Leukosit merupakan sel imun utama (di samping sel plasma, makrofag, dan sel mastosit). Adapun struktur sistem imun adalah:

1. Organ sistem imun yang berada di seluruh bagian tubuh disebut organ limfoid.
2. Organ limfoid: merupakan “rumah” bagi limfosit.
3. Jaringan limfoid primer: terdiri dari kelenjar timus dan sumsung tulang
4. Jaringan limfoid sekunder: yang dapat dibagi menjadi berkapsul (limpa dan kelenjar limfa) dan tidak berkapsul (tonsil), GALT (*gut-associated lymphoid tissue*), jaringan limfoid ini tidak terdapat di kulit, saluran pernapasan, kemih, dan reproduksi.

Respon imun ditangani oleh berbagai sel dan molekul larut yang disekresi oleh sel-sel tersebut. Sel utama yang terlibat dalam reaksi imun adalah limfosit (sel B, sel T, dan sel NK), fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit, dan makrofag),

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

sel asesori (basofil, sel mastosit, dan trombosit), dan sel jaringan (Wahab dan Julia, 2002).

Berbagai sel baik dari sistem imun non-spesifik atau spesifik memproduksi sitokin. Sitokin bereaksi dengan reseptornya pada berbagai jenis sel dan memberikan sinyal ke sel untuk menjalankan fungsinya seperti sintesis faktor baru atau untuk differensiasi menjadi sel baru. Jenis komunikasi intraseluler yang diperankan sitokin disebut pemberian sinyal (Baratawidjaja dan Rengganis, 2013).

2.7 Sel T (Limfosit T)

Limfosit T atau sel T berperan pada sistem imun spesifik seluler. Sel tersebut berasal dari sel asal multipoten di sumsum tulang. Pada orang dewasa, sel T dibentuk di dalam sumsum tulang, tetapi proliferasi dan differensiasinya terjadi di dalam kelenjar timus atas pengaruh berbagai faktor asal timus. 90% sampai 95% dari semua sel T dalam timus tersebut mati dan hanya 5% sampai 10% menjadi matang dan selanjutnya meninggalkan timus untuk masuk ke dalam sirkulasi. Sel T terdiri dari beberapa subset sel dengan fungsi yang berlainan yaitu sel $CD4^+$, $CD8^+$ atau CTL atau Tc dan Ts atau sel Tr atau Th3. Sel $CD8^+$ memusnahkan sel terinfeksi. Fungsi utama sistem imun spesifik seluler ialah pertahanan terhadap bakteri yang hidup intraseluler, virus, jamur, parasit, dan keganasan (Baratawidjaja dan Rengganis, 2013).

2.8 Sel NK

Istilah NK berasal dari kemampuannya yang dapat membunuh berbagai sel tanpa bantuan tambahan untuk aktivasinya. Sel NK merupakan sumber INF-γ

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang mengaktifkan makrofag dan berfungsi dalam imunitas non-spesifik terhadap virus dan sel tumor. Sel NK mengenal dan membunuh sel terinfeksi atau sel yang menunjukkan transformasi ganas, tetapi tidak membunuh sel sendiri yang normal oleh karena dapat membedakan sel sendiri dari sel yang potensial berbahaya. Reseptor aktivasi berperan dalam kemampuan sel NK untuk membunuh berbagai sasaran seperti sel tumor. Ikatan ligan dengan reseptor tersebut memacu produksi sitokin yang meningkatkan migrasinya ke tempat infeksi dan membunuh sel sasaran yang mengekspresikan ligannya. Sel NK yang memiliki reseptor aktivasi merupakan pembunuh poten sel terinfeksi virus, jamur dan tumor dengan direk, tanpa bantuan komplemen. Sel NK yang diaktifkan merupakan sumber sitokin yang mengatur sel sistem imun lainnya. Sel NK dapat memproduksi IFN-γ dan TNF- α yang merupakan sitokin imunoregulator poten (Baratawidjaja dan Rengganis, 2013).

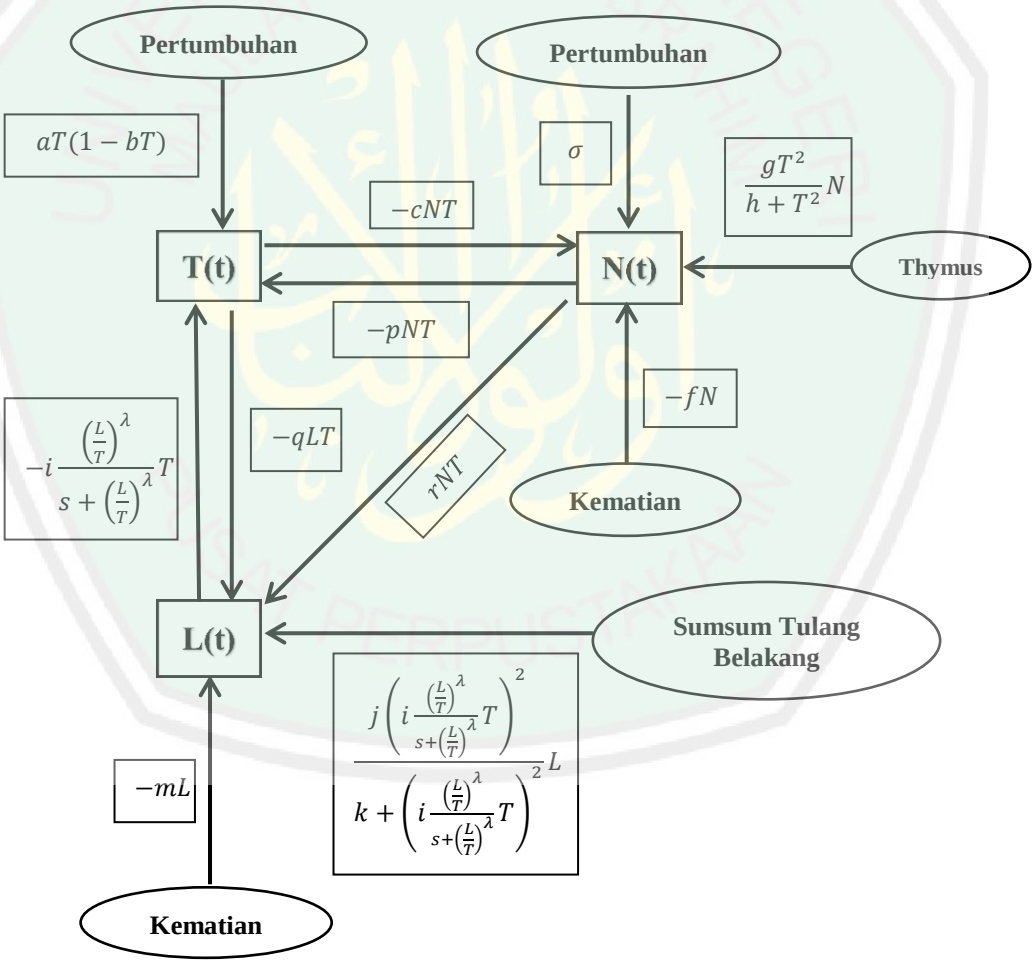
2.9 Imunoterapi

Imunoterapi adalah kemampuan alami tubuh untuk melawan kanker dengan meningkatkan efektifitas sistem kekebalan tubuh. Pentingnya sistem kekebalan tubuh dalam melawan kanker telah diverifikasi di laboratorium serta dengan percobaan klinis. Imunoterapi terbagi menjadi 3 kategori yaitu pengubah respon imun, antibody monoklonal, dan vaksin. Kategori pertama mengandung zat yang mempengaruhi respon imun, seperti interleukin (IL-2), interveron, faktor nekrosis kanker (TNF), faktor kolonistimulating (CSF), dan faktor pertumbuhan sel-B. Dalam kategori berikutnya berikutnya, antibody monoklonal sedang dikembangkan untuk target antigen kanker tertentu. Monoklonal ini dapat

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

membedakan antara sel normal dan sel kanker, dan kemudian dapat digunakan untuk mendiagnosa kanker, serta untuk mengobati kanker, dengan memanfaatkan obat anti kanker terhadap sel-sel ganas. Dalam kategori ketiga adalah vaksin, yang umumnya digunakan untuk terapi, dan dibuat dari sel-sel kanker. Vaksin ini bekerja dengan membantu sistem kekebalan tubuh untuk mengenali dan menyerang sel-sel kanker tertentu (Zouhri dkk, 2013).

2.10 Model Pertumbuhan Tumor



Gambar 2.1 Diagram Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor

Gambar 2.1 menjelaskan interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor. Parameter $T(t)$ merupakan jumlah populasi sel tumor pada waktu (t).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Pertumbuhan populasi sel tumor diasumsikan tumbuh secara logistik dengan laju pertumbuhan sebesar a dan dengan daya tampung sel tumor sebesar $\frac{1}{b}$. Pembunuhan pecahan sel karena sel NK$\big(N(t)\big)$ menunjukkan interaksi negatif antara populasi sel tumor dan sel NK sebesar c. Setelah keberadaan sel tumor dikenali oleh sel NK maka sel NK merangsang pertumbuhan sel TCD8$^+\big(L(t)\big)$, sel ini berfungsi sama dengan sel NK yaitu dapat membunuh sel tumor. Sehingga sel TCD8$^+$ dapat membunuh sel tumor sebesar D, dan D adalah fungsi pembunuh pecahan sel tumor oleh sel TCD8$^+$ yang berinteraksi dengan sel tumor dengan kondisi jenuh pembunuh pecahan sel tumor oleh TCD8$^+$ sebesar δ, adanya kondisi jenuh pada sel tumor akibat sel TCD8$^+$ mengindikasikan bahwa kondisi jenuh sel tumor bergantung pada konsentrasi sel TCD8$^+$. Laju eksponen pembunuh pecahan sel tumor oleh sel TCD8$^+$ sebesar λ, dan kompetisi antara sel tumor dan sel TCD8$^+$ sebesar s. Mengikuti model *Michaelis-Menten* sehingga $D = \delta \frac{\left(\frac{L}{T}\right)^{\lambda}}{s+\left(\frac{L}{T}\right)^{\lambda}} T$. Sehingga model laju perubahan sel tumor terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - D$$

Laju perubahan sel pembunuh alami atau sel NK terhadap waktu akan tumbuh secara konstan sebesar σ dan laju kematian sel NK sebesar f. Selanjutnya sel NK mengenali keberadaan sel tumor dan berinteraksi dengan sel tumor. Sel NK berusaha menghambat pertumbuhan sel tumor, akan tetapi jika jumlah sel tumor cukup melimpah maka sel NK akan memperbanyak diri (laju *recruitment*) dari timus yang dinyatakan sebagai berikut:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + gN$$

Oleh karena laju *recruitment* sel NK bergantung pada jumlah populasi sel tumor maka berdasarkan model *Michaelis-Menten* maka dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N$$

dengan h merupakan koefisien yang menyatakan bahwa sel NK memperbanyak diri akibat dari melimpahnya jumlah populasi sel tumor yang dinyatakan dengan T^2. Selanjutnya sel NK mengalami laju inaktivasi karena adanya interaksi dengan sel tumor yang cukup melimpah sebesar p. Sehingga model laju perubahan sel NK terhadap waktu dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N - pNT$$

Laju perubahan sel $TCD8^+$ terhadap waktu akan mati dengan laju kematian sebesar m karena sel $TCD8^+$ akan aktif karena ada rangsangan dari sel NK. Kemudian, karena jumlah populasi sel tumor melimpah maka sel $TCD8^+$ memperbanyak diri dari sumsum tulang belakang yang dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = -mL + jL$$

dengan j merupakan laju *recruitment* maksimum sel $TCD8^+$.

Laju keefektivan sel $TCD8^+$ bergantung pada kondisi jenuh sel tumor yang diakibatkan oleh sel $TCD8^+$ sehingga berdasarkan model *Michaelis-Menten* dapat dinyatakan sebagai berikut:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\frac{dL}{dt} = \frac{jD^2}{k + D^2} L$$

dengan k adalah koefisien yang menyatakan laju *recruitment* sel TCD8$^+$ sedangkan D^2 menyatakan bahwa kondisi jenuh sel tumor semakin meningkat atau populasi sel tumor makin menurun sehingga keefektivan sel TCD8$^+$ dalam merusak sel tumor semakin meningkat.

Setelah jumlah sel tumor mulai menurun, sel TCD8$^+$ mengalami laju inaktivasi sebesar q dan dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = -qLT$$

Sel TCD8$^+$ teraktivasi dari sel NK yang diakibatkan oleh interaksi sel NK dengan sel tumor. Secara matematis dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = rNT$$

dengan r menyatakan laju interaksi sel TCD8$^+$ dengan sel tumor yang dirangsang oleh sel NK untuk membunuh sel tumor. Jadi aktivasi sel TCD8$^+$ terjadi hanya setelah aktivasi sel NK. Jadi, laju perubahan sel TCD8$^+$ terhadap waktu dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dl}{dt} = -mL + \frac{jD^2}{k + D^2} L - qLT + rNT$$

Jadi, model pertumbuhan tumor adalah sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - D \tag{2.18}$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2} N - pNT \tag{2.19}$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + \frac{jD^2}{k + D^2} L - qLT + rNT \tag{2.20}$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dengan $D = \delta \frac{\left(\frac{L}{T}\right)^{\lambda}}{s+\left(\frac{L}{T}\right)^{\lambda}} T$ (Lestari, 2011).

Tabel 2.1 Nilai Parameter (Naveja, 2014)

Parameter	Deskripsi	Nilai	Satuan
a	Laju pertumbuhan sel tumor	$5{,}14 \times 10^{-1}$	Sel/hari
b	$\frac{1}{b}$ adalah daya tampung tumor	$1{,}02 \times 10^{-9}$	Sel
c	Pembunuh pecahan sel tumor oleh sel NK	$3{,}23 \times 10^{-7}$	Sel/hari
δ	Kondisi jenuh pembunuh pecahan sel tumor oleh sel $TCD8^{+}$	5,8	Hari
λ	Laju eksponen pembunuh pecahan sel tumor oleh sel $TCD8^{+}$	1,36	Sel/hari
s	Kompetisi antara sel tumor dan sel $TCD8^{+}$	2,5	Sel/hari
σ	Konstanta asal sel NK	$1{,}3 \times 10^{4}$	Sel/hari
f	Laju kematian sel NK	$4{,}12 \times 10^{-2}$	Sel/hari
g	Laju *recruitment* sel NK	$2{,}5 \times 10^{-2}$	Sel/hari
h	Koefisien pada *recruitment* sel NK	$2{,}02 \times 10^{7}$	Sel^{2}
p	Laju inaktivasi sel NK karena sel tumor	$1{,}0 \times 10^{-7}$	Sel/hari
m	Laju kematian sel $TCD8^{+}$	$2{,}0 \times 10^{-2}$	Hari
j	Laju *recruitment* sel $TCD8^{+}$	$3{,}75 \times 10^{-2}$	Hari
k	Koefisien pada *recruitment* sel $TCD8^{+}$	$2{,}0 \times 10^{7}$	Sel^{2}
q	Laju inaktivasi sel $TCD8^{+}$ karena sel tumor	$3{,}42 \times 10^{-10}$	Sel/hari
r	Laju interaksi sel $TCD8^{+}$ dengan sel tumor yang dirangsang oleh sel NK untuk membunuh sel tumor	$1{,}1 \times 10^{-7}$	Sel/hari

2.11 Pengobatan dalam Islam

Pada dasarnya al-Quran yang merupakan sumber segala hukum dan pengetahuan dalam Islam, sebenarnya adalah obat segala macam penyakit. Islam telah menetapkan etika dalam dunia kedokteran. Di antaranya: dokter harus menguasai penyebab penyakit dan jenis-jenisnya, memperhatikan kondisi pasien, tidak hanya menghilangkan penyakit si pasien, mencegah penyakit si pasien, juga

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

mencegah penyakit lain yang muncul karena pengobatan, mengobati dengan cara yang lebih ringan terlebih dahulu, memperhatikan tingkat kekuatan obat dan sebagainya (Sanusi, 2012).

Menurut pandangan syariat Islam, seorang dokter harus memiliki sifat-sifat tertentu agar dapat benar-benar layak untuk menunaikan tugas medisnya secara maksimal. Meskipun misi tugas medis *fardhu kifayah*, para ulama memasukkannya ke dalam kategori profesi yang sangat mulia karena berkaitan erat dengan melindungi jiwa (nyawa) dan peran manusia dalam menjalankan misi khilafah di muka bumi ini, karena jika orang sakit, ia tidak dapat menjalankan perannya dalam kehidupan di muka bumi. Dalam hal ini, para ulama memberikan dua syarat yang benar-benar harus diperhatikan. Profesi ini harus dilakukan dengan penuh kesungguhan dan keikhlasan. Menjaga akhlak Islam dalam semua tindakan dan perbuatan yang dilakukan (Ahmad, 2009).

Rasulullah Saw. adalah orang pertama dalam sejarah yang menyeru melakukan penelitian ilmiah. Ini dapat dilihat dari banyaknya hadits Rasulullah yang meletakkan dasar-dasar penting bagi ilmu kedokteran modern. Rasulullah Saw. bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

"Tidaklah Allah menurunkan penyakit, melainkan Dia pula yang menurunkan obatnya"(HR. Imam Bukhori).

Hadits ini menegaskan adanya obat bagi setiap macam penyakit. Ini berarti bahwa manusia apabila ingin mencari pengobatan, pasti akan menemukan. Dalam hadits lain, Rasulullah menegaskan perlunya ilmu kedokteran, mempelajari serta mencari obat.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Hadits ini mengajak untuk melakukan penelitian medis, sebagaimana yang terdapat dalam sabdanya. Selain itu, Rasulullah Saw. menegaskan bahwa obat tersebut ada, namun dibutuhkan orang yang mencarinya dan bersungguh-sungguh dalam melakukan penelitian serta menemukannya (Al-Kaheel, 2012).

Penyakit dan seluruh hal-hal yang tidak diinginkan, bahkan sesuatu yang disenangi pun merupakan suatu *sunnatullah* yang menyimpan hikmah di belakangnya. Bagi seorang mukmin, semuanya itu adalah ujian. Salah satu bentuk cobaan itu adalah penyakit. Secara garis besar penyakit terbagi penyakit jasmani, penyakit jiwa, dan penyakit rohani. Semua bentuk penyakit tersebut menghendaki adanya kesabaran, harapan, dan sandaran kepada Allah melalui doa dan dzikir untuk menghilangkannya. Islam telah memberikan berbagai dorongan dan cara untuk menyembuhkan penyakit tersebut. Untuk penyakit jasmani, dapat diobati dengan menggunakan ilmu pengobatan dan kedokteran yang sesuai dengan diagnosa penyakitnya.

Di samping itu, Islam juga membebankan perhatian cukup besar terhadap penyembuhan penyakit kejiwaan. Untuk itu, Islam mengajarkan bagaimana umatnya hidup secara baik, bekerjasama agar antar sesama dengan baik, serta hubungan individu dengan anggota keluarga baik, serta hubungan dengan masyarakat sekitarnya. Demikianlah Islam mengatur kehidupan manusia dalam segala aspeknya, baik secara sosial, ekonomi, dan politik dalam suatu bingkai ketentraman, damai, dan sejahtera. Dengan suasana demikian tekanan jiwa yang dapat mengakibatkan stres dan shok dapat diminimaliskan. Namun untuk penyakit-penyakit rohani seperti kesurupan, terkena sihir, dan korban kebencian orang dengki tidak mungkin dapat diobati dengan pendekatan medis atau psikis.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Karena termasuk wilayah alam ghaib. Untuk itu Islam sebagai agama sempurna memberikan sejumlah petunjuk bagaimana mengobati penyakit semacam itu. Dalam tradisi Islam, pengobatan semacam ini sering diistilahkan dengan rukyah yang selanjutnya akan diuraikan secara lebih rinci (Masyah, 2013).

2.11.1 Karakteristik Pengobatan dalam Islam

Sesuai dengan spirit ajaran Islam yang tertuang dalam al-Quran dan sunnah, karakteristik pengobatan dalam Islam dapat diuraikan sebagai berikut:

a. Ketundukan terhadap ajaran dan moralitas Islam.
b. Keharusan bersikap logis dan rasional dalam menjalaninya.
c. Keharusan memahami secara komprehensif dengan memberikan perhatian yang seimbang terhadap fisik, akal, dan jiwa.
d. Keharusan bersifat global (mendunia) dalam praktik penanganannya dengan mempertimbangkan berbagai sumber dan mengorientasikan pula kemanfaatanya untuk lapisan masyarakat.
e. Keharusan bersifat ilmiah dalam metodologinya dengan mendasarkan konklusi-konklusi logisnya pada hasil-hasil observasi yang valid, statistika yang akurat, dan eksperimen yang objektif (dapat dipertanggung jawabkan).
f. Keharusan bersifat unik dan istimewa, dengan memberikan solusi terhadap masalah yang tidak dapat diselesaikan oleh pengobatan yang lain (Al-Hafidz, 2007).

Ditegaskan lagi bahwasanya dalam pembahasan etika dokter, hendaknya bertawakkal kepada Allah Swt. dan berharap kesembuhan dariNya, yang tidak serta merta mengandalkan kekuatan dan kemampuannya, dan harus sepenuhnya bersandar kepada Allah Swt. dalam semua urusannya. Jika melakukan semua ini

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

tidak sesuai dengan semua itu dan hanya mengandalkan dirinya serta kekuatannya dalam mengobati, Allah Swt. tidak akan memberikan kesembuhan (Ahmad, 2009). Allah berfirman dalam QS. al-An'am/06:17, yaitu:

وَإِن يَمْسَسْكَ ٱللَّهُ بِضُرٍّ فَلَا كَاشِفَ لَهُۥٓ إِلَّا هُوَ ۖ وَإِن يَمْسَسْكَ بِخَيْرٍ فَهُوَ عَلَىٰ كُلِّ شَىْءٍ قَدِيرٌ ﴿١٧﴾

"*Dan jika Allah menimpakan sesuatu kemudharatan kepadamu, maka tidak ada yang menghilangkannya melainkan Dia sendiri. Dan jika Dia mendatangkan kebaikan kepadamu, maka Dia Maha Kuasa atas tiap-tiap sesuatu*" *(QS. al-An'am/06:17)*

Rasulullah Saw. juga menyebutkan bahwa Allah Swt. adalah *dzat* yang menurunkan penyakit sekaligus menurunkan obatnya. Dengan kata lain, dalam Islam penyakit dimaknai sebagai sebuah "pemberian". Penyakit dapat diartikan seperti sebuah masalah, tidak ada masalah yang tidak dapat diselesaikan, asalkan prosedur dan aturan yang benar. Begitupun dengan penyakit, tidak ada penyakit yang tidak memiliki obat. Allah Swt. menurunkan keduanya secara bersamaan.

Prinsip pertama: dalam Islam yang seharusnya dimengerti dan dipahami oleh umat Islam adalah bahwa setiap penyakit memiliki obat. Prinsip ini juga sesuai dengan alam semesta, yakni prinsip "pasangan" jika ada siang maka ada malam, jika ada penyakit pasti juga ada obatnya. Hal ini sudah menjadi *sunnatullah*. Prinsip kedua: dalam Islam yaitu al-Quran selain sebagai petunjuk, al-Quran juga dapat sebagai obat penyembuh bagi rohani dan jasmani. *"Dan Kami turunkan dari al-Quran (sesuatu) yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang beriman." (QS. Al Isra'/17:82).* Islam memang selalu komprehensif terhadap setiap fenomena yang ada, termasuk dua unsur dikotomis dalam diri manusia, jasmani, dan rohani. Prinsip ketiga: dalam Islam yaitu pengobatan Islam

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

yang tidak mungkin menggunakan obat-obatan dari benda-benda yang dilarang konsumsi, seperti darah, bangkai, dan sejenisnya, atau menggunakan obat-obatan yang dengan cara yang dilarang, seperti menggunakan obat dari bahan curian dan lain sebagainya yang akan mengakibatkan tambah parah penyakit. Hal ini di pertegas oleh hadits yang diriwayatkan oleh Abu Dawud

إِنَّ اللَّهَ أَنْزَلَ الدَّاءَ وَالدَّوَاءَ، وَجَعَلَ لِكُلِّ دَاءٍ دَوَاءً فَتَدَاوَوْا وَلَا تَدَاوَوْا بِحَرَامٍ

"Sesungguhnya Allah menurunkan penyakit dan menurunkan obat dan menciptakan obat untuk setiap penyakit. Maka berobatlah dan jangan berobat dengan barang haram!"(HR Abu Dawud)

Itulah beberapa prinsip pengobatan dalam Islam yang mesti diperhatikan ketika seseorang hendak menyembuhkan suatu penyakit. Para dokter muslim terdahulu sudah mengerti prinsip-prinsip tersebut, sehingga obat-obat atau terapi kesehatan yang diwariskannya sudah terjamin kehalalannya (Sanusi, 2012).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB III

PEMBAHASAN

Pada bab ini akan dibahas penyelesaian kontrol optimal model pertumbuhan tumor dengan imunoterapi. Pada penyelesaian kontrol optimal di sini, akan digunakan Prinsip Maksimum Pontryagin. Selanjutnya, model disimulasikan menggunakan metode numerik.

3.1 Langkah-langkah dalam Menyelesaikan Kontrol Optimal

Dalam menyelesaikan masalah kontrol optimal, perlu mengikuti langkah-langkah berikut untuk mempermudah penyelesaian masalah kontrol optimal. Langkah-langkahnya adalah sebagai berikut:

1. Menentukan model dengan kontrol
2. Menentukan fungsi tujuan
3. Menentukan fungsi Hamilton
4. Mencari nilai $u(t)$ yang optimal dengan $\frac{\partial H}{\partial u}\Big|_{u=u^*} = 0$.
5. Menyelesaikan persamaan *state* dengan $\dot{x} = \frac{\partial H}{\partial \gamma}$.
6. Menyelesaikan persamaan *co-state* dengan $\dot{\gamma} = -\frac{\partial H}{\partial x}$.
7. Mensimulasikan secara numerik untuk mengetahui pengaruh kontrol.

3.2 Model Pertumbuhan Tumor dengan Kontrol

Tujuan kontrol optimal pada model pertumbuhan tumor yaitu untuk meminimalkan sel tumor dengan imunoterapi sekaligus meminimalkan biaya

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

pengobatan imunoterapi. Untuk menyelesaikan kontrol optimal dari model tersebut akan digunakan Prinsip Maksimum Pontryagin. Dalam model pertumbuhan tumor akan disubstitusikan variabel kontrol $(u(t))$ berupa imunoterapi. Variabel kontrol $(u(t))$ akan meminimalkan jumlah populasi sel tumor sehingga sel tumor tidak dapat tumbuh kembali. Berdasarkan hal tersebut, maka model pertumbuhan sel tumor dengan variabel kontrol sebagai berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = a\,u(t)\,T(t)\big(1 - bT(t)\big) - cN(t)T(t) - D \tag{3.1}$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \sigma - fN(t) + \frac{gT(t)^2}{h + T(t)^2}N(t) - pN(t)T(t) \tag{3.2}$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = -mL(t) + \frac{jD^2}{k + D^2}L(t) - qL(t)T(t) + rN(t)T(t) \tag{3.3}$$

dengan $D = \delta \dfrac{\left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^{\lambda}} T(t)$. Sistem persamaan tersebut disebut persamaan keadaan (*state equation*). Koefisien $u(t)$ merupakan koefisien untuk mencegah meningkatnya sel tumor.

Selanjutnya, akan dimodelkan suatu fungsi tujuan (*performance index*) yang menyatakan banyaknya sel tumor $T(t)$ dan biaya dari usaha medis serta non-medis yang dilakukan. Tujuan dari usaha medis maupun non-medis adalah untuk meminimalkan sel tumor dan biaya pengobatan. Tujuan tersebut dapat diperoleh dengan meningkatkan sistem imun yang meliputi sel NK dan sel $TCD8^{+}$ dengan mengefektifkan pengobatan imunoterapi.

Berdasarkan fakta bahwa hubungan antara biaya yang dikeluarkan untuk usaha medis dan non-medis $(u(t))$ dengan banyaknya sel tumor memiliki

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

hubungan tidak linier sehingga fungsi biaya dimodelkan nonlinier dan dipilih fungsi kuadratik $\left(u(t)\right)^2$.

Berdasarkan uraian di atas dapat dirumuskan fungsi biaya adalah $\beta\left(u(t)\right)^2$ dengan β merupakan variabel bobot dan penyeimbang dari keuntungan biaya. Dari pembahasan di atas diperoleh fungsi tujuannya sebagai berikut:

$$J = \int_{t_0}^{T} \left(T(t) + \beta\left(u(t)\right)^2\right) dt \tag{3.4}$$

dengan β adalah variabel bobot berupa biaya pengobatan, $u(t)$ adalah variabel kontrol dan variabel keadaannya adalah $x = \begin{bmatrix} T \\ N \\ L \end{bmatrix}$.

Diasumsikan nilai awal seluruh populasi bernilai positif $T(t_0), N(t_0), L(t_0) \geq 0$ dan kondisi batas model pertumbuhan tumor dengan kontrol yaitu $t_0 < t < t_f$ dan $0 \leq u(t) \leq 1$. Batas tersebut menandakan bahwa waktu awal dari diberi pengontrol (t_0) sampai waktu akhir setelah diberi pengontrol (t_f).

3.3 Penyelesaian Kontrol Optimal pada Model Pertumbuhan Tumor

Pada subbab sebelumnya telah didapatkan model dengan kontrol beserta fungsi tujuannya. Selanjutnya akan diselesaikan masalah kontrol optimal model pertumbuhan tumor dengan Prinsip Maksimum Pontryagin, akan dibentuk fungsi Hamilton dengan mengikuti definisi (2.11) sebagai berikut dengan variabel *co-state*nya $\gamma = \begin{bmatrix} \gamma_1 \\ \gamma_2 \\ \gamma_3 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \gamma_T \\ \gamma_N \\ \gamma_L \end{bmatrix}$ dan variabel *state*nya adalah $x = \begin{bmatrix} T \\ N \\ L \end{bmatrix}$ maka

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$H(x,u,t,\gamma) = f(x,t,u) + \sum_{k=1}^{n} \gamma_k(t) g_k(x,t,u), \qquad n = 3$$

$$= f(x,t,u) + \gamma_T(t) g_1(x,t,u) + \gamma_N(t) g_2(x,t,u) + \gamma_L(t) g_3(x,t,u)$$

dengan

$$f(x,t,u) = T(t) + \beta\big(u(t)\big)^2$$

$$g_1(x,t,u) = au(t)T(t)\big(1 - bT(t)\big) - cN(t)T(t) - D$$

$$g_2(x,t,u) = \sigma - fN(t) + \frac{gT(t)^2}{h + T(t)^2} N(t) - pN(t)T(t)$$

$$g_3(x,t,u) = -mL(t) + \frac{jD^2}{k + D^2} L(t) - qL(t)T(t) + rN(t)T(t)$$

Sehingga diperoleh

$$H(x,u,t,\gamma) = T(t) + \beta\big(u(t)\big)^2 + \gamma_T\big(au(t)T(t)\big(1 - bT(t)\big) - cN(t)T(t) - D\big)$$
$$+ \gamma_N\left(\sigma - fN(t) + \frac{gT(t)^2}{h + T(t)^2} N(t) - pN(t)T(t)\right)$$
$$+ \gamma_L\left(-mL(t) + \frac{jD^2}{k + D^2} L(t) - qL(t)T(t) + rN(t)T(t)\right) \qquad (3.5)$$

Selanjutnya untuk mendapatkan kondisi yang optimal dari $H(x,u,t,\gamma)$, maka harus memenuhi kondisi stasionernya yaitu dengan menyelesaikan persamaan *state* dan *co-state*. Berikut kondisi stasioner yang harus dipenuhi:

$$\frac{\partial H}{\partial u}\Big|_{u=u^*} = 0 \Leftrightarrow 2\beta u^* + \gamma_T a\, T(t)\big(1 - bT(t)\big) = 0$$

$$u^* = -\frac{\gamma_T a\, T(t)\big(1 - bT(t)\big)}{2\beta} \qquad (3.6)$$

Karena telah diketahui bahwa batas nilai u adalah $0 \le u \le 1$, sehingga terdapat beberapa kemungkinan yaitu:

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$u = \begin{cases} -\dfrac{\gamma_T a\, T(t)\left(1-bT(t)\right)}{2\beta}, & jika\ 0 < -\dfrac{\gamma_T a\, T(t)\left(1-bT(t)\right)}{2\beta} < 1, \\ 0 & jika\ -\dfrac{\gamma_T a\, T(t)\left(1-bT(t)\right)}{2\beta} \leq 0, \\ 1 & jika\ -\dfrac{\gamma_T a\, T(t)\left(1-bT(t)\right)}{2\beta} \geq 1. \end{cases} \quad (3.7)$$

Nilai kontrol yang optimal di atas dapat dituliskan dalam bentuk

$$u(t) = \min\left(\max\left(0, -\frac{\gamma_T a\, T(t)\left(1-bT(t)\right)}{2\beta}\right), 1\right) \quad (3.8)$$

Kemudian persamaan (3.8) disubstitusikan ke dalam persamaan (3.1), sehingga diperoleh solusi optimal sebagai berikut:

$$\dot{T} = a\left(\min\left(\max\left(0, -\frac{\gamma_T a\, T(t)\left(1-bT(t)\right)}{2\beta}\right), 1\right)\right) T(1-bT) - cNT - D$$

$$\dot{N} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h+T^2}N - pNT$$

$$\dot{L} = -mL + \frac{jD^2}{k+D^2}L - qLT + rNT$$

dengan diberikan $D = \left(\delta \dfrac{\left(\frac{L}{T}\right)^{\lambda}}{s+\left(\frac{L}{T}\right)^{\lambda}} T\right)$ dan $T(t_0), N(t_0), L(t_0)$.

Kemudian syarat perlu untuk mencapai nilai optimal adalah $\frac{\partial H}{\partial \gamma} = \dot{x}$ dan $\frac{\partial H}{\partial x} = -\dot{\gamma}$ dengan $x = \begin{bmatrix} T \\ N \\ L \end{bmatrix}$ dan $\gamma = \begin{bmatrix} \gamma_T \\ \gamma_N \\ \gamma_L \end{bmatrix}$, dan dijabarkan seperti berikut:

$$\frac{\partial H}{\partial \gamma_T} = \dot{T} = a\, u\, T(1-bT) - cNT - D \quad (3.9)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \gamma_N} = \dot{N} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h+T^2}N - pNT \quad (3.10)$$

$$\frac{\partial H}{\partial \gamma_L} = \dot{L} = -mL + \frac{jD^2}{k+D^2}L - qLT + rNT \quad (3.11)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Pada penyelesaian persamaan *co-state* $\frac{\partial H}{\partial x} = -\dot{\gamma}$ digunakan pemisalan untuk mempermudah memahami penurunannya.

$$\frac{\partial H}{\partial T} = -\dot{\gamma_T} = -\left(1 + \gamma_T \Gamma_{T1} + \gamma_N \Gamma_{N1} + \gamma_L \Gamma_{L1}\right) \tag{3.12}$$

$$\frac{\partial H}{\partial N} = -\dot{\gamma_N} = -(-\gamma_T cT + \gamma_N(\Gamma_{N2}) + \gamma_L rT) \tag{3.13}$$

$$\frac{\partial H}{\partial L} = -\dot{\gamma_L} = -\left(\gamma_T(\Gamma_{T2}) + \gamma_L(\Gamma_{L2})\right) \tag{3.14}$$

dengan

$$\Gamma_{T1} = au(1 - bT) - abuT - cN + \left((\lambda C) - \left(\delta\, \lambda \frac{A^2}{B^2}\right) - C\right)$$

$$\Gamma_{T2} = \left(-\frac{\lambda T}{L} C + \frac{\delta A^2 \lambda T}{LB^2}\right)$$

$$\Gamma_{N1} = \frac{2gTN}{h + T^2} - \frac{2gT^3N}{(h + T^2)^2} - pN$$

$$\Gamma_{N2} = -f + \frac{gT^2}{h + T^2} - pT$$

$$\Gamma_{L1} = -\frac{2jL\lambda}{(k + Z)} E + \frac{2jL\lambda}{(k + Z)} G + \frac{2jL}{(k + Z)} E - \frac{1}{B^2(k + Z)^2}\left(j\delta^2 A^2 T^2 L(-2\lambda E + 2\lambda G + 2E)\right) - qL + rN$$

$$\Gamma_{L2} = -m + \frac{2j\lambda}{(k + Z)} Z - \frac{2j\lambda}{(k + Z)} F + \frac{j}{(k + Z)} Z - \frac{jL\left(\frac{2\lambda}{L} Z - \frac{2\lambda}{L} F\right)}{(k + Z)^2} Z - qT$$

dan,

$$A = \left(\frac{L}{T}\right)^{\lambda}, \qquad B = (s + A)\,, \qquad C = \left(\delta \frac{A}{B}\right), \qquad Z = \left(\frac{\delta^2 A^2 T^2}{B^2}\right),$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$E = \left(\frac{\delta^2 A^2 T}{B^2}\right), \quad F = \left(\frac{\delta^2 A^3 T^2}{B^3}\right), \quad \text{dan} \quad G = \left(\frac{\delta^2 A^3 T}{B^3}\right)$$

Berdasarkan uraian di atas, untuk mendapatkan nilai $T, N,$ dan L dari bentuk u yang optimal maka perlu menyelesaikan persamaan $state$ dan *co-state* yang berbentuk persamaan differensial nonlinier. Karena sistem persamaan differensial nonlinier sulit diselesaikan dengan analitik, sehingga akan diselesaikan secara numerik.

3.4 Simulasi Numerik

Pada uraian di atas telah dijelaskan bahwa persamaan *state* dan *co-state* akan diselesaikan secara numerik karena sistem tersebut berbentuk sistem differensial nonlinier. Pada simulasi ini penyelesaian persamaan *state* akan disimulasikan menggunakan skema maju Runge Kutta orde 4. Sedangkan persamaan *co-state* disimulasikan menggunakan skema mundur Runge Kutta orde 4.

3.4.1 Proses Diskritisasi Sistem Persamaan

Pada proses ini parameter h dan j yang ada pada persamaan (3.2) dan (3.3) akan diganti dengan o dan v secara berturut-turut. Selanjutnya menyelesaikan persamaan *state*, yang akan diselesaikan menggunakan skema maju Runge Kutta orde 4.

$$T_{i+1} = T_i + \frac{h}{6}\left(m_{1,T} + 2\,m_{2,T} + 2\,m_{3,T} + m_{4,T}\right)$$

$$N_{i+1} = N_i + \frac{h}{6}\left(m_{1,N} + 2\,m_{2,N} + 2\,m_{3,N} + m_{4,N}\right)$$

$$L_{i+1} = L_i + \frac{h}{6}\left(m_{1,L} + 2\,m_{2,L} + 2\,m_{3,L} + m_{4,L}\right)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

dengan,

$i = 0, 1, 2, \dots, n$

$m_{1,T} = f(t_i, T_i)$

$$= a\, u_i\, T_i(1 - bT_i) - cN_iT_i - \left(\delta \frac{\left(\frac{L_i}{T_i}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{L_i}{T_i}\right)^{\lambda}} T_i \right)$$

$m_{1,N} = f(t_i,\ N_i)$

$$= \sigma - fN_i + \frac{gT_i^2}{o + T_i^2} N_i - pN_iT_i$$

$m_{1,L} = f(t_i,\ L_i)$

$$= -mL_i + \frac{v\left(\delta \frac{\left(\frac{L_i}{T_i}\right)^{\lambda}}{s+\left(\frac{L_i}{T_i}\right)^{\lambda}} T_i \right)^2}{k + \left(\delta \frac{\left(\frac{L_i}{T_i}\right)^{\lambda}}{s+\left(\frac{L_i}{T_i}\right)^{\lambda}} T_i \right)^2} L_i - qL_iT_i + rN_iT_i$$

$m_{2,T} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h,\ T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)$

$$= a\left(\frac{1}{2}(u_i + u_{i+1})\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)\left(1 - b\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)\right)$$

$$- c\left(N_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,N}\right) N_i \left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)$$

$$- \left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)}\right)^{\lambda}} \left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right) \right)$$

$m_{2,N} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h,\ N_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,N}\right)$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$= \sigma - f\left(N_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,N}\right) + \frac{g\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)^2}{o + \left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)^2}\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)$$

$$- p\left(N_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,N}\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)$$

$$m_{2,L} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h,\ L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)$$

$$= -m\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)$$

$$+ \frac{v\left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)}\right)^{\lambda}}\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)\right)^2}{k + \left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)}\right)^{\lambda}}\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)\right)^2}\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)$$

$$- q\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)$$

$$+ r\left(N_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,N}\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)$$

$$m_{3,T} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h,\ T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)$$

$$= a\left(\frac{1}{2}(u_i + u_{i+1})\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)\left(1 - b\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)\right)$$

$$- c\left(N_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,N}\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)$$

$$- \left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)}\right)^{\lambda}}\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)\right)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$m_{3,N} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h,\ N_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,N}\right)$$

$$= \sigma - f\left(N_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,N}\right) + \frac{g\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)^2}{o + \left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)^2}\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)$$

$$- p\left(N_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,N}\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)$$

$$m_{3,L} = f\left(t_i + \frac{1}{2}h,\ L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)$$

$$= -m\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)$$

$$+ \frac{v\left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)}\right)^{\lambda}}\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)\right)^2}{k + \left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)}{\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)}\right)^{\lambda}}\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)\right)^2}\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)$$

$$- q\left(L_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)$$

$$+ r\left(N_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,N}\right)\left(T_i + \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)$$

$$m_{4,T} = f\left(t_i + h,\ T_i + h\, m_{3,T}\right)$$

$$= a\, u_{i+1}\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)\left(1 - b\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)\right)$$

$$- c\left(N_i + h\, m_{3,N}\right)\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)$$

$$- \left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + h\, m_{3,L}\right)}{\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + h\, m_{3,L}\right)}{\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)}\right)^{\lambda}}\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)\right)$$

$$m_{4,N} = f\left(t_i + h, N_i + h\, m_{3,N}\right)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$= \sigma - f\left(N_i + h\, m_{3,N}\right) + \frac{g\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)^2}{o + \left(T_i + h\, m_{3,T}\right)^2}\left(N_i + h\, m_{3,N}\right)$$

$$- p\left(N_i + h\, m_{3,N}\right)\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)$$

$$m_{4,L} = f\left(t_i + h, L_i + h\, m_{3,L}\right)$$

$$= -m\left(L_i + h\, m_{3,L}\right) + \frac{v\left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + h\, m_{3,L}\right)}{\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)_i}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + h\, m_{3,L}\right)}{\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)}\right)^{\lambda}}\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)\right)^2}{k + \left(\delta \frac{\left(\frac{\left(L_i + h\, m_{3,L}\right)}{\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{\left(L_i + h\, m_{3,L}\right)}{\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)}\right)^{\lambda}}\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)\right)}\left(L_i + h\, m_{3,L}\right)$$

$$- q\left(L_i + h\, m_{3,L}\right)\left(T_i + h\, m_{3,T}\right) + r\left(N_i + h\, m_{3,N}\right)\left(T_i + h\, m_{3,T}\right)$$

Kemudian persamaan *co-state* diselesaikan menggunakan skema mundur Runge Kutta orde 4. Untuk mempersingkat penulisan maka digunakan pemisalan juga pada proses dikritisasi persamaan *co-state*. Penyelesaian persamaan *co-state* menggunakan skema mundur Runge Kutta orde 4 seperti berikut:

$$\gamma_T^j = \gamma_T^{j-1} + \frac{h}{6}\left(m_{1,T} + 2\, m_{2,T} + 2\, m_{3,T} + m_{4,T}\right)$$

$$\gamma_N^j = \gamma_N^{j-1} + \frac{h}{6}\left(m_{1,N} + 2\, m_{2,N} + 2\, m_{3,N} + m_{4,N}\right)$$

$$\gamma_L^j = \gamma_L^{j-1} + \frac{h}{6}\left(m_{1,L} + 2\, m_{2,L} + 2\, m_{3,L} + m_{4,L}\right)$$

dengan

$$j = (n + 2 - i)$$

$$m_{1,T} = f\left(t_i, \gamma_T^j\right)$$

$$= -\left(1 + \gamma_{\mathrm{T}}^j \Gamma_{\mathrm{T}1} + \gamma_N^j \Gamma_{N1} + \gamma_L^j \Gamma_{L1}\right)$$

$$m_{1,N} = f\left(t_i, \gamma_N^j\right)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$= -(-\gamma_T^j cT_j + \gamma_N^j(\Gamma_{N2}) + \gamma_L^j rT_j)$$

$$m_{1,L} = f(t_i, \gamma_L^j)$$

$$= -\left(\gamma_T^j(\Gamma_{T2}) + \gamma_L^j(\Gamma_{L2})\right)$$

$$m_{2,T} = f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \gamma_T^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)$$

$$= -\left(1 + \left(\gamma_{\mathrm{T}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)\Gamma_{\mathrm{T}1} + \left(\gamma_{\mathrm{N}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,N}\right)\Gamma_{N1} + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)\Gamma_{L1}\right)$$

$$m_{2,N} = f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \gamma_N^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,N}\right)$$

$$= -\left(-\left(\gamma_{\mathrm{T}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)c\frac{1}{2}(T_j - T_{j-1}) + \left(\gamma_{\mathrm{N}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,N}\right)(\Gamma_{N2}) + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)r\frac{1}{2}(T_j - T_{j-1})\right)$$

$$m_{2,L} = f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \gamma_L^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)$$

$$= -\left(\left(\gamma_{\mathrm{T}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,T}\right)(\Gamma_{T2}) + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{1,L}\right)(\Gamma_{L2})\right)$$

$$m_{3,T} = f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \gamma_T^j - \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)$$

$$= -\left(1 + \left(\gamma_{\mathrm{T}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)\Gamma_{\mathrm{T}1} + \left(\gamma_{\mathrm{N}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{2,N}\right)\Gamma_{N1} + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^j - \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)\Gamma_{L1}\right)$$

$$m_{3,N} = f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \gamma_N^j - \frac{1}{2}h\, m_{2,N}\right)$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$= -\left(-\left(\gamma_{\mathrm{T}}^{j} - \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right) c\, \frac{1}{2}\,(T_j - T_{j-1}) + \left(\gamma_{\mathrm{N}}^{j} - \frac{1}{2}h\, m_{2,N}\right)(\Gamma_{N2})\right.$$

$$\left. + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^{j} - \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right) r\, \frac{1}{2}\,(T_j - T_{j-1})\right)$$

$$m_{3,L} = f\left(t_i - \frac{1}{2}h, \gamma_L^{j} - \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)$$

$$= -\left(\left(\gamma_{\mathrm{T}}^{j} - \frac{1}{2}h\, m_{2,T}\right)(\Gamma_{T2}) + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^{j} - \frac{1}{2}h\, m_{2,L}\right)(\Gamma_{L2})\right)$$

$$m_{4,T} = f\left(t_i - h, \gamma_T^{j} - h\, m_{3,T}\right)$$

$$= -\left(1 + \left(\gamma_{\mathrm{T}}^{j} - h\, m_{3,T}\right)\Gamma_{\mathrm{T}1} + \left(\gamma_{\mathrm{N}}^{j} - h\, m_{3,N}\right)\Gamma_{N1} + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^{j} - h\, m_{3,L}\right)\Gamma_{L1}\right)$$

$$m_{4,N} = f\left(t_i - h, \gamma_N^{j} - h\, m_{3,N}\right)$$

$$= -\left(-\left(\gamma_{\mathrm{T}}^{j} - h\, m_{3,T}\right) c\, T_{j-1} + \left(\gamma_{\mathrm{N}}^{j} - h\, m_{3,N}\right)(\Gamma_{N2}) + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^{j} - h\, m_{3,L}\right) r\, T_{j-1}\right)$$

$$m_{4,L} = f\left(t_i - h, \gamma_L^{j} - h\, m_{3,L}\right)$$

$$= -\left(\left(\gamma_{\mathrm{T}}^{j} - h\, m_{3,T}\right)(\Gamma_{T2}) + \left(\gamma_{\mathrm{L}}^{j} - h\, m_{3,L}\right)(\Gamma_{L2})\right)$$

dengan,

$$\Gamma_{T1} = au(1 - bT) - abuT - cN + \left((\lambda C) - \left(\delta\, \lambda \frac{A^2}{B^2}\right) - C\right)$$

$$\Gamma_{T2} = \left(-\frac{\lambda T}{L} C + \frac{\delta A^2 \lambda T}{L B^2}\right)$$

$$\Gamma_{N1} = \frac{2gTN}{o + T^2} - \frac{2gT^3 N}{(o + T^2)^2} - pN$$

$$\Gamma_{N2} = -f + \frac{gT^2}{o + T^2} - pT$$

$$\Gamma_{\mathrm{L}1} = -\frac{2vL\lambda}{(k + Z)} E + \frac{2vL\lambda}{(k + Z)} G + \frac{2vL}{(k + Z)} E$$

$$-\frac{1}{B^2(k + Z)^2}\left(v\delta^2 A^2 T^2 L(-2\lambda E + 2\lambda G + 2E)\right) - qL + rN$$

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

$$\Gamma_{L2} = -m + \frac{2v\lambda}{(k+Z)}Z - \frac{2v\lambda}{(k+Z)}F + \frac{v}{(k+Z)}Z - \frac{vL\left(\frac{2\lambda}{L}Z - \frac{2\lambda}{L}F\right)}{(k+Z)^2}Z - qT$$

dan

$$A = \left(\frac{L}{T}\right)^{\lambda}, \qquad B = (s+A), \qquad C = \left(\delta\frac{A}{B}\right), \qquad Z = \left(\frac{\delta^2A^2T^2}{B^2}\right),$$

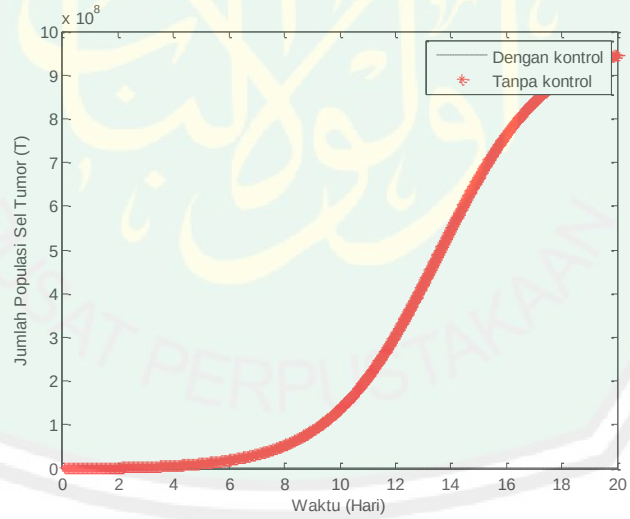
$$E = \left(\frac{\delta^2A^2T}{B^2}\right), \quad F = \left(\frac{\delta^2A^3T^2}{B^3}\right), \quad \text{dan} \quad G = \left(\frac{\delta^2A^3T}{B^3}\right)$$

Selanjutnya hasil diskritisasi diterjemahkan dalam program Matlab.

3.4.2 Hasil Simulasi Numerik

Hasil dari simulasi secara numerik perbedaan jumlah sel dengan kontrol maupun tanpa kontrol seperti di bawah ini.

a. Ketika $T(0) = 10^6, N(0) = 10^4, L(0) = 10^2$

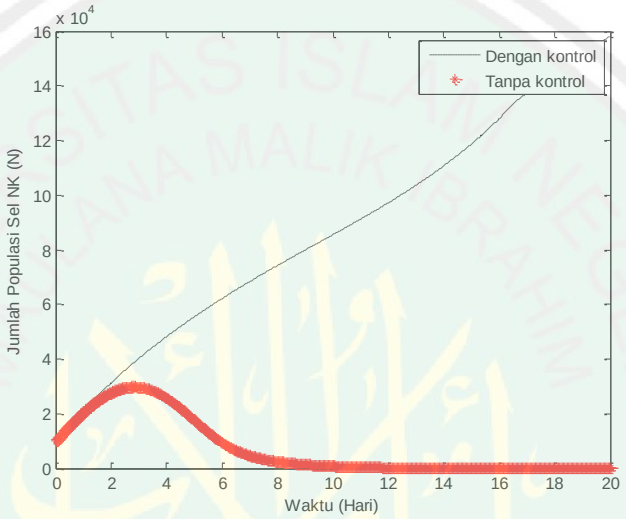


Gambar 3.1 Dinamika Populasi Sel Tumor

Gambar 3.1 merupakan hasil simulasi dari persamaan tanpa kontrol (2.18) dan dengan kontrol (3.1) pada sel tumor menggunakan nilai awal $T(0) = 10^6, N(0) = 10^4, L(0) = 10^2$ yang artinya bahwa sistem imun penderita rendah. Sehingga sel tumor tumbuh dengan cepat. Dari hasil di atas, terlihat bahwa sel tumor mulai meningkat pada hari ke-5 dan terus berkembang sampai hari ke-20.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

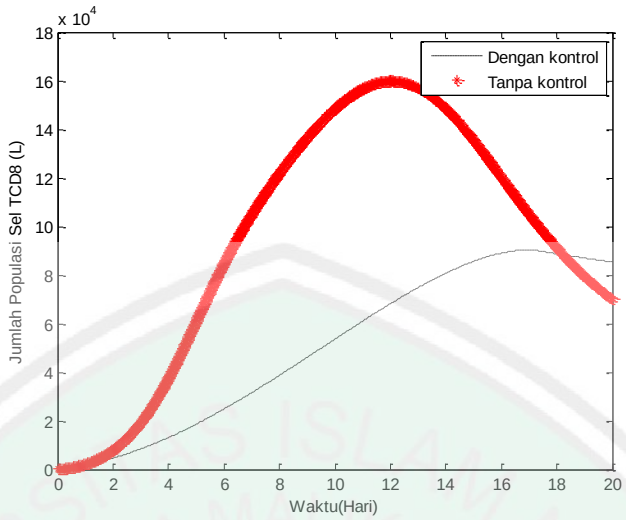
Hal tersebut terjadi karena sistem imun rendah sehingga sel tumor akan terus berkembang. Berbeda ketika setelah diberi pengontrol, tumor turun mulai dari hari ke-5 kemudian bergerak secara konstan dan sel tumor dapat terkontrol. Kemudian akan dilihat perbandingan sel NK dengan kontrol dan tanpa kontrol. Berikut simulasinya:



Gambar 3.2 Dinamika Populasi Sel NK

Berdasarkan Gambar 3.2, merupakan hasil simulasi dari persamaan tanpa kontrol (2.19) dan dengan kontrol (3.2) pada sel NK. Pada gambar terlihat bahwa sel NK tanpa kontrol meningkat sampai hari ke-3 dan mulai menurun sampai hari ke-8 kemudian bergerak secara konstan hingga hari ke-20. Tetapi ketika dengan kontrol, pada hari ke-2 mulai meningkat hingga hari ke-20 dikarenakan sel NK mulai aktif kembali setelah diberi pengontrol sehingga dapat membantu menghambat tumbuhnya sel tumor.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG



Gambar 3.3 Dinamika Populasi Sel $TCD8^+$

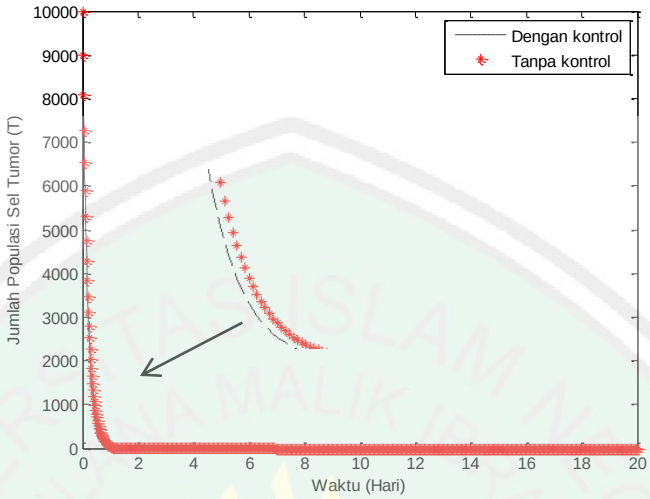
Pada Gambar 3.3 merupakan hasil simulasi dari persamaan tanpa kontrol (2.20) dan dengan kontrol (3.3) pada sel $TCD8^+$. Pada gambar tersebut terlihat bahwa sel $TCD8^+$ ketika tanpa kontrol mulai meningkat pada hari ke-2 sampai hari ke-12 mulai menurun. Hal itu dapat disebabkan karena adanya titik jenuh sel $TCD8^+$ melawan sel tumor sehingga sel ini mulai menurun. Sedangkan ketika setelah diberi pengontrol, sel tersebut menurun daripada sebelum diberi pengontrol akan tetapi setelah hari ke-18 sel tersebut meningkat kembali karena adanya sel $TCD8^+$ yang aktif kembali ketika sel NK meningkat. Dengan demikian dapat diartikan bahwa ketika sistem imun rendah dan sel tumor yang berkembang dengan pesat, upaya pengobatan imunoterapi dapat menghambat tumbuhnya sel tumor sehingga sistem imun kembali meningkat.

b. Ketika $T(0) = 10^4, N(0) = 10^5, L(0) = 10^6$

Sistem imun setiap individu berbeda, ada yang sistem imun rendah dan ada yang sistem imunnya sangat baik. Karena di atas telah dijelaskan tentang individu dengan sistem imun rendah, kemudian sekarang akan dibahas hasil simulasi

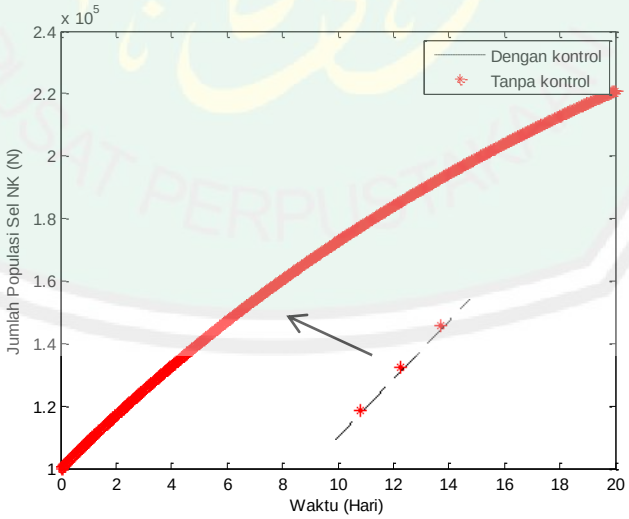
CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

individu sistem imun yang tinggi dengan nilai awal $T(0) = 10^4, N(0) = 10^5, L(0) = 10^6$.



Gambar 3.4 Dinamika Populasi Sel Tumor dengan $T(0) = 10^4$ Sel

Pada Gambar 3.4 hasil simulasi persamaan (2.18) dan (3.1), terlihat bahwa kurang dari 1 hari sel tumor mulai menurun karena sistem imun yang baik. Sehingga ketika sistem imunnya tinggi, dan diberi pengontrol juga maka sel tumor akan semakin menurun.

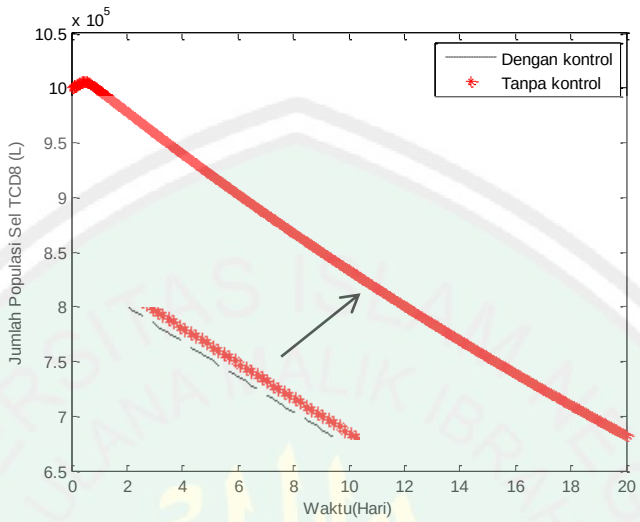


Gambar 3.5 Dinamika Sel NK dengan $N(0) = 10^5$ Sel

Pada Gambar 3.5 merupakan hasil simulasi dari persamaan (2.19) dan (3.2), berdasarkan gambar tersebut terlihat bahwa perubahan sel NK ketika tanpa kontrol dan dengan kontrol sangat sedikit perbedaannya, karena hal ini juga

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

didukung dengan sistem imun yang lebih tinggi daripada sel tumor yang ada di dalam tubuh.



Gambar 3.6 Dinamika Sel TCD8$^+$ dengan $L(0) = 10^6$ Sel

Begitupun juga pada Gambar 3.6 yang hasil dari persamaan (2.20) dan (3.3), pada gambar tersebut terlihat bahwa perubahan sel TCD8$^+$ ketika tanpa kontrol dan dengan kontrol sangat sedikit perbedaannya, karena hal ini juga didukung dengan sistem imun yang lebih tinggi daripada sel tumor yang ada di dalam tubuh. Tetapi walaupun sistem imun tinggi, tetap saja ada saatnya sel tersebut menurun karena ada interaksi dengan sel tumor. Tetapi tidak menurun secara drastis seperti halnya ketika sistem imun rendah yang telah dipaparkan di atas.

Dengan demikian, berdasarkan hasil simulasi di atas bahwa ketika sistem imun tinggi ataupun rendah, pengobatan imunoterapi dapat membantu penderita tumor agar tidak tumbuh dengan pesat dan juga dapat bertahan hidup lebih lama.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

3.5 Metode Pengobatan dalam Islam

Kontrol optimal pertumbuhan tumor dengan imunoterapi merupakan upaya pengobatan untuk meminimalkan sel tumor dalam tubuh. Menurut pandangan Islam pengobatan tidak hanya mengobati secara lahiriyah, tetapi secara bathiniyah pun perlu dilakukan.

1. Pendekatan Ilmiah

Dalam pendekatan ini, tidak hanya mengacu pada obat-obatan kimiawi. Akan tetapi pengobatan secara herbal dengan memanfaatkan tumbuhan juga dapat menyembuhkan suatu penyakit.

Pengobatan herbal menjadi alternatif pengobatan yang tidak membutuhkan biaya besar jika dibandingkan dengan obat-obat kimiawi. Keputusan memilih pengobatan ini dapat dikatakan jalan keluar yang paling tepat, dengan menggunakan pengobatan herbal, memang tidak penting dalam kehidupan ini. Setidaknya, pengobatan herbal mampu meringankan sakit yang diderita selama ini jika dilakukan secara benar (Andriyanto, 2011).

Penggunaan bahan-bahan herbal sebagai obat suatu penyakit, sesungguhnya telah dilakukan sejak zaman dahulu. Banyak literatur yang membutuhkan hal ini. Dengan berkembangnya pengetahuan tentang herbal, mulailah jamu dan obat herbal digunakan untuk mengatasi berbagai penyakit berat. Dalam kehidupan sehari-hari, mudah ditemui orang yang menderita suatu penyakit, mulai yang ringan hingga yang berat, menggunakan obat herbal untuk penyembuhan, seperti pegal linu, hepatitis, hipertensi, asam urat, dan batu ginjal.

Khasiat obat herbal yang bekerja sebagai antioksidan, antiradang, dan analgesik mengarah pada pemberantasan suatu penyakit. Hal itu tidak terlepas dari

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

adanya kandungan bahan kimia tumbuhan obat (fitokimia) yang berasal dari metabolisme sekunder. Setiap tumbuhan menghasilkan bermacam-macam senyawa kimia atau zat metabolit yang merupakan bagian dari proses kehidupan normal tumbuhan itu sendiri.

Selain mengetahui pengobatan herbal, perlu dilakukan pendekatan kuratif fungsional, rekonstruktif, dan holistik. Pendekatan kuratif fungsional yaitu mengobati penyakit dan gejalanya melalui perbaikan fungsi organ dan sistem metabolisme tubuh. Pendekatan rekonstruktif dilakukan dengan memberikan tanaman obat untuk memperbaiki organ-organ yang rusak. Pemberian tanaman obat dalam jangka panjang untuk memulihkan fungsi organ dan sebagai upaya pencegahan. Sedangkan pendekatan holistik merupakan pengobatan pasien dengan memperhatikan seluruh aspek kesehatan sehingga mengikutsertakan dukungan pengobatan yang lain.

Langkah-langkah pengobatan cara herbal didasarkan kepada pendekatan-pendekatan secara umum sebagaimana yang telah dipaparkan. Mengenai langkah-langkah pengobatan herbal, berikut uraian selengkapnya:

a. Diagnosis

   Langkah yang dilakukan untuk menemukan jenis penyakit, terjadinya komplikasi, serta kondisi perkembangannya. Kemudian, memahami terapi dengan tanaman obat.

b. Terapi Utama

   Melakukan langkah-langkah merancang program pengobatan menyangkut kuratif fungsional dengan tekanan utama pengobatan simptomatik.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Selanjutnya dilakukan langkah konstruktif dengan tekanan utama memperbaiki organ yang rusak.

c. Terapi Pendukung

Langkah terapi pendukung dilakukan untuk memaksimalkan penyembuhan, yaitu menyangkut gizi, terapi juz, terapi air, pengaturan aktivitas fisik, olahraga, dan istirahat (Andriyanto, 2011).

Rasulullah Saw. adalah orang pertama dalam sejarah yang menyeru melakukan penelitian ilmiah. Ini dapat dilihat dari banyaknya hadits Rasulullah Saw. yang meletakkan dasar-dasar penting bagi ilmu kedokteran modern. Rasulullah Saw. bersabda:

مَا أَنْزَلَ اللهُ دَاءً إِلَّا أَنْزَلَ لَهُ شِفَاءً

"Tidaklah Allah menurunkan penyakit, melainkan Dia pula yang menurunkan obatnya" (HR. al-Bukhari)

Hadits ini menegaskan adanya obat bagi setiap macam penyakit. Ini berarti bahwa manusia apabila ingin mencari pengobatan, pasti akan menemukan. Dengan demikian, umat Islam telah benar-benar mencapai puncak kejayaannya dalam bidang kedokteran, yang kemudian disebarkan ke seluruh penjuru dunia. Dari berbagai ilmuan muslim yang pernah dilahirkan tersebut, pastilah terdapat berbagai yang sampai saat ini masih bertahan dan dapat dilestarikan sebagai alternatif pengobatan yang sangat penting (Sanusi, 2012).

2. Pendekatan Spiritual

Dalam al-Quran kata *syifa'* diartikan dengan kesembuhan. Tapi pada umumnya diartikan sebagai obat yang dapat menyembuhkan penyakit. Menurut Quraish Shihab (2002), akibat keberkahan doa yang sedang ditimpa penyakitlah yang mengakibatkan ia sembuh. Makna yang dapat dicerna di sini bukan hanya

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

penyakit rohani saja yang dapat disembuhkan dengan membaca al-Quran akan tetapi penyakit jasmani juga dapat disembuhkan, bukannya tidak boleh berobat secara medis apalagi penyakit tersebut terdapat pada fisik, hendaknya disertai dengan membaca al-Quran dan diniatkanlah untuk memperoleh kesembuhan dari Allah Swt. di samping itu akan memperoleh pahala bahwa telah melantunkan ayat-ayatNya dan insyallah terbebas dari penyakit yang menjangkit.

Hal ini jika dikaitkan dengan permasalahan yang dibahas, yaitu pengobatan menggunakan ayat-ayat al-Quran, akan sangat berkesinambungan. Sebab, jika yang melakukan pengobatan itu orang mukmin maka ia akan dampak sekali pengaruhnya terhadap penyakit yang dialaminya dan merasakan kebugaran atau pun kesegaran, ketenangan, kenyamanan setelah membaca ayat-ayat al-Quran.

Hubungan antara keimanan dan ketenangan jiwa itu dapat dianalisis dan dibuktikan secara medis. Keterkaitan antara keduanya terbentuk berkat otak manusia yang berfungsi sebagai pengatur dan pengendali seluruh metabolisme tubuh (Elzaky, 2011).

Pengobatan al-Quran adalah pengobatan dengan cara ayat-ayat al-Quran dibacakan kepada orang sakit (pasien) ditambah pula dengan doa-doa *ma'thur*, yang dilakukan secara berulang kali sampai sembuh dengan izin Allah. Jadi, hal yang mempengaruhi pasien adalah bacaan al-Quran. Bacaan al-Quran terdiri dari dua hal, yaitu suara yang menyembuhkan dan makna yang dikandung oleh ayat al-Quran. Al-Quran memiliki pengaruh positif yang kuat untuk menstabilkan ketegangan. Pengaruh ini bisa dicatat, secara kualitatif maupun kuantitatif. Pengaruh ini tampak dalam bentuk perubahan arus listrik pada otot-otot,

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

perubahan pada kompesi kulit terhadap konduksi listrik, perubahan sirkulasi darah, serta pengaruhnya pada perubahan jumlah atau kecepatan detak jantung sejumlah darah beredar di kulit serta tingkat suhu kulit. Semua perubahan ini menunjukkan adanya perubahan fisiologis dalam saraf yang selanjutnya berpengaruh terhadap organ-organ tubuh yang lain beserta fungsinya. Karena itu, ditemukan adanya kemungkinan-kemungkinan tanpa batas bagi pengaruh fisiologis yang dimunculkan al-Quran (Ahmad, 2009).

يَٰٓأَيُّهَا ٱلنَّاسُ قَدْ جَآءَتْكُم مَّوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَآءٌ لِّمَا فِى ٱلصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ ﴿٥٧﴾

"Hai manusia, Sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman" (QS. Yunus/10:57)

Berdasarkan ayat di atas, sudah sangat jelas menegaskan bahwa dampak pengobatan al-Quran itu hanya untuk orang-orang yang beriman sedangkan yang tidak beriman itu tidak nampak dampaknya pengobatan karena dadanya yakni hatinya telah tertutup oleh sifat tercela. Pengobatan ini tidak hanya penyakit hati/rohani saja ia juga termasuk penyakit jasmani akan tetapi lebih bersifat pada psikosomatik. Ditegaskan lagi bahwa al-Quran adalah merupakan suatu obat yang telah terdapat dalam dada manusia penyebutan kata dada yang telah diartikan dengan sebuah hati, yang telah menunjukkan wahyu-wahyu Ilahi itu dapat berfungsi sebagai penyembuh penyakit-penyakit yang bersifat rohani. Karena hati adalah wadah yang menampung sifat baik buruknya pribadi seseorang.

Jika ingin terselamatkan, hendaknya memiliki model terapi yang menyelamatkan yaitu terapi iman, yang bermula dengan rukun Islam, rukun Iman yang merupakan pilar-pilar utama dalam agama Islam. Pelaksanaan dari kedua

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

pilar itu akan tercermin pada dua aspek: 1) aspek biologis, yaitu kepatuhan untuk makan dan minum yang halal dan kebiasaan melakukan puasa sunnah, dan 2) aspek psikologis, yaitu kemauan pasien untuk menghadapi sakitnya dengan melakukan amalan-amalan dzikir, sabar, syukur, dan tawakkal.

Praktik-praktik ritual keagamaan seperti sholat dan puasa, juga tradisi-tradisi keagamaan, pengarahan emosi/spiritual, dan unsur-unsur tertentu yang disebut memiliki efek kuratif, seperti al-Quran, madu, dan jintan hitam, memiliki satu simpul kesamaan bahwa efek-efek kuratif yang ditimbulkannya lebih bereaksi dengan faktor-faktor laten (internal) penyebab penyakit seperti kekurangan atau gangguan imunitas, daripada dengan faktor-faktor eksternal penyakit. Karenanya ciri-ciri utama kuratif yang terkandung dalam sejumlah terapi yang disyariatkan ajaran Islam adalah sebagai berikut. Ciri pertama, efek kuratif terapi-terapi Islam adalah bersifat esensial dalam penyembuhan penyakit, dan tidak sekedar berfungsi *analgesic* (pereda penyakit). Ciri kedua, efek kuratif ini bersifat restoratif tanpa memandang kecenderungan sel. Artinya, jika jumlah sel-sel tertentu kurang dari batas normal, maka terapi ini akan bekerja meningkatkan jumlah sel tersebut. Sebaliknya, jika jumlah sel itu melebihi batas normal, maka terapi ini akan bekerja mengurangi jumlah sel tersebut. Ciri ketiga, perubahan kuratif yang ditimbulkan terapi ini, baik ke atas maupun ke bawah, hanya akan mencapai batas normal, atau paling tidak mendekati batas normal dan tidak akan melebihi batas tersebut. Ini merupakan keistimewaan yang dimiliki oleh obat-obat herbal dan metode-metode pengobatan (Mardiyanto, 2012).

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Jadi, selain pengobatan medis juga penting pengobatan yang bersifat rohani dengan perbanyak doa dan membaca al-Quran sehingga akan seimbang dan akan segera diberi kesembuhan olehNya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan sebelumnya, maka dapat ditarik kesimpulan sebagai berikut:

1. Model pertumbuhan tumor dengan kontrol imunoterapi yaitu

$$\frac{dT(t)}{dt} = a\,u(t)\,T(t)\big(1 - bT(t)\big) - cN(t)T(t) - D$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \sigma - fN(t) + \frac{gT(t)^2}{h + T(t)^2}N(t) - pN(t)T(t)$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = -mL(t) + \frac{jD^2}{k + D^2}L(t) - qL(t)T(t) + rN(t)T(t)$$

dengan $D = \delta \dfrac{\left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^{\lambda}}{s + \left(\frac{L(t)}{T(t)}\right)^{\lambda}} T(t)$.

2. Penyelesaian kontrol optimal model pertumbuhan diselesaikan menggunakan Prinsip Maksimum Pontryagin sehingga diperoleh u yang optimal berupa imunoterapi yaitu $u = \min\left(\max\left(0, -\frac{\gamma_T a\, T(t)\left(1 - bT(t)\right)}{2\beta}\right), 1\right)$.

3. Berdasarkan hasil simulasi numerik, pemberian kontrol berupa imunoterapi dapat menghambat pertumbuhan sel tumor sehingga jumlah populasi sel tumor berkurang dan dapat membuat penderita bertahan hidup lebih lama dengan biaya pengobatan yang minimal.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

4.2 Saran

Pada penelitian ini dibahas mengenai kontrol optimal model pertumbuhan tumor dengan kontrol maupun tanpa kontrol berupa imunoterapi. Pada model ini laju pertumbuhan sel NK adalah konstan. Oleh karena itu, pembaca dapat melanjutkan penelitian ini dengan mengembangkan model dengan laju pertumbuhan sel NK tidak konstan agar hasil lebih mendekati dengan kejadian sebenarnya.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

DAFTAR PUSTAKA

Ahmad, Y.A. 2009. *Ensklopedi Kemukjizatan Ilmiah dalam Al-Qur'an dan Sunnah*. Jakarta: PT Kharisma Ilmu

Al-Hafidz, A.W. 2007. *Fikih Kesehatan*. Jakarta: Amzah

Al-Kaheel, A.D. 2012. *Rahasia Medis dalam Al-Qur'an dan Hadits Operasi Tanpa Luka*. Jakarta: Amzah

Andrianto, T.T. 2011. *Ampuhnya Terapi Herbal Berantas Berbagai Penyakit Berat*. Jakarta: Najah

Ault, J.C dan Ayres, F. 1992. *Persamaan Differensial*. Jakarta: Erlangga

Baratawidjaja, K.G dan Rengganis, I. 2013. *Imunologi Dasar*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI

Chapra, S.C dan Canale, R.P. 1985. *Numerical Method for Engineers*. New York: McGraw-Hill Book Company

Chiang, A.C. 2005. *Fundamental Method of Mathematical Economics Fourth Edition*. New York: The McGraw-Hill

Conte, S.D dan Boor, C. 1993. *Dasar-dasar Analisis Numerik. Edisi Ketiga*. Jakarta: Erlangga

Destyarini, R.. 2015. *Analisis dan Kontrol Optimal Model Matematika Penyebaran Penyakit pada Tanaman*. Skripsi tidak dipublikasikan. Surabaya: Universitas Airlangga

Elzaky, J. 2011. *Buku Induk Mukjizat Kesehatan Ibadah*. Jakarta: Zaman

Finizio, N dan Ladas, G. 1988. *Persamaan Differensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Edisi Kedua. Jakarta: Erlangga

Hadley, G. 1992. *Aljabar Linear*. Jakarta: Erlangga

Iswanto, R.J. 2012. *Pemodelan Matematika: Aplikasi dan Terapannya*. Yogyakarta: Graha Ilmu

Kamien, M.I dan Schwartz, N.L. 1991. *Dynamic Optimization*. Amsterdam: North-Holland

Kartono. 2012. *Persamaan Differensial Biasa (Model Matematika Fenomena Perubahan)*. Yogyakarta: Graha Ilmu

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Kidungkawan. 2013. Pengertian, Fungsi dan Mekanisme Sistem Imun Tubuh Manusia, (Online), (*http://kidungkawan.blogspot.com/2013/10/pengertian-fungsi-dan-mekanisme-sistem.html*), diakses tanggal 10 Februari 2016

Kusumawati, R. 2009. *Aljabar Linear & Matriks*. Malang: UIN-MALANG PRESS

Lestari, Y.E. 2011. *Analisis Model Matematika pada Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor*. Skripsi tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang

Mardiyanto, H. 2012. *Terapi Iman yang Menyelamatkan*. Jakarta: PT Elex Media Komputindo

Masyah, S.H. 2013. *Ensklopedia Mukjizat Al-Qur'an dan Hadits, Kemukjizatan Pengobatan dan Makanan*. Jakarta: PT Sapto Santosa

Moedjiono, A.W. 2012. Lawan Kanker Lewat Kekebalan Tubuh. *Kompas.com*, (online), (http://nasional.kompas.com/read/2012/03/27/07084317/Lawan.Kanker.Lewat.Kekebalan.Tubuh), diakses tanggal 14 April 2016

Naidu, D.S. 1940. *Optimal Control System*. New York: CRC Press

Naveja, J.J., Torres, F.F.C., Galvan, A.R., dan Loran, E.M. 2014. Computational Simulation of Tumor Surgical Resection Coupled with the Immune System Response to Neoplastic Cells. *Journal of Computational Medicine*, 1 (1): 1-5

Neilen, R.M dan Lenhart, S. 2010. An Introduction to Optimal Control with an Application in Disease Modeling. *DIMACS Series in Discrete Mathematics and Theoritical Computer Science*. 75: 67-81

Novitasari, I., Winarko, M.S., dan Hanafi, L. 2013. Analisa Kestabilan dan Penyelesaian Numerik Model Dinamik SIRC pada Penyebaran Virus Influenza. *Jurnal Sains dan Seni Pomits*. 1 (1): 1-6

Pagalay, U. 2009. *Mathematical Modelling: Aplikasi pada Kedokteran, Imunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan*. Malang: UIN-MALANG PRESS

Prameswari, M.M. 2011. *Kinematika Imunoterapi pada Tumor*. Skripsi tidak dipublikasikan. Bogor : Institut Pertanian Bogor

Sanusi, M. 2012. *Terapi Kesehatan Warisan Kedokteran Islam Klasik*. Yogyakarta: Najah

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Setiawan. 2012. *Kontrol Optimal Penyebaran Tuberkulosis dengan Exogenous Reinfection*. Skripsi tidak dipublikasikan. Depok: Universitas Indonesia

Shihab, M.Q. 2002. *Tafsir al-Misbah: Pesan, Kesan.* Jakarta: Lentera Hati

Tu, P.N.V. 1983. *Introductory Optimization Dynamic: Optimal Control with Economics and Management Applications*. Berlin: Springer-Verlag

Wahab, A.S dan Julia, M. 2002. *Sistem Imun, Imunisasi, & Penyakit Imun*. Jakarta: Widya Medika

Zouhri, S., Saadi, S., Elmouki, I., Hamdache, A., dan Rachik, M. 2013. Mixed Immunotheraphy and Chemotheraphy of Tumors: Optimal Control Approach. *IJCSI International Journal of Computer Science Issues*. 10 (1): 81-97

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

Lampiran 1. M-File untuk Menggambarkan Simulasi Model Pertumbuhan Tumor dengan Kontrol dan Tanpa Kontrol

```
function y =
simulasi_skripsi(beta,a,b,c,delta,lamda,s,sigma,f,g,o,p,m,v,k,q,r,
T0,N0,L0,Ta)
M = 1000;
t=linspace(0,Ta,M+1);
h=Ta/M;
h2 = h/2;

T=zeros(1,M+1);
N=zeros(1,M+1);
L=zeros(1,M+1);

T1=zeros(1,M+1);
N1=zeros(1,M+1);
L1=zeros(1,M+1);

T(1)=T0;
N(1)=N0;
L(1)=L0;

T1(1)=T0;
N1(1)=N0;
L1(1)=L0;

gamma1=zeros(1,M+1);
gamma2=zeros(1,M+1);
gamma3=zeros(1,M+1);

u=zeros(1,M+1);

kk=0 ;
for i = 1:M
kk=kk+1;
    oldu = u;
    fprintf('iterasi ke = %i  \n ',kk)
      %program dengan kontrol%
    for i = 1:M
        m1T = a*T(i)*u(i)*(1-b*T(i))-c*N(i)*T(i)-(delta*(((L(i)/
T(i)).^lamda)/(s+(L(i)/T(i)).^lamda))*T(i));
        m1N = sigma-f*N(i)+((g*((T(i)).^2))/(o+((T(i)).^2)))*
N(i)-p*N(i)*T(i);
        m1L = -m*L(i)+((v*((delta*(((L(i)/T(i)).^lamda)/(s+(L(i)/
T(i)).^lamda))*T(i)).^2))/((k+(delta*(((L(i)/T(i)).^lamda)/(s+
(L(i)/T(i)).^lamda))*T(i)).^2)))*L(i)-q*L(i)*T(i)+r*N(i)*T(i);

        m2T = a*(T(i)+h2*m1T)*(0.5*(u(i)+u(i+1)))*(1-b*(T(i)+
h2*m1T))-c*(N(i)+h2*m1N)*(T(i)+h2*m1T)-(delta*((((L(i)+h2*m1L)/
(T(i)+h2*m1T)).^lamda)/(s+((L(i)+h2*m1L)/(T(i)+h2*m1T)).^lamda))*(
T(i)+h2*m1T));
        m2N = sigma-f*(N(i)+h2*m1N)+((g*((T(i)+h2*m1T).^2))/
(o+((T(i)+h2*m1T).^2)))*(N(i)+h2*m1N)-p*(N(i)+h2*m1N)*
(T(i)+h2*m1T);
        m2L = -m*(L(i)+h2*m1L)+((v*((delta*((((L(i)+h2*m1L)/
(T(i)+h2*m1T)).^lamda)/(s+((L(i)+h2*m1L)/(T(i)+h2*m1T)).^lamda))*
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
(T(i)+h2*m1T)).^2))/((k+(delta*((((L(i)+h2*m1L)/(T(i)+h2*m1T)).^la
mda)/(s+((L(i)+h2*m1L)/(T(i)+h2*m1T)).^lamda))*(T(i)+h2*m1T)).^2))
)*(L(i)+h2*m1L)-q*(L(i)+h2*m1L)*(T(i)+h2*m1T)+r*(N(i)+h2*m1N)*
(T(i)+h2*m1T);

        m3T = a*(T(i)+h2*m2T)*(0.5*(u(i)+u(i+1)))*(1-b*(T(i)+
h2*m2T))-c*(N(i)+h2*m2N)*(T(i)+h2*m2T)-(delta*((((L(i)+h2*m2L)/
(T(i)+h2*m2T)).^lamda)/(s+((L(i)+h2*m2L)/(T(i)+h2*m2T)).^lamda))*(
T(i)+h2*m2T));
        m3N = sigma-f*(N(i)+h2*m2N)+((g*((T(i)+h2*m2T).^2))/
(o+((T(i)+h2*m2T).^2)))*(N(i)+h2*m2N)-p*(N(i)+h2*m2N)*(T(i)+
h2*m2T);
        m3L = -m*(L(i)+h2*m2L)+((v*((delta*((((L(i)+h2*m2L)/
(T(i)+h2*m2T)).^lamda)/(s+((L(i)+h2*m2L)/(T(i)+h2*m2T)).^lamda))*
(T(i)+h2*m2T)).^2))/((k+(delta*((((L(i)+h2*m2L)/(T(i)+h2*m2T)).^la
mda)/(s+((L(i)+h2*m2L)/(T(i)+h2*m2T)).^lamda))*(T(i)+h2*m2T)).^2))
)*(L(i)+h2*m2L)-q*(L(i)+h2*m2L)*(T(i)+h2*m2T)+r*(N(i)+h2*m2N)*
(T(i)+h2*m2T);

        m4T = a*(T(i)+h*m3T)*u(i+1)*(1-b*(T(i)+h*m3T))-c*(N(i)+
h*m3N)*(T(i)+h*m3T)-(delta*((((L(i)+h*m3L)/(T(i)+h*m3T)).^lamda)/
(s+((L(i)+h*m3L)/(T(i)+h*m3T)).^lamda))*(T(i)+h*m3T));
        m4N = sigma-f*(N(i)+h*m3N)+((g*((T(i)+h*m3T).^2))/
(o+((T(i)+h*m3T).^2)))*(N(i)+h*m3N)-p*(N(i)+h*m3N)*(T(i)+h*m3T);
        m4L = -m*(L(i)+h*m3L)+((v*((delta*((((L(i)+h*m3L)/
(T(i)+h*m3T)).^lamda)/(s+((L(i)+h*m3L)/(T(i)+h*m3T)).^lamda))*(T(i
)+h*m3T)).^2))/((k+(delta*((((L(i)+h*m3L)/(T(i)+h*m3T)).^lamda)/(s
+((L(i)+h*m3L)/(T(i)+h*m3T))^lamda))*(T(i)+h*m3T)).^2)))*(L(i)+h*m
3L)-q*(L(i)+h*m3L)*(T(i)+h*m3T)+r*(N(i)+h*m3N)*(T(i)+h*m3T);

        T(i+1) = T(i) + (h/6)*(m1T + 2*m2T + 2*m3T + m4T);
        N(i+1) = N(i) + (h/6)*(m1N + 2*m2N + 2*m3N + m4N);
        L(i+1) = L(i) + (h/6)*(m1L + 2*m2L + 2*m3L + m4L);
    end
    for i = 1:M
        j = M + 2  -  i;
        A = (L(j)/T(j)).^lamda;
        B = s + A;
        C = delta*(A/B);
        Z = (delta.^2*A.^2*T(j).^2)/B.^2;
        E = (delta.^2*A.^2*T(j))/B.^2;
        F = (delta.^2*A.^3*T(j).^2)/B.^3;
        G = (delta.^2*A.^3*T(j))/B.^3;

        AA = (0.5*(L(j)+L(j-1))/0.5*(T(j)+T(j-1))).^lamda;
        BB = s+AA;
        CC = delta*(AA/BB);
        ZZ = (delta.^2*AA.^2*0.5*(T(j)+T(j-1)).^2)/BB.^2;
        EE = (delta.^2*AA.^2*0.5*(T(j)+T(j-1)))/BB.^2;
        FF = (delta.^2*AA.^3*0.5*(T(j)+T(j-1)).^2)/BB.^3;
        GG = (delta.^2*AA.^3*0.5*(T(j)+T(j-1)))/BB.^3;

        AAA = (L(j-1)/T(j-1)).^lamda;
        BBB = s+AAA;
        CCC = delta*(AAA/BBB);
        ZZZ = (delta.^2*AAA.^2*T(j-1).^2)/BBB.^2;
        EEE = (delta.^2*AAA.^2*T(j-1))/BBB.^2;
        FFF = (delta.^2*AAA.^3*T(j-1).^2)/BBB.^3;
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
        GGG = (delta.^2*AAA.^3*T(j-1))/BBB.^3;

        Gama_T1 = a*u(j)*(1-b*T(j))-a*b*u(j)*T(j)-c*N(j)+((lamda*
C)-(delta*lamda*(A.^2/B.^2))-C);
        Gama_T2 = (-(lamda*T(j)/L(j))*C+((delta*A.^2*lamda*
T(j))/(L(j)*B.^2)));
        Gama_N1 = ((2*g*T(j)*N(j))/(o+T(j).^2))-((2*g*T(j).^3*
N(j))/((o+T(j).^2).^2))-p*N(j);
        Gama_N2 = -f + ((g*T(j).^2)/(o+T(j).^2))-p*T(j);
        Gama_L1 = - ((2*v*L(j)*lamda)/(k+Z))*E + ((2*v*L(j)*
lamda)/(k+Z))*G + ((2*v*L(j))/((k+Z*E))) - (1/B.^2*(k+Z).^2)*
(v*delta.^2*A.^2*T(j).^2*L(j)*(-2*lamda*E+2*lamda*G+2*E))-
q*L(j)+r*N(j);
        Gama_L2 = -m + ((2*v*lamda)/(k+Z))*Z - ((2*v*lamda)/(k+
Z))*F + (v/(k+Z))*Z- (v*L(j)*Z*(2*lamda*Z/L(j))-(2*lamda*F/L(j)))/
((k+Z).^2)-q*T(j);

        Gama_T11 = a*(0.5*(u(j)+u(j-1)))*(1-b*0.5*(T(j)+T(j-1)))-
a*b*(0.5*(u(j)+u(j-1)))*0.5*(T(j)+T(j-1))-c*0.5*(N(j)+N(j-
1))+((lamda*CC)-(delta*lamda*(AA.^2/BB.^2))-CC);
        Gama_T22 = (-(lamda*0.5*(T(j)+T(j-1))/0.5*(L(j)+L(j-
1)))*CC+((delta*AA.^2*lamda*0.5*(T(j)+T(j-1)))/(0.5*(L(j)+L(j-
1))*BB.^2)));
        Gama_N11 = ((2*g*0.5*(T(j)+T(j-1))*0.5*(N(j)+N(j-
1)))/(o+(0.5*(T(j)+T(j-1))).^2))-((2*g*(0.5*(T(j)+T(j-1))).^3*
0.5*(N(j)+N(j-1)))/((o+(0.5*(T(j)+T(j-1))).^2).^2))-
p*0.5*(N(j)+N(j-1));
        Gama_N22 = -f + ((g*(0.5*(T(j)+T(j-1))).^2)/(o+(0.5*
(T(j)+T(j-1))).^2))-p*(0.5*(T(j)+T(j-1)));
        Gama_L11 = - ((2*v*(0.5*(L(j)+L(j-1)))*lamda)/(k+ZZ))*EE
+ ((2*v*(0.5*(L(j)+L(j-1)))*lamda)/(k+ZZ))*GG +
((2*v*(0.5*(L(j)+L(j-1))))/((k+ZZ*EE))) - (1/BB.^2*(k+ZZ).^2)*
(v*delta.^2*AA.^2*(0.5*(T(j)+T(j-1))).^2*(0.5*(L(j)+L(j-1)))*(-
2*lamda*EE+2*lamda*GG+2*EE))-q*(0.5*(L(j)+L(j-1)))+ r*(0.5*(N(j)+
N(j-1)));
        Gama_L22 = -m + ((2*v*lamda)/(k+ZZ))*ZZ -((2*v*lamda)/(k+
ZZ))*FF+ (v/(k+ZZ))*ZZ- (v*(0.5*(L(j)+L(j-1)))*ZZ*(2*lamda*ZZ/
(0.5*(L(j)+L(j-1))))-(2*lamda*FF/(0.5*(L(j)+L(j-1)))))/((k+
ZZ).^2)-q*(0.5*(T(j)+T(j-1)));

        Gama_T111 = a*u(j-1)*(1-b*T(j-1))-a*b*u(j-1)*T(j-1)-
c*N(j-1)+((lamda*CCC)-(delta*lamda*(AAA.^2/BBB.^2))-CCC);
        Gama_T222 = (-(lamda*T(j-1)/L(j-1))*CCC+((delta*AAA.^2*
lamda*T(j-1))/(L(j-1)*BBB.^2)));
        Gama_N111 = ((2*g*T(j-1)*N(j-1))/(o+T(j-1).^2))-((2*g*
T(j-1).^3*N(j-1))/((o+T(j-1).^2).^2))-p*N(j-1);
        Gama_N222 = -f + ((g*T(j-1).^2)/(o+T(j-1).^2))-p*T(j-1);
        Gama_L111 = - ((2*v*L(j-1)*lamda)/(k+ZZZ))*EEE + ((2*v*
L(j-1)*lamda)/(k+ZZZ))*GGG + ((2*v*L(j-1))/((k+ZZZ*EEE))) -
(1/BBB.^2*(k+ZZZ).^2)*(v*delta.^2*AAA.^2*T(j-1).^2*L(j-1)*(-2*
lamda*EEE+2*lamda*GGG+2*EEE))-q*L(j-1)+r*N(j-1);
        Gama_L222 = -m + ((2*v*lamda)/(k+ZZZ))*ZZZ -((2*v*lamda)/
(k+ZZZ))*FFF + (v/(k+ZZZ))*ZZZ- (v*L(j-1)*ZZZ*(2*lamda*ZZZ/L(j-
1))-(2*lamda*FFF/L(j-1)))/((k+ZZZ).^2)-q*T(j-1);

        m1T = -(1+gamma1(j)*Gama_T1+gamma2(j)*Gama_N1+
gamma3(j)*Gama_L1);
        m1N = -(-gamma1(j)*c*T(j)+gamma2(j)*Gama_N2+
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
gamma3(j)*r*T(j));
        m1L = -(gamma1(j)*Gama_T2+gamma3(j)*Gama_L2);

        m2T = -(1+(gamma1(j)- h2*m1T)*Gama_T11+(gamma2(j)-
h2*m1N)*Gama_N11+(gamma3(j)- h2*m1L)*Gama_L11);
        m2N = -(-(gamma1(j)- h2*m1T)*c*0.5*(T(j)+T(j-1))+
(gamma2(j)- h2*m1N)*Gama_N22+(gamma3(j)- h2*m1L)*r*0.5*(T(j)+T(j-
1)));
        m2L = -((gamma1(j)- h2*m1T)*Gama_T22+(gamma3(j)- h2*m1L)*
Gama_L22);

        m3T = -(1+(gamma1(j)- h2*m2T)*Gama_T11+(gamma2(j)-
h2*m2N)*Gama_N11+(gamma3(j)- h2*m2L)*Gama_L11);
        m3N = -(-(gamma1(j)- h2*m2T)*c*0.5*(T(j)+T(j-1))+
(gamma2(j)- h2*m2N)*Gama_N22+(gamma3(j)- h2*m2L)*r*0.5*(T(j)+T(j-
1)));
        m3L = -((gamma1(j)- h2*m2T)*Gama_T22+(gamma3(j)- h2*m2L)*
Gama_L22);

        m4T = -(1+(gamma1(j)- h*m3T)*Gama_T111+(gamma2(j)-h*m3N)*
Gama_N111+(gamma3(j)- h*m3L)*Gama_L111);
        m4N = -(-(gamma1(j)- h*m3T)*c*T(j-1)+(gamma2(j)-h*m3N)*
Gama_N222+(gamma3(j)- h*m3L)*r*T(j-1));
        m4L = -((gamma1(j)- h*m3T)*Gama_T222+(gamma3(j)-h*m3L)*
Gama_L222);

        gamma1(j-1) = gamma1(j) -   (h/6)*(m1T + 2*m2T + 2*m3T +
m4T);
        gamma2(j-1) = gamma2(j) -   (h/6)*(m1N + 2*m2N + 2*m3N +
m4N);
        gamma3(j-1) = gamma3(j) -   (h/6)*(m1L + 2*m2L + 2*m3L +
m4L);
        u(j) = min(1,max(0,((-gamma1(j)*T(i)*a*(1-b*T(i)))/
2*beta)));
    end

    for i = 1:M
        m1T1 = a*T1(i)*(1-b*T1(i))-c*N1(i)*T1(i)-(delta*(((L1(i)/
T1(i)).^lamda)/(s+(L1(i)/T1(i)).^lamda))*T1(i));
        m1N1 = sigma-f*N1(i)+((g*((T1(i)).^2))/(o+((T1(i)).^2)))*
N1(i)-p*N1(i)*T1(i);
        m1L1 = -m*L1(i)+((v*((delta*(((L1(i)/T1(i)).^lamda)/
(s+(L1(i)/T1(i)).^lamda))*T1(i)).^2))/((k+(delta*(((L1(i)/T1(i)).^
lamda)/(s+(L1(i)/T1(i)).^lamda))*T1(i)).^2)))*L1(i)-q*L1(i)*
T1(i)+r*N1(i)*T1(i);

        m2T1 = a*(T1(i)+h2*m1T1)*(1-b*(T1(i)+h2*m1T1))-c*(N1(i)+
h2*m1N1)*(T1(i)+h2*m1T1)-(delta*((((L1(i)+h2*m1L1)/(T1(i)+
h2*m1T1)).^lamda)/(s+((L1(i)+h2*m1L1)/(T1(i)+h2*m1T1)).^lamda))*(T
1(i)+h2*m1T1));
        m2N1 = sigma-f*(N1(i)+h2*m1N1)+((g*((T1(i)+h2*m1T1).^2))/
(o+((T1(i)+h2*m1T1).^2)))*(N1(i)+h2*m1N1)-p*(N1(i)+h2*m1N1)*
(T1(i)+h2*m1T1);
        m2L1 = -m*(L1(i)+h2*m1L1)+((v*((delta*((((L1(i)+h2*m1L1)/
(T1(i)+h2*m1T1)).^lamda)/(s+((L1(i)+h2*m1L1)/(T1(i)+h2*m1T1)).^lam
da))*(T1(i)+h2*m1T1)).^2))/((k+(delta*((((L1(i)+h2*m1L1)/(T1(i)+h2
*m1T1)).^lamda)/(s+((L1(i)+h2*m1L1)/(T1(i)+h2*m1T1)).^lamda))*(T1(
i)+h2*m1T1)).^2)))*(L1(i)+h2*m1L1)-q*(L1(i)+h2*m1L1)*(T1(i)+h2*
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
m1T1)+r*(N1(i)+h2*m1N1)*(T1(i)+h2*m1T1);

        m3T1 = a*(T1(i)+h2*m2T1)*(1-b*(T1(i)+h2*m2T1))-c*(N1(i)+
h2*m2N1)*(T1(i)+h2*m2T1)-(delta*((((L1(i)+h2*m2L1)/(T1(i)+
h2*m2T1)).^lamda)/(s+((L1(i)+h2*m2L1)/(T1(i)+h2*m2T1)).^lamda))*(T
1(i)+h2*m2T1));
        m3N1 = sigma-f*(N1(i)+h2*m2N1)+((g*((T1(i)+h2*m2T1).^2))/
(o+((T1(i)+h2*m2T1).^2)))*(N1(i)+h2*m2N1)-p*(N1(i)+h2*m2N1)*
(T1(i)+h2*m2T1);
        m3L1 = -m*(L1(i)+h2*m2L1)+((v*((delta*((((L1(i)+h2*m2L1)/
(T1(i)+h2*m2T1)).^lamda)/(s+((L1(i)+h2*m2L1)/(T1(i)+h2*m2T1)).^lam
da))*(T1(i)+h2*m2T1)).^2))/((k+(delta*((((L1(i)+h2*m2L1)/(T1(i)+h2
*m2T1)).^lamda)/(s+((L1(i)+h2*m2L1)/(T1(i)+h2*m2T1)).^lamda))*(T1(
i)+h2*m2T1)).^2)))*(L1(i)+h2*m2L1)-q*(L1(i)+h2*m2L1)*(T1(i)+
h2*m2T1)+r*(N1(i)+h2*m2N1)*(T1(i)+h2*m2T1);

        m4T1 = a*(T1(i)+h*m3T1)*(1-b*(T1(i)+h*m3T1))-c*(N1(i)+
h*m3N1)*(T1(i)+h*m3T1)-(delta*((((L1(i)+h*m3L1)/(T1(i)+h*
m3T1)).^lamda)/(s+((L1(i)+h*m3L1)/(T1(i)+h*m3T1)).^lamda))*(T1(i)+
h*m3T1));
        m4N1 = sigma-f*(N1(i)+h*m3N1)+((g*((T1(i)+h*m3T1).^2))/
(o+((T1(i)+h*m3T1).^2)))*(N1(i)+h*m3N1)-p*(N1(i)+h*m3N1)*
(T1(i)+h*m3T1);
        m4L1 = -m*(L1(i)+h*m3L1)+((v*((delta*((((L1(i)+h*m3L1)/
(T1(i)+h*m3T1)).^lamda)/(s+((L1(i)+h*m3L1)/(T1(i)+h*m3T1)).^lamda)
)*(T1(i)+h*m3T1)).^2))/((k+(delta*((((L1(i)+h*m3L1)/(T1(i)+h*m3T1)
).^lamda)/(s+((L1(i)+h*m3L1)/(T1(i)+h*m3T1)).^lamda))*(T1(i)+h*m3T
1)).^2)))*(L1(i)+h*m3L1)-q*(L1(i)+h*m3L1)*(T1(i)+h*m3T1)+r*
(N1(i)+h*m3N1)*(T1(i)+h*m3T1);

        T1(i+1) = T1(i) + (h/6)*(m1T1 + 2*m2T1 + 2*m3T1 + m4T1);
        N1(i+1) = N1(i) + (h/6)*(m1N1 + 2*m2N1 + 2*m3N1 + m4N1);
        L1(i+1) = L1(i) + (h/6)*(m1L1 + 2*m2L1 + 2*m3L1 + m4L1);


    end
    temp =((-gamma1(j)*T(i)*a*(1-b*T(i)))/2*beta);
    u1 = min(1,max(0,temp));
    u = 0.5*(u1 + oldu);
end

fprintf('jumlah iterasi = %i ',kk)
y(1,:) = t;
y(2,:) = T;
y(3,:) = N;
y(4,:) = L;
y(5,:) = T1;
y(6,:) = N1;
y(7,:) = L1;

fprintf('Hasil Akhir = y1(:,end) ')
```

Lampiran 2. Program untuk Menggambarkan Simulasi Model Pertumbuhan Tumor dengan Kontrol dan Tanpa Kontrol

```
close
clear
clc
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
pilih1=0;
pilih2=0;

beta = 100;
a = 5.14*10^-1;
b = 1.02*10^-9;
c = 3.23*10^-7;
delta = 5.8;
lamda = 1.36;
s = 2.5;
sigma = 1.3*10^4;
f = 4.12*10^-2;
g = 2.5*10^-2;
o = 2.02*10^7;
p = 1.0*10^-7;
m = 2.0*10^-2;
v = 3.75*10^-2;
k = 2.0*10^7;
q = 3.42*10^-10;
r = 1.1*10^-7;
T0 = 1000000;
N0 = 10000;
L0 = 100;
Ta = 20;

y1 =
simulasi_skripsi(beta,a,b,c,delta,lamda,s,sigma,f,g,o,p,m,v,k,q,r,
T0,N0,L0,Ta);
disp('                ')
clc
while(pilih1==0)
    disp('   PILIH GRAFIK HASIL SIMULASI YANG INGIN DI TAMPILKAN
')
    disp('                ATAU MENGAKHIRI SIMULASI
')


disp('=====================================================')
    disp('                                                  ')
    disp('   1. POPULASI SEL TUMOR (T)')
    disp('   2. POPULASI SEL NK (N)')
    disp('   3. POPULASI SEL TCD8 (L)')
    disp('   4. MENAMPILKAN SELURUH GRAFIK')
    disp('   5. SELESAI')
    disp('                                                  ')
    disp('                                                  ')
    pilih2=input('SILAHKAN PILIH 1, 2, 3, 4, atau 5:');

    disp('                                                  ')
    disp('                                                  ')
    if((pilih2==1)|(pilih2==2) | (pilih2==3) | (pilih2==4) |
(pilih2==5))

                if(pilih2==1)
                    plot(y1(1,:),y1(2,:),'--black',y1(1,:),
y1(5,:),'*r')
                    xlabel('Waktu (Hari)')
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

```
                    ylabel('Jumlah Populasi Sel Tumor (T)')
                    legend('Dengan kontrol','Tanpa kontrol')
                    pilih1=0;
                elseif(pilih2==2)
                    plot(y1(1,:),y1(3,:),'--black',y1(1,:),
y1(6,:),'*r')
                    xlabel('Waktu (Hari)')
                    ylabel('Jumlah Populasi Sel NK (N)')
                    legend('Dengan kontrol','Tanpa kontrol')
                    pilih1=0;
                elseif(pilih2==3)
                    plot(y1(1,:),y1(4,:),'--black',y1(1,:),
y1(7,:),'*r')
                    xlabel('Waktu(Hari)')
                    ylabel('Jumlah Populasi Sel TCD8 (L)')
                    legend('Dengan kontrol','Tanpa kontrol')
                    pilih1=0;
                elseif(pilih2==4)
                    subplot(3,1,1);plot(y1(1,:),y1(2,:),'--
black',y1(1,:),y1(5,:),'*r')
                    subplot(3,1,1);xlabel('Waktu (Hari)')
                    subplot(3,1,1);ylabel('Sel Tumor')
                    legend('Dengan kontrol','Tanpa kontrol')
                    subplot(3,1,2);plot(y1(1,:),y1(3,:),'--
black',y1(1,:),y1(6,:),'*r')
                    subplot(3,1,2);xlabel('Waktu (Hari)')
                    subplot(3,1,2);ylabel('Sel NK')
                    subplot(3,1,3);plot(y1(1,:),y1(4,:),'--
black',y1(1,:),y1(7,:),'*r')
                    subplot(3,1,3);xlabel('Waktu (Hari)')
                    subplot(3,1,3);ylabel('Sel TCD8')

    pilih1=0;
                elseif(pilih2==5)
                   pilih1=1;
                end
    end
  clc
end
disp('')
    disp('')
    disp('')
    disp('')
    disp('HASIL AKHIR SIMULASI')
    y1(:,end)
pilih1=1;
disp('SELESAI')
```

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

RIWAYAT HIDUP

Elly Rohmatul Hidayah dilahirkan di Bojonegoro pada tanggal 06 Juli 1994, anak tunggal dari pasangan Bapak H. Fata Yasin dan Ibu Hj. Nur'aini. Pendidikan dasarnya ditempuh di MI Islamiyah Ngasem yang ditamatkan pada tahun 2006. Pada tahun yang sama dia melanjutkan pendidikan menengah pertama di MTs Negeri 1 Bojonegoro.

Pada tahun 2009 dia menamatkan pendidikannya, kemudian melanjutkan pendidikan menengah atas di MAN Model 1 Bojonegoro dan menamatkan pendidikan tersebut pada tahun 2012. Pendidikan berikutnya dia tempuh di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang melalui jalur SNMPTN tulis dengan mengambil Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi.

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG

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

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Elly Rohmatul Hidayah
Nim : 12610049
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika
Judul Skripsi : Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Tumor dengan Imunoterapi
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Fachrur Rozi, M.Si

	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	15 Maret 2016	Konsultasi Bab I & Bab II	1.
2.	11 April 2016	Revisi Bab I & Bab II	2.
3.	12 April 2016	Konsultasi Agama Bab I & II	3.
4.	03 Mei 2016	Revisi Agama Bab I & II	4.
5.	09 Mei 2016	Konsultasi Bab III	5.
6.	14 Juni 2016	Revisi Bab III	6.
7.	30 Agustus 2016	Konsultasi Agama Bab III	7.
8.	31 Agustus 2016	Revisi Agama Bab III	8.
9.	31 Agustus 2016	Acc Keseluruahan	9.
10.	31 Agustus 2016	Acc Agama Keseluruhan	10.

Malang, 22 September 2016
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

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

CENTRAL LIBRARY OF MAULANA MALIK IBRAHIM STATE ISLAMIC UNIVERSITY OF MALANG