

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA INTERAKSI SISTEM IMUN
DENGAN PERTUMBUHAN SEL TUMOR**

SKRIPSI

Oleh:
YUVITA EKA LESTARI
NIM. 06510002



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2011**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA INTERAKSI SISTEM IMUN
DENGAN PERTUMBUHAN SEL TUMOR**

SKRIPSI

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

Oleh:
YUVITA EKA LESTARI
NIM. 06510002

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2011**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA INTERAKSI
SISTEM IMUN DENGAN PERTUMBUHAN SEL TUMOR**

SKRIPSI

**Oleh:
YUVITA EKA LESTARI
NIM. 06510002**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

**Drs. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001**

**Ach. Nashichuddin, MA
NIP. 19730705 200003 1 002**

Tanggal 15 Januari 2011

**Mengetahui
Ketua Jurusan Matematika**

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

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA INTERAKSI
SISTEM IMUN DENGAN PERTUMBUHAN SEL TUMOR**

SKRIPSI

Oleh:
YUVITA EKA LESTARI
NIM. 06510002

Telah Dipertahankan di depan Dewan Penguji Tugas Akhir dan
Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan untuk
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal 20 Januari 2011

Susunan Dewan Penguji :	Tanda Tangan
1. Penguji Utama : <u>Hairur Rahman, S.Pd, M.Si</u> 19800429 200604 1 003	()
2. Ketua : <u>Wahyu Henky Irawan, M.Pd</u> 19710420 200003 1 003	()
3. Sekretaris : <u>Drs. Usman Pagalay, M.Si</u> 19650414 200312 1 001	()
4. Anggota : <u>Ach. Nashichuddin, MA</u> 19730705 200003 1 002	()

**Mengetahui dan Mengesahkan
Ketua Jurusan Matematika**

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

**PERNYATAAN
KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Yuvita Eka Lestari

NIM : 06510002

Fakultas / Jurusan : Saintek / Matematika

Judul penelitian : Analisis Model Matematika Pada Interaksi Sistem Imun
Dengan Pertumbuhan Sel Tumor

Menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa hasil penelitian saya ini tidak terdapat unsur-unsur penjiplakan karya penelitian atau karya ilmiah yang pernah dilakukan atau dibuat oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber kutipan dan daftar pustaka.

Apabila ternyata hasil penelitian ini terbukti terdapat unsur-unsur jiplakan, maka saya bersedia untuk mempertanggungjawabkan, serta diproses sesuai peraturan yang berlaku.

Malang,

Yang Membuat Pernyataan,

Yuvita Eka Lestari

NIM. 06510002

***Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.
Maka, apabila engkau selesai dari suatu urusan,
Kerjakanlah dengan sungguh-sungguh urusan yang
lain.***

(Q.S Alam Nasyrh 94: 7-9)

***The bad news is time flies,
The good news is you're the pilot
(Michael Althsuler)***

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Teriring rasa syukur tak henti pada Dzat Yang Maha Mencintai, yang paling tulus mencintai apa adanya diri..

Penulis persembahkan

Karya ini untuk orang-orang yang sangat berarti:

Bapak dan Ibu tercinta yang tanpa lelah selalu memberikan segalanya untukku. Terima kasih telah menjadi orang tua paling hebat di dunia.

Teman-teman matematika 06, terimakasih atas bantuannya.

Eva, bed, eni, terimakasih telah menjadi teman seperjuangan.

Mami, herle, kk' reni, devi, rona, damai dan semua Teman-teman SD4, yang selalu memberikan semangat.

Mz iroel, terimakasih atas doa, bantuan n semangatnya. ☺

Terimakasih kepada seluruh pihak yang tidak dapat disebutkan namanya satu persatu yang telah banyak membantu.

Semoga amal baik kalian dibalas oleh Allah SWT. Amiiiiiiiiin ☺

Teruslah berjuang untuk berbakti dan bangga kan kedua orangtua.

KATA PENGANTAR



Syukur Alhamdulillah penulis haturkan ke hadirat Allah SWT yang telah memberikan hidayah dan pertolonganNya sehingga penulis bisa menyelesaikan penyusunan skripsi berjudul “Analisis Model Matematika pada Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor” ini dengan baik.

Shalawat dan salam semoga tetap tercurahkan pada Nabi Muhammad SAW yang telah memberikan inspirasi dan teladan bagi manusia di semua aspek kehidupan.

Terselesainya penulisan skripsi ini tidak terlepas dari bantuan dan bimbingan dari banyak pihak. Untuk itu, pada kesempatan ini penulis dengan tulus memberikan penghargaan yang tinggi serta ucapan terima kasih yang dalam kepada:

1. Prof. Dr. H. Imam Suprayogo selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Drs. Sutiman Bambang Sumitro, SU., DSc. selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Abdussakir, M.Pd selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Drs. Usman Pagalay, M.Si selaku Dosen Pembimbing I, yang senantiasa dengan sabar memberikan bimbingan mulai awal hingga akhir.

5. Ach. Nashichuddin, MA selaku Dosen Pembimbing II, terima kasih atas semua bimbingan dan motivasi yang telah diberikan.
6. Segenap dosen jurusan matematika yang telah berjasa memberikan ilmu, membimbing dan memberikan motivasi selama masa perkuliahan.
7. Bapak M. Mochsan dan ibu Sutriani selaku orang tua yang memberikan doa, dukungan, semangat dan cinta.
8. Semua keluarga yang selalu mendoakan dan mendukung setiap langkah penulis.
9. Teman-teman matematika angkatan 2006, terima kasih atas motivasi, keceriaan dan kebersamaannya selama ini.
10. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu, yang telah banyak membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Semoga penulisan skripsi ini dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan bagi pembaca umumnya.

Malang, 15 Januari 2011

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	vii
ABSTRAK	viii
BAB I : PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.3. Tujuan.....	4
1.4. Manfaat.....	5
1.5. Batasan Masalah.....	5
1.6. Metode Penelitian.....	6
1.7. Sistematika Penulisan.....	7
BAB II : KAJIAN TEORI	
2.1. Persamaan Diferensial.....	8
2.2. Sistem Persamaan Diferensial Linier dan Sistem Persamaan Diferensial Tak Linier.....	9
2.3. Metode Numerik untuk Persamaan Diferensial Biasa.....	11
2.4. Model Matematika.....	15
2.4.1. Langkah-Langkah Pemodelan Matematika.....	16

2.4.2. Mekanisme <i>Michaelis-Menten</i>	18
2.5. Sistem Imun Manusia	21
2.5.1. Sel Pembunuh Alamiah (<i>Natural Killer: NK</i>)	23
2.5.2. Sel T (Limfosit T).....	24
2.5.3 Sel B (Limfosit B).....	24
2.5.4 Antibodi (Imunoglobulin).....	25
2.5.5 Sel T CD8+	26
2.6. Interaksi Sel dalam Respon Imun	27
2.7. Nikmat Kesehatan dalam Pandangan Islam.....	29
BAB III: PEMBAHASAN	
3.1. Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor.....	35
3.2. Deskripsi Model Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor.....	38
3.3. Interpretasi Model Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor.....	47
3.4. Korelasi Antara Nikmat Kesehatan dalam Perspektif Agama dengan Pemodelan.....	60
BAB IV: PENUTUP	
4.1 Kesimpulan	64
4.2 Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Langkah-Langkah dalam Pemodelan	16
Gambar 2.2 Pembentukan dan Penguraian Kompleks enzim-enzim	19
Gambar 2.3 Proses Sel NK Saat Menyerang Sel-Sel Kanker	24
Gambar 2.4 Sel T-Pembunuh Sedang Melawan Sel Kanker.....	26
Gambar 2.5 Keterkaitan Antar Sel-Sel Imun	28
Gambar 3.1 Diagram Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor	37
Gambar 3.2 Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor dengan Nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$	48
Gambar 3.3 Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor dengan Nilai $T = 10^5 \text{ sel/mm}^2$	49
Gambar 3.4 Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$	50
Gambar 3.5 Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$	51
Gambar 3.6 Grafik Solusi Tingkat Keefektifan Sel NK dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$	52
Gambar 3.7 Grafik Solusi Tingkat Keefektifan Sel T-CD8+ dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$	53
Gambar 3.8 Grafik Gabungan Solusi Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$	54
Gambar 3.9 Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor dengan Nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$	56
Gambar 3.10 Grafik Solusi Tingkat Keefektifan Sel NK dengan Nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$	57

Gambar 3.11 Grafik Solusi Tingkat Keefektifan Sel T-CD8+ dengan Nilai

$T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$ 58

Gambar 3.12 Grafik Gabungan Solusi Interaksi Sistem Imun dengan

Pertumbuhan Sel Tumor dengan Nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$,

$N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$ 59



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Nilai Parameter4



ABSTRAK

Lestari, Yuvita Eka. 2011. **Analisis Model Matematika Pada Interaksi Sistem Imun Dengan Pertumbuhan Sel Tumor**. Skripsi, Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: Drs. Usman Pagalay, M.Si

Ach. Nashichuddin, MA

Kata Kunci: pertumbuhan sel tumor, sel T CD8+, sel NK, pemodelan matematika.

Model matematika pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor memberikan kerangka analitis untuk menjawab pertanyaan yang spesifik tentang dinamika sistem imun dengan sel tumor. Model yang menggambarkan interaksi sel tumor dengan sel imun menggunakan sistem persamaan diferensial biasa. Penelitian ini dikhususkan pada peran sel NK dan sel T CD8+ dalam melawan pertumbuhan sel tumor.

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari secara mendalam asal mula pembentukan model interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor yang telah dirumuskan oleh L.G de Pillis dkk (2005) serta mengetahui perbedaan sel NK dan sel T CD8+ dalam melawan pertumbuhan sel tumor. Untuk menambah pemahaman, dipaparkan pula grafik modelnya. Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan, yaitu dengan memaparkan hasil kajian literatur dan olah pikir peneliti mengenai suatu topik kajian.

Hasil penelitian yang dilakukan oleh L.G de Pillis dkk (2005) menunjukkan bahwa model interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor berupa sistem persamaan diferensial biasa sebagai berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(1-bT) - cNT - d \frac{(L/T)^\lambda T}{s + (L/T)^\lambda}$$

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

$$\frac{dL(t)}{dt} = -mL + \frac{j \left(d \frac{(L/T)^\lambda T}{s + (L/T)^\lambda} \right)^2}{k + \left(d \frac{(L/T)^\lambda T}{s + (L/T)^\lambda} \right)^2} L - qLT + rNT$$

Simulasi komputer menunjukkan bahwa sel NK selalu lebih dulu teraktivasi sebelum sel T CD8+ teraktivasi yang dikarenakan sel NK merupakan imunitas alamiah yang sudah ada sejak lahir.

ABSTRACT

Lestari, Yuvita Eka. 2011. **Analysis of Mathematic Models in Immune System Interaction with Tumour Cell Growth**. Thesis, Department of Mathematics Faculty of Science and Technology, Islamic State University (UIN) of Maulana Malik Ibrahim of Malang

Advisors: Drs. Usman Pagalay, M.Si.

Ach. Nashichuddin, MA

Keywords: growth of tumour cells, CD8 + T cells, NK cells, mathematical modelling.

The mathematic model in the interaction of the immune system with tumour cell growth provides an analytical framework to answer specific questions about the dynamics of the immune system with tumour cells. A model that describes the interaction of tumour cells with immune cells using a system of ordinary differential equations. This research is devoted to the role of NK cells and CD8 + T cells against tumour cell growth.

This research aims to study in depth the origin of the formation of model immune system interaction with the growth of tumour cells that have been formulated by L. G de Pillis et al, and to know the difference NK cells and CD8 + T cells against tumour cell growth. To enlarge the knowledge, also presented graph model. This study based of the research literature, namely by describing the results of literature review and research process to think about a topic of study.

Results of research conducted by LG de Pillis et al, showed that the interaction model of the immune system with tumour cell growth in a system of ordinary differential equations as follows:

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(1-bT) - cNT - d \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T$$

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

$$\frac{dL(t)}{dt} = -mL + \frac{j \left(d \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2}{k + \left(d \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2} L - qLT + rNT$$

Computer simulations indicate that NK cells are always activated first before CD8 + T cells activated NK cells is due to natural immunity that has been there since birth.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Sejarah menunjukkan bahwa matematika memang dibutuhkan manusia. Matematika merupakan salah satu ilmu dasar yang harus dikuasai setiap manusia, terutama oleh siswa sekolah. Tidak semua orang mampu menjadi matematikawan atau ilmunan. Tetapi, agar orang dapat memahami dunia yang makin modern ini perlu sedikit banyak mengetahui tentang matematika sehingga pengetahuan matematika akan membawa orang lebih berjaya baik di sekolah, di rumah, maupun di masa depannya. Matematika selalu mengalami perkembangan yang berbanding lurus dengan kemajuan sains dan teknologi. Salah satu cabang dari ilmu matematika adalah pemodelan matematika.

Model matematika adalah model yang menggambarkan suatu permasalahan dalam persamaan matematika. Model matematika ini sifatnya abstrak dan menggunakan seperangkat simbol matematika untuk menunjukkan komponen-komponen dan korelasinya dalam kehidupan nyata, sehingga permasalahan yang ada dapat dituangkan ke dalam bahasa matematika. Persamaan dalam model matematika merupakan pendekatan terhadap suatu fenomena fisik. Persamaan diferensial adalah salah satu persamaan yang dapat digunakan dalam menyelesaikan pemodelan matematika (Baiduri, 2002: 1).

Allah SWT berfirman:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

”Sesungguhnya kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran”.
(QS. Al-Qomar, [54]: 49)

Alam semesta beserta isinya diciptakan oleh Allah berdasarkan ukuran-ukuran yang sangat cermat dan teliti, dengan perhitungan yang tepat serta persamaan yang seimbang. Jadi, pada dasarnya manusia tidak bisa membuat ukuran (rumus) sedikitpun, manusia hanya menemukan ukuran atau persamaan yang sudah ada pada penciptaan alam semesta. Dengan pemodelan matematika, pemodel hanya mencari persamaan-persamaan yang berlaku pada fenomena, sehingga ditemukan suatu model matematika (Yulinar, 2009).

Semua yang manusia miliki di dunia ini tak lain adalah nikmat yang diberikan Allah kepada manusia. Mulai dari makanan yang manusia makan, udara yang manusia hirup, anggota badan yang lengkap sampai pada sel-sel terkecil yang ada di dalam tubuh manusia. Hal ini sesuai dengan firman Allah SWT yang berbunyi:

وَإِنْ تَعُدُّوا نِعْمَةَ اللَّهِ لَا تُحْصُوهَا ۗ إِنَّ اللَّهَ لَغَفُورٌ رَّحِيمٌ ﴿١٨﴾

”Dan jika kamu menghitung-hitung nikmat Allah, niscaya kamu tak dapat menentukan jumlahnya. Sesungguhnya Allah benar-benar Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.” (QS. An-Nahl [16]: 18)

Allah SWT telah memberikan nikmat kepada manusia yang berupa bumi, lautan, gunung-gunung dan lain sebagainya yang mana manusia dapat mengambil

manfaat dari apa yang telah diciptakanNya sehingga setiap sel yang ada di dalam tubuh manusia tidak terlepas dari beberapa nikmat yang diberikan Allah SWT untuk manusia.

Seperangkat sistem pertahanan tubuh atau biasa disebut sistem imun. Guna dari sistem imun yang diberikan oleh Allah SWT adalah untuk menjaga tubuh manusia dari serangan virus atau bakteri yang masuk ke dalam tubuh manusia.

Sistem imun manusia terdiri dari sistem imun nonspesifik dan spesifik. Sistem imun nonspesifik terdiri dari kulit dan membran mukosa, sel-sel fagosit, komplemen, lisozim, interferon, dan berbagai faktor humoral lain. Sistem imun spesifik meliputi sistem produksi antibodi oleh sel B dan sistem imunitas seluler oleh sel T. Dalam tubuh, sistem imun non spesifik dan spesifik bekerja sama untuk melenyapkan infeksi. Respon imun ditengahi 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), sel asesori (basofil, sel mast, dan trombosit), sel jaringan dan lainnya (Wahab dan julia, 2002: 2). Sel-sel tersebut tidak bisa dipandang secara terpisah karena sel-sel tersebut akan saling berinteraksi ketika terdapat zat-zat berbahaya atau penyakit yang masuk ke dalam tubuh. Mereka akan saling bekerja sama untuk melawan zat-zat berbahaya tersebut. Itulah sebabnya sistem imun memiliki peran yang amat penting dalam tubuh manusia.

Berdasarkan eksperimen yang telah dilakukan L.G de Pillis dkk (2005), yaitu mengenai interaksi antara pertumbuhan sel tumor dengan respon imun

khususnya pada peran sel NK dan sel T CD8+ dalam menekan sel-sel tumor pada tikus dan manusia maka penulis bermaksud menganalisis model matematika tersebut menggunakan solusi persamaan differensial biasa dengan metode numerik sebagai penyelesaiannya. Berdasarkan uraian tersebut, maka penulis mengambil judul “**Analisis Model Matematika pada Interaksi Sistem Imun dengan Pertumbuhan Sel Tumor**”.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, masalah yang akan dibahas dalam skripsi ini adalah:

1. Bagaimana mendeskripsikan model matematika pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor?
2. Bagaimana perbedaan peran sel NK dan sel T CD8+ berdasarkan model matematika pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor?

1.3. Tujuan

Dari rumusan masalah di atas, maka tujuan penulisan skripsi ini adalah untuk:

1. Mengetahui deskripsi model matematika pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor.
2. Mengetahui perbedaan peran sel NK dan sel T CD8+ berdasarkan model matematika pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor.

1.4. Manfaat

Penulisan skripsi ini diharapkan dapat memberikan manfaat bagi:

1. Penulis

Memperluas pengetahuan tentang pengembangan keilmuan mengenai penggunaan persamaan diferensial dalam menyelesaikan permasalahan.

2. Pembaca

Skripsi ini dapat dijadikan sebagai rujukan dalam melakukan penelitian selanjutnya mengenai pencarian solusi dari sistem persamaan diferensial, baik secara analitis maupun numerik. Selain itu, skripsi ini diharapkan bermanfaat sebagai wacana dan pengetahuan tentang model matematika pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor.

3. Lembaga

Penulisan skripsi ini bermanfaat sebagai tambahan perbendaharaan karya tulis ilmiah.

1.5. Batasan Masalah

1. Sel efektor yang dibahas dikhususkan pada sel NK dan sel T CD8+.
2. Interpretasi model hanya menggunakan nilai parameter yang tersedia pada literatur.

1.6. Metode Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan cara studi literatur dengan mempelajari buku teks penunjang, karya ilmiah yang disajikan dalam bentuk jurnal dan

konsultasi dengan dosen pembimbing. Penelitian kepustakaan yaitu penelitian yang dalam menunjukkan penelitiannya dilakukan dengan cara mendalami, mencermati, menelaah dan mengidentifikasi pengetahuan yang ada dalam kepustakaan. Pada penulisan skripsi ini, penulis hanya menggunakan data yang dikutip dari jurnal. Sedangkan referensi yang dijadikan acuan utama dalam pembuatan karya tulis ini adalah karya tulis oleh Lisette G. de Pillis, Ami E. Radunskaya, dan Charles L. Wiseman yang berjudul *A Validated Mathematical Model of Cell-Mediated Immune Response to Tumor Growth*. Lebih lanjut, langkah-langkah dalam melakukan penelitian adalah:

1. Merumuskan Masalah

Sebelum memulai kegiatan, peneliti harus membuat rancangan terlebih dahulu. Penelitian bermula dari suatu masalah yang akan dipecahkan dan dicari jalan keluarnya secara ilmiah.

2. Mengumpulkan Data

Dengan menggunakan metode kepustakaan, penulis mengumpulkan data-data yang relevan dengan pembahasan.

3. Menganalisis

Langkah-langkah yang dilakukan dalam menganalisis adalah: (1) menentukan model, (2) mendeskripsikan model, (3) simulasi komputer untuk model dan (4) interpretasi model berdasarkan simulasi komputer.

4. Membuat Kesimpulan

Kesimpulan didasarkan pada data yang telah dikumpulkan dan merupakan jawaban dari masalah yang dikemukakan.

5. Melaporkan

Langkah terakhir dari kegiatan penelitian ini adalah menyusun laporan dari penelitian tersebut.

1.7. Sistematika Penulisan

Penulis membagi karya tulis ini ke dalam empat bab. Adapun sistematikanya adalah sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN, berisi latar belakang, rumusan masalah, tujuan, manfaat, batasan masalah, metode penelitian, dan sistematika pembahasan.

BAB II KAJIAN TEORI, berisi dasar-dasar teori sebagai acuan dalam penulisan skripsi, seperti tentang persamaan diferensial, sistem persamaan diferensial linier dan tak linier, metode numerik untuk persamaan diferensial biasa, model matematika, sistem imun manusia, interaksi sel dalam respon imun, nikmat kesehatan dalam pandangan islam.

BAB III PEMBAHASAN, interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor, deskripsi model, interpretasi model berdasarkan simulasi komputer, korelasi antara nikmat kesehatan dalam perpektif agama dengan pemodelan.

BAB IV PENUTUP, berisi kesimpulan dan saran.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Persamaan Diferensial

Definisi persamaan diferensial:

Persamaan diferensial adalah persamaan yang di dalamnya terdapat turunan-turunan (Ault dan Ayres, 1992:1).

Disebut Persamaan diferensial biasa (PDB) jika terdapat variabel bebas yang tunggal, turunannya merupakan turunan biasa.

Contoh PDB:

1. $\frac{dy}{dx} = \cos x$

2. $\frac{d^2y}{dx^2} + 3\frac{dy}{dx} + 2y = 0$

Disebut persamaan diferensial parsial (PDP) jika terdapat dua atau lebih variabel bebas dan turunannya adalah turunan.

Contoh PDP:

1. $\frac{\partial^2 y}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 y}{\partial z^2} = 0$

2. $x \frac{\partial f}{\partial x} + y \frac{\partial f}{\partial y} = nf$

Definisi Order dan Degree:

Tingkat (*order*) dari suatu persamaan diferensial ditentukan oleh tingkat tertinggi yang terdapat dalam persamaan tersebut. Pada contoh (1) adalah persamaan tingkat satu sedangkan contoh (2) adalah persamaan tingkat dua.

Pangkat (*derajat, degree*) dari suatu persamaan diferensial yang dipandang sebagai suatu polynomial dalam turunan adalah pangkat turunan yang mempunyai tingkat tertinggi yang timbul dalam persamaan tersebut (Ault dan Ayres, 1992:1).

Misalkan pada persamaan berikut:

$$\left[\frac{d^2 y}{dx^2} \right]^3 + \left[\frac{dy}{dx} \right]^4 - x^7 y = \sin x$$

Persamaan tersebut adalah persamaan tingkat dua dan berpangkat tiga. Hal ini dikarenakan tingkat tertinggi dari turunan adalah tingkat dua.

2.2 Sistem Persamaan Diferensial Linier dan Sistem Persamaan Diferensial

Tak Linier

Sistem persamaan diferensial adalah persamaan yang terdiri lebih dari satu persamaan yang saling terkait.

Sistem dari dua persamaan diferensial dengan fungsi yang tidak diketahui berbentuk:

$$\begin{aligned} \dot{x}_1 &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + f_1(t) \\ \dot{x}_2 &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + f_2(t) \end{aligned} \quad (2.1)$$

Dimana koefisien $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$, dan fungsi-fungsi f_1, f_2 ; semua merupakan fungsi t yang kontinu pada suatu selang I dan x_1, x_2 adalah fungsi t yang tidak diketahui. Seperti biasanya titik di atas x_1 dan x_2 menyatakan turunan menurut peubah bebas t .

Sistem persamaan diferensial linier dengan n buah fungsi-fungsi yang tidak diketahui berbentuk:

$$\begin{aligned}\dot{x} &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \dots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t) \\ \dot{x} &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \dots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t) \\ &\vdots \\ \dot{x} &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \dots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t)\end{aligned}\tag{2.2}$$

Atau secara singkat:

$$\dot{x} = \sum_{j=1}^n a_{ij}(t)x_j + f_i(t) \quad I = 1, 2, \dots, n$$

(Finizio dan Ladas, 1988:132)

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

$$\begin{aligned}\dot{x} &= ax + by + F(x, y) \\ \dot{y} &= cx + dy + G(x, y)\end{aligned}\tag{2.3}$$

Dimana $ad - bc \neq 0$

Dalam menyelesaikan sistem persamaan diferensial linier dan sistem persamaan diferensial tak linier juga dapat menggunakan metode eksplisit yang diperluas sesuai dengan tingkat kesukaran, yaitu dengan metode eliminasi (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial dalam dua fungsi yang tidak diketahui dan dengan koefisien konstan) dan metode matriks (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial dalam n buah fungsi yang tidak diketahui dan dengan koefisien konstan). Persamaan diferensial tak linier seringkali muncul dalam penerapan, tetapi hanya beberapa tipe persamaan diferensial linier dan persamaan diferensial tak linier (sebagai contoh: terpisah, homogen, eksak) yang dapat diselesaikan secara eksplisit.

2.3 Metode Numerik untuk Persamaan Diferensial Biasa

Metode numerik adalah suatu teknik penyelesaian yang diformulasikan secara matematis dengan cara operasi hitungan atau aritmatik dan dilakukan secara berulang-ulang dengan bantuan komputer atau secara manual.

Diberikan persamaan diferensial orde satu berbentuk:

$$y' = \frac{dy}{dx} f(x, y) \text{ dengan } y(x_0) = y_0 \quad (2.4)$$

Untuk menyelesaikan persamaan differensial secara numerik dapat menggunakan metode Runge-Kutta. Metode ini mencapai ketelitian yang sama dengan pendekatan deret Taylor tanpa memerlukan perhitungan yang lebih tinggi. Bentuk umum Runge-Kutta adalah:

$$y_{n+1} = y_n + hf(x_n, y_n) \quad (2.5)$$

Dimana $f(x_n, y_n)$ dapat ditulis sebagai:

$$f(x_n, y_n) = a_1k_1 + a_2k_2 + a_3k_3 + \dots + a_nk_n \quad (2.6)$$

Dengan $a_i (i = 1, 2, 3, \dots, n)$ adalah konstanta dan setiap $k_i (i = 1, 2, 3, \dots, n)$ besarnya adalah:

$$\begin{aligned} k_1 &= f(x_n, y_n) \\ k_2 &= f(x_n + p_1h, y_n + q_{1,1}k_1) \\ k_3 &= f(x_n + p_2h, y_n + q_{2,1}k_1h + q_{2,2}k_2h) \\ &\vdots \\ k_n &= hf(x_n + p_{n-1}h, y_n + q_{n-1,2}k_1h + q_{n-1,n-1}k_{n-1}h) \end{aligned} \quad (2.7)$$

Nilai-nilai dari a_i, p_i, q_{ij} dapat dicari dengan mengevaluasi Persamaan (2.5) dan Persamaan (2.7) kedalam deret Taylor.

Bentuk orde empat dari Persamaan (2.5) adalah:

$$y_{n+1} = y_n + (ak_1 + bk_2 + ck_3 + k_4) \quad (2.8)$$

Dimana

$$\begin{aligned} k_1 &= hf(x_n, y_n) \\ k_2 &= hf(x_n + mh, y_n + mk_1) \\ k_3 &= hf(x_n + nh, y_n + nk_2) \\ k_4 &= hf(x_n + ph, y_n + pk_3) \end{aligned} \quad (2.9)$$

Untuk menentukan nilai-nilai a, b, c, d, m, n dan p pada Persamaan (2.5) dicari bentuk deret Taylor orde empatnya sebagai berikut:

$$\begin{aligned} y_{n+1} &= y_n + y^{(1)}(x_n, y_n)h + y^{(2)}(x_n, y_n)\frac{h^2}{2} + y^{(3)}(x_n, y_n)\frac{h^3}{6} + \\ & y^{(4)}(x_n, y_n)\frac{h^4}{24} + 0(h^5) \\ y_{n+1} &= y_n + f(x_n, y_n)h + y^{(1)}(x_n, y_n)\frac{h^2}{2} + \\ & y^{(2)}(x_n, y_n)\frac{h^3}{6} + y^{(3)}(x_n, y_n)\frac{h^4}{24} + 0(h^5) \end{aligned} \quad (2.10)$$

Dengan

$$\begin{aligned} y^{(1)} &= f(x_n, y_n) = f \\ y^{(2)} &= f^{(1)}(x_n, y_n) = f^{(1)} = f_x + f_y y' = f_x + f_y f \\ y^{(3)} &= f^{(2)}(x_n, y_n) = f^{(2)} = f_{xx} + f_{xy} f + f_{yx} f + f_{yy} f^2 + f_y f_x + f_y^2 \\ &= f_{xx} + 2f_{xy} f + 2f_{yy} f^2 + f_x f_y + f_y^2 f \\ y^{(4)} &= f^{(3)}(x_n, y_n) = f^{(3)} = f_{xxx} + 3ff_{xxy} + 3f^2 f_{xyy} + 3f^2 f_{xyy} + f^3 f_{yyy} + \\ & f_y(f_{xx} + 2ff_{xy} + f^2 f_{yy}) + 3(f_x + ff_y)(f_{xy} + ff_{yy}) + f_y^2(f_x + ff_y) \end{aligned} \quad (2.11)$$

Misalkan :

$$\begin{aligned} F_1 &= f_x + ff_y \\ F_2 &= f_{xx} + 2f_{xy} + f^2 f_{yy} \\ F_3 &= f_{xxx} + 3ff_{xxy} + 3f^2 f_{xyy} + f^3 f_{yyy} \end{aligned} \quad (2.12)$$

Persamaan (2.11) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned} y^{(1)} &= f \\ y^{(2)} &= F_1 \\ y^{(3)} &= F_2 + f_y F_1 \\ y^{(4)} &= F_3 + f_y F_2 + 3F_1(f_{xy} + ff_{yy}) + f_y^2 F_1 \end{aligned} \quad (2.13)$$

Taylor pada Persamaan (2.10) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} y_{n+1} &= y_n + hf + \frac{1}{2}h^2 F_1 + \frac{1}{6}h^3 (F_2 + f_y F_1) + \\ &\quad \frac{1}{24}h^4 [F_3 + f_y F_2 + 3(f_{xy} + ff_{yy})F_1 + f_y^2 F_1] + 0(h^5) \end{aligned} \quad (2.14)$$

Persamaan (2.9) dibuat deret Taylornya, kemudian Persamaan (2.12) disubstitusi kedalamnya sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned} k_1 &= hf \\ k_2 &= h \left[f + mhF_1 + \frac{1}{2}m^2 F_2 + \frac{1}{6}m^3 F_3 \right] + 0(h^5) \\ k_3 &= h \left[f + nhF_1 + \frac{1}{2}h^2 (n^2 F_2 + 2mnf_y + F_1) + \right. \\ &\quad \left. \frac{1}{6}h^3 (n^3 F_3 + 3m^2 nf_y F_2 + 6mn^2 (f_{xy} + ff_{yy})F_1) \right] + 0(h^5) \\ k_4 &= h \left[f + phF_1 + \frac{1}{2}h^2 (p^2 F_2 + 2npf_y + F_1) + \right. \\ &\quad \left. \frac{1}{6}h^3 (p^3 F_3 + 3n^2 pf_y F_2 + 6np^2 (f_{xy} + ff_{yy})F_1 + 6mnpf_y^2 F) \right] + 0(h^5) \end{aligned} \quad (2.15)$$

Substitusikan Persamaan (2.15) kedalam Persamaan (2.8) menjadi:

$$\begin{aligned}
 y_{n+1} = & y_n + (a + b + c + d)hf + (bm + cn + dp)h^2 F_1 + \\
 & \frac{1}{2}(bm^2 + cn^2 + dp^2)h^3 F_2 + \frac{1}{6}(bm^3 + cn^3 + dp^3)h^4 F_3 + \\
 & (cmn + dnp)h^3 f_y F_1 + \frac{1}{2}(cm^2 n + dn^2 p)h^4 f_y F_2 + \\
 & (cmn^2 + dnp^2)h^4 (f_{xy} + ff_{yy})F_1 + dmnph^4 f_y^2 F_1 + 0(h^5)
 \end{aligned} \tag{2.16}$$

Persamaan (2.14) dibandingkan dengan Persamaan (2.16) sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned}
 a + b + c + d &= 1 \\
 bm + cn + dp &= \frac{1}{2} \\
 bm^2 + cn^2 + dp^2 &= \frac{1}{3} \\
 bm^3 + cn^3 + dp^3 &= \frac{1}{4} \\
 cmn + dnp &= \frac{1}{6} \\
 cmm^2 + dnp^2 &= \frac{1}{8} \\
 cm^2 n + dn^2 p &= \frac{1}{12} \\
 dmn p &= \frac{1}{24}
 \end{aligned} \tag{2.17}$$

Delapan Persamaan ini dicari penyelesaiannya dan didapatkan:

$$m = n = \frac{1}{2}, p = 1, a = d = \frac{1}{6}, b = c = \frac{1}{3} \tag{2.18}$$

Nilai-nilai yang telah didapatkan disubstitusikan ke dalam Persamaan (2.7) dan

Persamaan (2.8) sehingga diperoleh:

$$y_{n+1} = y_n + \frac{1}{6}(k_1 + 2k_2 + 2k_3 + k_4) \tag{2.19}$$

Dengan

$$\begin{aligned}
 k_1 &= hf(x, y) \\
 k_2 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_1\right) \\
 k_3 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_2\right) \\
 k_4 &= hf\left(x_n + \frac{1}{2}h, y_n + \frac{1}{2}k_3\right)
 \end{aligned} \tag{2.20}$$

(Munir, 2008: 390)

2.4 Model Matematika

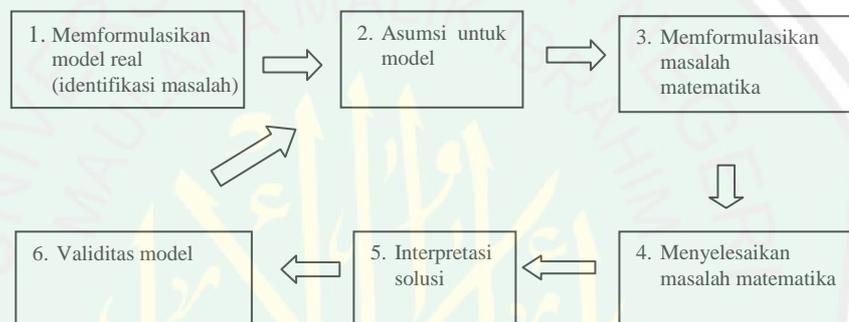
Pemodelan matematika adalah suatu proses yang menjalani tiga tahap yaitu (Pamuntjak dan Santoso, 1990: 1):

1. Perumusan model matematika.
2. Penyelesaian dan /atau analisis model matematika.
3. Penginterpretasian hasil ke situasi nyata.

Jadi model matematika merupakan sekumpulan persamaan matematika yang dapat menggambarkan perilaku dari suatu sistem. Dalam menyusun suatu model, kita harus mengetahui hubungan antara matematika dengan sistem yang akan didekati, khususnya faktor-faktor yang berkaitan dengan sistem tersebut. Pendekatan model yang digunakan sangat bergantung pada tujuan yang ingin dicapai.

2.4.1 Langkah Pemodelan Matematika

Dalam bagian ini disajikan proses formulasi fenomena atau kelakuan dunia nyata dalam bentuk matematika. Matematika yang digunakan adalah persamaan diferensial. Langkah dalam pemodelan masalah dunia nyata diilustrasikan dalam diagram berikut (Baiduri, 2002: 14):



Gambar 2.1. Langkah-langkah dalam Pemodelan

Selanjutnya langkah-langkah pemodelan dapat dijelaskan sebagai berikut:

1. Identifikasi masalah.

Pemodel harus mempunyai kemampuan yang cukup dalam formulasi verbal agar masalah bisa ditranslasikan ke dalam bahasa matematika. Translasi ini akan terus diselesaikan pada langkah berikutnya.

2. Membuat asumsi.

Secara umum kita tidak bisa mengharap bahwa semua faktor yang berpengaruh pada peristiwa yang sedang kita amati dapat dimodelkan dengan matematika. Hal ini disederhanakan dengan mereduksi banyaknya faktor yang berpengaruh terhadap kejadian yang sedang diamati sehingga kompleksitas

persoalan bisa direduksi dengan mengasumsikan hubungan sederhana antara variabel. Asumsi disini dibagi dalam dua kategori utama:

a. Klasifikasi variabel.

Apapun yang mempengaruhi tingkahlaku pengamatan pada langkah 1, akan diidentifikasi sebagai variabel, baik berupa variabel bebas maupun variabel terikat. Dalam model akan dijelaskan variabel terikat dan sisanya sebagai variabel bebas. Kita juga boleh memilih variabel mana yang mesti diabaikan.

b. Menentukan interelasi antara variabel yang terseleksi untuk dipelajari.

Sebelum membuat hipotesa tentang relasi antara variabel secara umum kita membuat beberapa penyederhanaan tambahan. Persoalan mungkin cukup kompleks bahwa relasi antara semua variabel tidak bisa dilihat secara permulaan. Dalam kasus ini kita biasanya membuat sub model. Disini satu atau lebih variabel bebas dipelajari secara terpisah. Perlu diperhatikan bahwa submodel ini terintegral terhadap asumsi yang dibuat pada model utama.

3. Menyelesaikan atau menginterpretasi model

Melihat apakah model yang disusun sudah cukup dengan cara memperhatikan semua submodel. Selanjutnya model tersebut akan diselesaikan secara matematika. Dalam hal ini model yang kita gunakan dan penyelesaiannya menggunakan persamaan diferensial. Seringkali disini kita mengalami kesulitan untuk menyelesaikan model dan interpretasi model. Dalam kondisi ini kita kembali ke langkah 2 dan membuat asumsi sederhana tambahan atau kembali kelangkah 1 untuk membuat definisi ulang dari permasalahan. Penyederhanaan

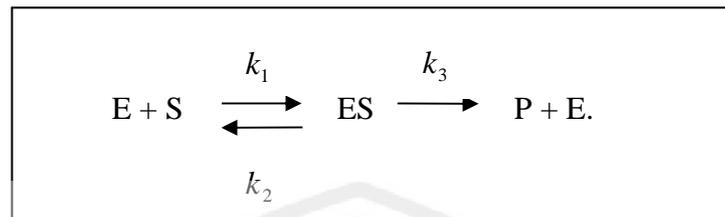
atau definisi ulang sebuah model merupakan bagian yang penting dalam matematika model.

4. Verifikasi model

Sebelum menggunakan model untuk menyimpulkan kejadian dunia nyata, model tersebut mesti diuji. Ada beberapa pertanyaan yang diajukan sebelum melakukan uji dan mengumpulkan data. Pertama, apakah model menjawab masalah yang diidentifikasi pada langkah 1 atau apakah kita menyimpang dari isu utama seperti yang dikonstruksi dalam model? Kedua, apakah model membuat pemikiran yang sehat? Ketiga, bisakah kita mengumpulkan data untuk menguji dan mengoperasikan model dan apakah model memenuhi syarat bila diuji? Dalam mendesain sebuah tes untuk model yang kita buat, kita sebaiknya menggunakan data aktual yang diperoleh dari observasi empirik (Baiduri, 2002: 15).

2.4.2 Mekanisme *Michaelis - Menten*

Mekanisme *Michaelis - Menten* adalah mekanisme sederhana tentang kinetika enzim. Menurut mekanisme ini, substrat S dikombinasikan dengan molekul enzim E membentuk kompleks enzim-substrat ES. Kemudian senyawa kompleks ES mengalami dua kemungkinan penguraian yaitu menjadi E dan S kembali atau menghasilkan E dan produk P (Lehninger, 1982: 149). Mekanisme di atas dapat disederhanakan menjadi bagan berikut ini:



Gambar 2.2. Pembentukan dan penguraian kompleks enzim-substrat

k_1 , k_2 dan k_3 masing-masing ialah tetapan kecepatan reaksi pembentukan kompleks ES, tetapan (konstanta) kecepatan reaksi pembentukan kembali E dan S, dan tetapan (konstanta) kecepatan reaksi penguraian kompleks ES menjadi enzim dan hasil reaksi.

Kecepatan reaksi pembentukan kompleks ES ialah:

$$\begin{aligned}
 V_1 &= k_1(E)(S) \\
 V_1 &= k_1[(E_0) - (ES)](S)
 \end{aligned}
 \tag{2.21}$$

(E_0) : konsentrasi enzim total

$(E_0) - (ES)$ menyatakan konsentrasi enzim yang masih bebas dan (S) ialah konsentrasi substrat. Kecepatan penguraian kompleks ES menjadi E dan S kembali adalah:

$$V_2 = k_2(ES)
 \tag{2.22}$$

Sedangkan kecepatan penguraian ES menjadi E dan P ialah:

$$V_3 = k_3(ES)
 \tag{2.23}$$

Jadi kecepatan penguraian ES ialah:

$$V_2 + V_3 = k_2(ES) + k_3(ES)
 \tag{2.24}$$

Dalam keadaan keseimbangan maka kecepatan pembentukan ES sama dengan kecepatan penguraian ES. Jadi:

$$k_1[(E_0) - (ES)](S) = k_2(ES) + k_3(ES) \quad (2.25)$$

$$\text{Atau } k_1[(E_0) - (ES)](S) = [k_2 + k_3](ES) \quad (2.26)$$

Sehingga:

$$\frac{[(E_0) - (ES)](S)}{(ES)} = \frac{k_2 + k_3}{k_1} = K_m \quad (2.27)$$

K_m ialah konstanta *Michaelis-Menten*.

Dari Persamaan (2.27) dapat diperoleh konsentrasi kompleks enzim substrat sebagai berikut:

$$(ES) = \frac{(E_0)(S)}{K_m + (S)} \quad (2.28)$$

Kecepatan permulaan terjadinya hasil reaksi P sebanding dengan konsentrasi ES atau:

$$V = k_3(ES) \quad (2.29)$$

Apabila konsentrasi substrat sangat besar sehingga semua enzim membentuk kompleks enzim-substrat, maka kecepatan reaksi ialah maksimal dan dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$V_{maks} = k_3(E_0) \quad (2.30)$$

Harga (ES) dalam Persamaan (2.28) dimasukkan kedalam Persamaan (2.29), maka diperoleh:

$$V = \frac{(E_0)(S)}{K_m + (S)} \quad (2.31)$$

Dengan jalan memasukkan Persamaan (2.30) kedalam Persamaan (2.31) maka diperoleh:

$$V = \frac{V_{maks}(S)}{K_m + (S)} \quad (2.32)$$

Persamaan (2.32) disebut persamaan *Michaelis-Menten* (Poedjiadi, 1994: 147).

Persamaan *Michaelis-Menten* di atas seringkali digunakan untuk menjelaskan laju pertumbuhan dari suatu organisme ketika laju pertumbuhannya tergantung pada konsentrasi nutrisi dan mencapai kondisi jenuh saat konsentrasi dari nutrisi cukup melimpah. Misalkan konsentrasi dari nutrisi adalah s , maka laju pertumbuhan $r(s)$ dinyatakan secara matematis sebagai

$$r(s) = \frac{\mu_{max}s}{k_m + s}, s \geq 0 \quad (2.33)$$

dimana μ_{max} dan k_m adalah konstanta positif. Persamaan (2.33) dikenal sebagai fungsi pertumbuhan *Monod*.

2.5 Sistem Imun Manusia

Sistem imun ialah semua mekanisme yang digunakan tubuh untuk mempertahankan keutuhan tubuh sebagai perlindungan terhadap bahaya yang ditimbulkan oleh berbagai bahan dalam lingkungan hidup. Adapun fungsi dari sistem imun adalah:

1. Melindungi tubuh dari invasi penyebab penyakit, menghancurkan dan menghilangkan mikroorganisme atau substansi asing (bakteri, parasit, jamur, dan virus, serta tumor) yang masuk ke dalam tubuh.
2. Menghilangkan jaringan atau sel yang mati atau rusak (debris sel) untuk perbaikan jaringan.
3. Mengenali dan menghilangkan sel yang abnormal.

Sasaran utamanya adalah bakteri patogen dan virus. Leukosit merupakan sel imun utama (disamping sel plasma, makrofag, dan sel mast). 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 thymus dan sumsum tulang
4. Jaringan limfoid sekunder: yang dapat dibagi menjadi berkapsul (limpa dan kelenjar limfa) dan tdk berkapsul (tonsil, GALT (*gut-associated lymphoid tissue*)), jaringan limfoid ini terdapat di kulit, saluran pernapasan, kemih, dan reproduksi.

Mekanisme pertahanan ini dibagi menjadi dua kelompok fungsional, yaitu mekanisme pertahanan non-spesifik dan spesifik.

a. Pertahanan non-spesifik.

Fungsi dari pertahanan ini adalah dapat mendeteksi adanya benda asing dan melindungi tubuh dari kerusakan yang diakibatkannya, namun tidak dapat mengenali benda asing yang masuk ke dalam tubuh. Yang termasuk dalam sistem ini adalah:

1. Kulit dan membran mukosa.
2. Reaksi inflamasi/peradangan.
3. Fagosit.
4. Sel *natural killer* (NK).
5. Sistem komplemen.
6. Protein antivirus (interferon) dan faktor humoral lainnya.

b. Pertahanan spesifik.

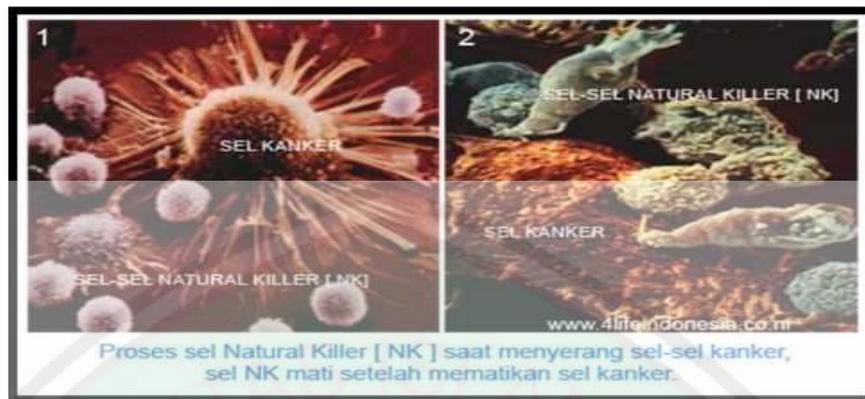
Pertahanan spesifik atau sistem kekebalan adaptif yang dapat menghancurkan patogen yang lolos dari sistem kekebalan non-spesifik. Pertahanan ini harus dapat membedakan sel asing yang harus dirusak dari sel-diri (antigen, yaitu molekul besar, kompleks, & unik yg memicu respons imun spesifik jika masuk ke dalam tubuh). Yang termasuk dalam sistem ini adalah:

1. Kekebalan humoral : Produksi antibodi oleh limfosit B (sel plasma).
2. Kekebalan selular : Produksi limfosit T yg teraktivasi.

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), sel asesori (basofil, sel mast, dan trombosit), sel jaringan dll (Wahab dan Julia, 2002:1).

2.5.1 Sel Pembunuh Alamiah (*Natural Killer: NK*)

Sel pembunuh alamiah (sel NK) berasal dari nenek moyang sel limfoid dalam sumsum tulang. Fungsi dari sel ini adalah merusak sel yang terinfeksi virus dan sel kanker dengan melisiskan membran sel. Sistem kerjanya sama dengan sel T sitotoksik, tetapi lebih cepat, non-spesifik, & bekerja sebelum sel T sitotoksik menjadi lebih banyak & berfungsi. Sel ini secara morfologis merupakan limfosit granular besar. Sel ini meliputi 15% limfosit dalam darah.



Gambar 2.3. Proses Sel NK Saat Menyerang Sel-Sel Kanker
 (<http://kemala-malnezzz.blogspot.com/2010/10/sistem-imun.html>)

2.5.2 Sel T (Limfosit T)

Cikal bakal sel T berkembang menjadi sel T imunokompeten didalam timus. Sel induk ini belum mempunyai molekul reseptor sel T, CD3, CD4, maupun CD8, pada permukaannya, tetapi dalam perjalannya melalui timus, sel-sel ini berdiferensiasi menjadi sel T yang mampu mengekspresikan glikoprotein reseptor tersebut. Sel-sel induk yang pada awalnya tidak mempunyai pertanda CD4 ataupun CD8 (negatif-ganda), mula-mula berdiferensiasi menjadi sel yang mampu mengekspresikan CD4 maupun CD8 (positif-ganda), sebelum akhirnya mempunyai salah satu pertanda saja, CD4 atau CD8.

2.5.3 Sel B (Limfosit B)

Sel B mempunyai 2 fungsi penting, yaitu berdiferensiasi menjadi sel plasma dan menghasilkan antibodi, dan yang kedua berfungsi sebagai sel penyaji antigen (*Antigen Presenting Cells, APC*). Sel B meliputi sekitar 30% dari semua limfosit kecil dalam sirkulasi. Sel B mempunyai umur yang pendek, yaitu dalam hari atau minggu. Sekitar 10^9 sel B diproduksi setiap harinya. Sel B dapat ditemukan di *germinal centers* limfonodi atau pulpa putih lie. Sel B juga didapatkan pada jaringan limfoid yang berhubungan dengan saluran pencernaan, misalnya *peyer's patches* (Wahab dan Julia, 2002: 15).

2.5.4 Antibodi (Imunoglobulin)

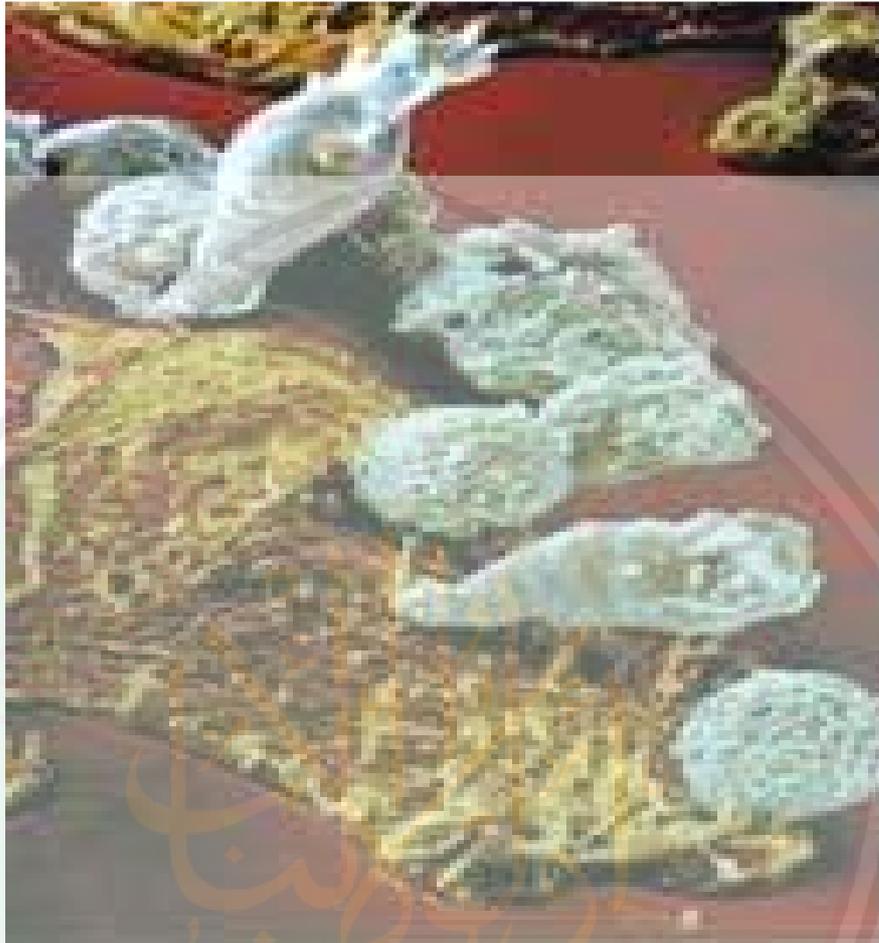
Antibodi (imunoglobulin) merupakan kelas molekul yang dihasilkan oleh sel plasma (berasal dari limfosit B) dan dibantu oleh limfosit T dan makrofag yang dirangsang oleh antigen asing. Antibodi meliputi sekitar 20% protein dalam plasma darah.

Antibodi diproduksi melalui proses yang disebut seleksi klonal (*clonal selection*). Setiap individu mempunyai sejumlah besar limfosit B (sekitar 10^7). Setiap sel B mempunyai reseptor permukaan (IgM atau IgD) yang dapat bereaksi terhadap satu antigen (atau kelompok antigen yang serupa). Suatu antigen akan berinteraksi dengan limfosit B yang mempunyai reseptor permukaan yang paling sesuai. Setelah berikatan dengan antigen, sel B akan terstimulasi untuk berpoliferasi dan membentuk klon sel. Sel-sel B yang terpilih ini akan segera berubah menjadi sel plasma dan mensekresi antibodi yang spesifik terhadap

antigen. Sel plasma mensintesis imunoglobulin dengan spesifitas antigenik yang sama dengan yang dibawa oleh sel B yang diseleksi (Wahab dan Julia, 2002: 16).

2.5.5 Sel T CD8+

Kebanyakan sel T CD8+ sitotoksik menghasilkan jenis-jenis sitokin serupa dengan sel TH1. Sel CD8+ yang menghasilkan sitokin serupa sel TH2 mempunyai fungsi regulasi (pengaturan) dan fungsi supresi. Diferensiasi sel CD8+ dapat dipengaruhi oleh profil sitokin yang dihasilkan oleh sel CD4+ sehingga *IFN* γ dan IL-12 cenderung menghasilkan TC1, sedangkan IL-4 menghasilkan TC2.

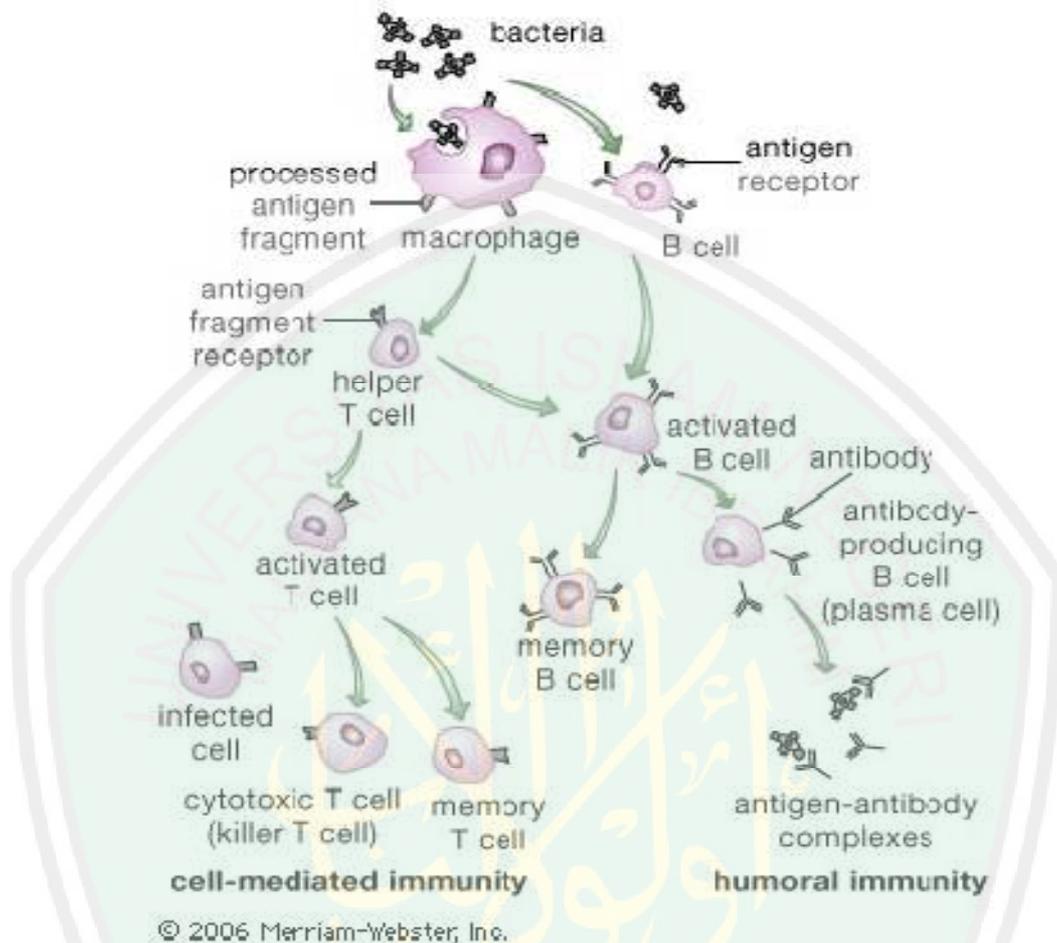


Gambar 2.4. Sel T-Pembunuh Sedang Melawan Sel Kanker
(<http://www.harunyahya.com/indo/buku/tubuh008.htm>)

2.6 Interaksi Sel Dalam Respon Imun

Secara umum, respon imun sering dibedakan menjadi respon imun seluler dan respon humoral. Respon imun seluler adalah respon imun yang terutama tergantung pada limfosit dan fagosit, sedangkan yang disebut respon imun humoral adalah respon imun yang terutama tergantung pada antibodi. Meskipun demikian, kedua jenis respon imun tersebut tidak mungkin dipandang secara terpisah.

Sel-sel imun sangat penting untuk inisiasi respon antibodi, sedangkan antibodi sering berperan sebagai mata rantai yang penting pada beberapa reaksi seluler. Respon seluler akan sulit terjadi tanpa adanya antibodi. Misalnya, pembentukan kompleks antigen-antibodi selama respon imun akan mengakibatkan pelepasan fragmen komplemen khemotatik yang akan meningkatkan akumulasi sel pada lokasi inflamasi. Antibodi dapat mengikat antigen pada sel-sel fagosit melalui reseptor Fc sel fagosit untuk memfasilitasi fagositosis. Dengan demikian, respon imun yang terkoordinasi melibatkan isyarat antar berbagai leukosit dan sel-sel jaringan yang berperan dalam respon tersebut (Wahab dan Julia, 2002: 21).



Gambar 2.5. Keterkaitan Antar Sel-sel Imun
<http://www.harunyahya.com/indo/buku/tubuh008.htm>

2.7 Nikmat Kesehatan Dalam Pandangan Islam

وَإِنْ تَعُدُّوا نِعْمَةَ اللَّهِ لَا تُحْصُوهَا إِنَّ اللَّهَ لَغَفُورٌ رَحِيمٌ ﴿١٨﴾

"Dan jika kamu menghitung-hitung nikmat Allah, niscaya kamu tak dapat menentukan jumlahnya. Sesungguhnya Allah benar-benar Maha Pengampun lagi Maha Penyayang." (QS. An-Nahl [16]: 18)

Dari ayat di atas manusia dapat mengetahui bahwa sesungguhnya nikmat

Allah itu tidak terbatas jumlahnya. Kata **اللَّهُ نِعْمَةٌ** pada ayat di atas menjelaskan

tentang nikmat Allah yang berupa lautan yang di dalamnya terdapat mutiara dan permata yang sangat berharga, kemudian Allah juga menciptakan bumi ini beserta isinya. Salah satunya adalah gunung-gunung yang tinggi dan kokoh agar bumi tenang dan kokoh dari apa yang ada di atasnya berupa binatang-binatang yang dapat pula diambil manfaatnya (Abdullah, 2007: 47).

Beberapa nikmat Allah yang diberikan kepada manusia antara lain adalah diberikannya anggota tubuh yang lengkap. Mungkin sebagian besar orang baru menyadari kenikmatan ini setelah dikurangi oleh Allah. Nikmat anggota badan ini, akan dimintai pertanggung jawabannya di hadapan Allah SWT. Rasulullah menerangkan dalam haditsnya:

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ قَالَ النَّبِيُّ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ أَوَّلُ مَا يُسْأَلُ عَنْهُ الْعَبْدُ يَوْمَ الْقِيَامَةِ مِنَ النَّعِيمِ أَنْ يُقَالَ لَهُ. أَلَمْ نُصَحِّحْ لَكَ جِسْمَكَ وَنُرَوِّقَ مِنْ الْمَاءِ الْبَارِدِ.

“Dari Abu Hurairah RA. Ia berkata: ”Nabi SAW. Bersabda: ’Yang pertama sekali ditanyakan kepada seorang hamba pada hari kiamat adalah mengenai nikmat (yang diperolehnya). Dikatakan kepadanya, tidaklah telah kami sehatkan badanmu dan telah kami berikan bekal kepadamu dari air yang sejuk?’” (H.R. Turmudzi) (Ibnul Qayyim, 1994: 1).

Selain diberikan nikmat anggota tubuh yang lengkap, Allah juga memberikan manusia nikmat kesehatan. Nikmat ini tidak bisa dinilai dengan uang. Jika manusia sakit, berlembar-lembar uang akan dikeluarkan. Rasulullah SAW pernah berpesan kepada para sahabat-sahabatnya bahwa sesungguhnya dua kenikmatan yang kebanyakan dilupakan oleh manusia adalah ”sehat dan waktu luang”.

Allah SWT dan RasulNya SAW senantiasa menekankan umat manusia (terutama kaum muslimin) agar selalu memperhatikan semua fitrah yang telah dianugerahkan Allah SWT kepadanya, agar manusia dapat memelihara kesehatan

tubuh dan mempertahankan kehidupannya, seperti yang telah dinyatakan Allah SWT dalam firmanNya:

وَأَتَّبِعْ فِي مَا آتَاكَ اللَّهُ الدَّارَ الْآخِرَةَ وَلَا تَنْسَ نَصِيبَكَ مِنَ الدُّنْيَا وَأَحْسِنْ كَمَا أَحْسَنَ اللَّهُ إِلَيْكَ وَلَا تَبْغِ الْفَسَادَ فِي الْأَرْضِ إِنَّ اللَّهَ لَا يُحِبُّ الْمُفْسِدِينَ ﴿٧٧﴾

"Dan carilah pada apa yang Telah dianugerahkan Allah kepadamu (kebahagiaan) negeri akhirat, dan janganlah kamu melupakan bahagiamu dari (kenikmatan) duniawi dan berbuat baiklah (kepada orang lain) sebagaimana Allah Telah berbuat baik, kepadamu, dan janganlah kamu berbuat kerusakan di (muka) bumi. Sesungguhnya Allah tidak menyukai orang-orang yang berbuat kerusakan." (QS. Al-Qashash [28]: 77)

Jika manusia mau memperhatikan dan mengamati lingkungan di sekitar maka manusia dapat mengerti bahwa, semua yang manusia lihat adalah nikmat dari Allah. Manusia akan mengerti bahwa mata, telinga, tubuh, semua makanan yang manusia makan, udara bersih yang manusia hirup, rumah, benda dan harta, apa yang manusia miliki dan bahkan makhluk hidup renik dan binatang-binatang yang manusia jadikan untuk kepentingan manusia sesungguhnya nikmat Allah yang terlalu banyak untuk dihitung.

Allah SWT memelihara kesehatan tubuh manusia dengan menciptakan bahan-bahan makanan di bumi dan menghalalkan serta memerintahkan manusia untuk mendapatkan dan menggunakannya dengan cara yang baik dan tidak berlebih-lebihan, seperti yang dinyatakan dalam beberapa firmanNya:

يَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا كُلُوا مِن طَيِّبَاتِ مَا رَزَقْنَاكُمْ وَاشْكُرُوا لِلَّهِ
 إِنَّ كُنتُمْ إِيَّاهُ تَعْبُدُونَ ﴿١٧٢﴾

”Hai orang-orang yang beriman, makanlah di antara rezki yang baik-baik yang kami berikan kepadamu dan bersyukurlah kepada Allah, jika benar-benar kepada-Nya kamu menyembah.” (QS. Al-Baqarah [2]: 172)

Dalam beberapa hadits menyebutkan bahwa anugerah terbaik yang diberikan Allah kepada hambannya adalah nikmat kesehatan, selain nikmat keyakinan. Rasulullah SAW, menerangkan dalam beberapa haditsnya, bagaimana pentingnya kedudukan kesehatan menurut pandangan Islam.

عَنِ ابْنِ عَبَّاسٍ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ أَنَّ أَعْرَابِيًّا جَاءَ إِلَى رَسُولِ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ فَقَالَ لَهُ؛ مَا سَأَلَ اللَّهُ بَعْدَ الصَّلَوَاتِ الْخَمْسِ فَقَالَ سَلِ اللَّهَ الْعَالِيَةَ فَأَعَادَ عَلَيْهِ فَقَالَ لَهُ فِي الثَّلَاثَةِ سَلِ اللَّهَ الْعَالِيَةَ فِي الدُّنْيَا وَالْآخِرَةِ.

“Dari Ibnu Abbas RA. Ia berkata: “Seorang arab dusun datang kepada Rasulullah SAW. Lalu ia bertanya kepada Rasulullah: ‘Apakah yang (baik) aku minta kepada Allah setelah selesai melakukan shalat lima waktu?’ Rasulullah menjawab: ‘Mintalah kesehatan.’ Orang arab dusun itu masih tetap mengulangi pertanyaannya. Maka untuk yang ketiga kalinya Rasulullah mengatakan: ‘Mintalah kesehatan di dunia dan di akhirat.’ (Ibnul Qayyim, 1994:1).”

Nikmat kesehatan itu tidak dibuat sebagai sesuatu yang permanen. Karena, jika orang sehat sepanjang masa, nikmat itu tidak akan pernah ada. Dalam hal ini, kewajiban manusia adalah untuk berupaya mencari atau melakukan pengobatan, karena setiap penyakit pasti ada obatnya.

Rasullullah bersabda:

”Setiap penyakit pasti ada obatnya, maka apabila ditemukan obatnya, sembuhlah ia dengan izin Allah.”

Kalaupun ada penyakit yang belum ada obatnya itu tak lain karena ilmu manusia yang bergerak di bidang itu masih terbatas. Oleh sebab itu setiap hamba diperintahkan oleh Allah agar belajar dan terus belajar. Hal ini sekaligus sebagai bukti kebesaran Allah, bahwa sesungguhnya ilmu pengetahuan manusia itu adalah sangat-sangat sedikit jika dibanding ilmu yang dimiliki oleh Allah. Namun, dalam ajaran Islam juga ditekankan bahwa obat dan upaya hanyalah "sebab", sedangkan penyebab sesungguhnya di balik sebab atau upaya itu adalah Allah SWT, seperti ucapan Nabi Ibrahim a.s yang diabadikan dalam Al-Qur'an:

وَإِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

"Dan apabila aku sakit, Allahlah yang menyembuhkan aku." (QS. Al-Syu'araa' [26]: 80).

Kesehatan adalah nikmat Allah SWT yang terbesar yang harus diterima manusia dengan rasa syukur. Bentuk syukur terhadap nikmat Allah karena telah diberi nikmat kesehatan adalah senantiasa menjaga kesehatan.

Firman Allah dalam Al-Qur'an:

وَإِذْ تَأَذَّرَ رَبُّكُمْ لَئِن شَكَرْتُمْ لَأَزِيدَنَّكُمْ ۖ وَلَئِن كَفَرْتُمْ إِنَّ

عَذَابِي لَشَدِيدٌ ﴿٧﴾

"Dan (ingatlah juga), tatkala Tuhanmu memaklumkan; "Sesungguhnya jika kamu bersyukur, pasti kami akan menambah (nikmat) kepadamu, dan jika kamu mengingkari (nikmat-Ku), Maka Sesungguhnya azab-Ku sangat pedih". (QS. Ibrahim [14]: 7)

Orang beriman diperkenankan menggunakan semua nikmat yang diberikan kepadanya di dunia ini, namun Allah tidak akan tertipu oleh itu semua

sehingga lupa dan hidup tanpa memikirkan Allah, kehidupan setelah mati, atau ajaran Al Qur'an. Tidak peduli berapapun banyaknya harta yang Allah miliki, kekayaan, uang atau kekuasaan dan sebagainya, itu semua tidak akan meyebabkannya menjadi terperosok atau sombong. Singkatnya, itu semua tidak akan menjerumuskannya untuk meninggalkan ajaran Al Qur'an. Allah sadar bahwa semua ini adalah nikmat dari Allah dan jika Allah menghendaki, Allah dapat mengambilnya kembali. Allah selalu sadar bahwa nikmat di dunia ini hanya sementara dan terbatas. Semuanya adalah ujian untuknya, dan semua itu hanyalah bayangan dari nikmat yang sesungguhnya di dalam Surga. Jika orang beriman menunjukkan dalam perbuatan baiknya bahwa nikmat yang telah Allah terima tidak akan membuatnya rakus, sombong dan tinggi hati, Allah akan memberikan untuknya nikmat yang lebih banyak lagi.

عَنْ عَبْدِ الرَّحْمَنِ بْنِ أَبِي لَيْلَى عَنْ أَبِي دَرْدَاءٍ قَالَ. قُلْتُ يَا رَسُولَ اللَّهِ لِمَ لَمْ يَأْتِ
فَأَشْكُرَ أَحَبُّ إِلَيَّ مِنْ أَنْ ابْتَلَى فَأَصْبِرَ فَقَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ وَرَسُولُ
اللَّهِ يُجِبُّ مَعَكَ الْعَاقِبَةَ.

“Dari Abdurrahman bin Abi Laila, dari Abi Dardaa’, ia berkata: “Aku berkata: ‘Ya Rasulullah. Sungguh, aku diberi kesehatan lalu aku bersyukur lebih kusukai daripada aku diberi bala (cobaan) lalu aku bersabar.’ Rasulullah SAW. Menjawab: ‘Dan Rasulullah (juga) menyukai engkau berada dalam kesehatan.’ ” (Ibnul Qayyim, 1994:1).

Pada saat yang bersamaan, semua nikmat adalah bagian dari ujian duniawi bagi manusia. Karena itu, orang-orang beriman, selain bersyukur, juga menggunakan nikmat yang diberikan kepada mereka sebanyak mungkin dalam melakukan pekerjaan yang baik. Mereka tidak mau menjadi kikir dan menimbun

kekayaan. Hal ini karena mengumpulkan dan menimbun harta adalah sifat penghuni Neraka.

Dari penjelasan beberapa ayat di atas telah jelas bahwa nikmat Allah itu tidak dihitung jumlahnya. Segala sesuatu yang diciptakan Allah SWT di dunia ini pastilah memiliki manfaat karena Allah tidak mungkin menyusahkan umatNya, maka sangat rugi manusia jika manusia tidak bisa menemukan manfaat dari ciptaan-ciptaanNya dan rugilah manusia jika manusia tidak bisa memanfaatkan nikmat-nikmat itu dengan baik.



BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Interaksi Sistem Imun Dengan Pertumbuhan Sel Tumor

Sistem imun ialah semua mekanisme yang digunakan tubuh untuk mempertahankan keutuhan tubuh sebagai perlindungan terhadap bahaya yang ditimbulkan oleh berbagai bahan dalam lingkungan hidup. Jika sistem kekebalan bekerja dengan benar, sistem ini akan melindungi tubuh terhadap infeksi bakteri dan virus, serta menghancurkan sel kanker dan zat asing lain dalam tubuh. Sistem kekebalan juga memberikan pengawasan terhadap sel tumor. 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), sel asesori (basofil, sel mast, dan trombosit), sel jaringan dan lainnya (Wahab dan Julia, 2002: 1).

Sel Natural Killer (Sel NK) merupakan golongan limfosit tapi tidak mengandung petanda seperti pada permukaan sel B dan sel T. Sel ini memiliki kemampuan mengenal dan membunuh sel abnormal, seperti sel tumor dan sel yang terinfeksi oleh virus. Sel ini dikenal karena memiliki petanda permukaan CD56 dan CD16 tapi tidak CD3. Cara kerja sel ini dan sasaran utamanya serupa dengan sel T sitotoksik, tapi sel sitotoksik hanya dapat mematikan sel-sel terinfeksi virus atau sel kanker jenis tertentu yang pernah dijumpai, sedangkan sel NK membentuk pertahanan yang bersifat segera dan non spesifik terhadap sel

yang terinfeksi virus dan sel kanker sebelum sel T sitotoksik yang lebih banyak berfungsi.

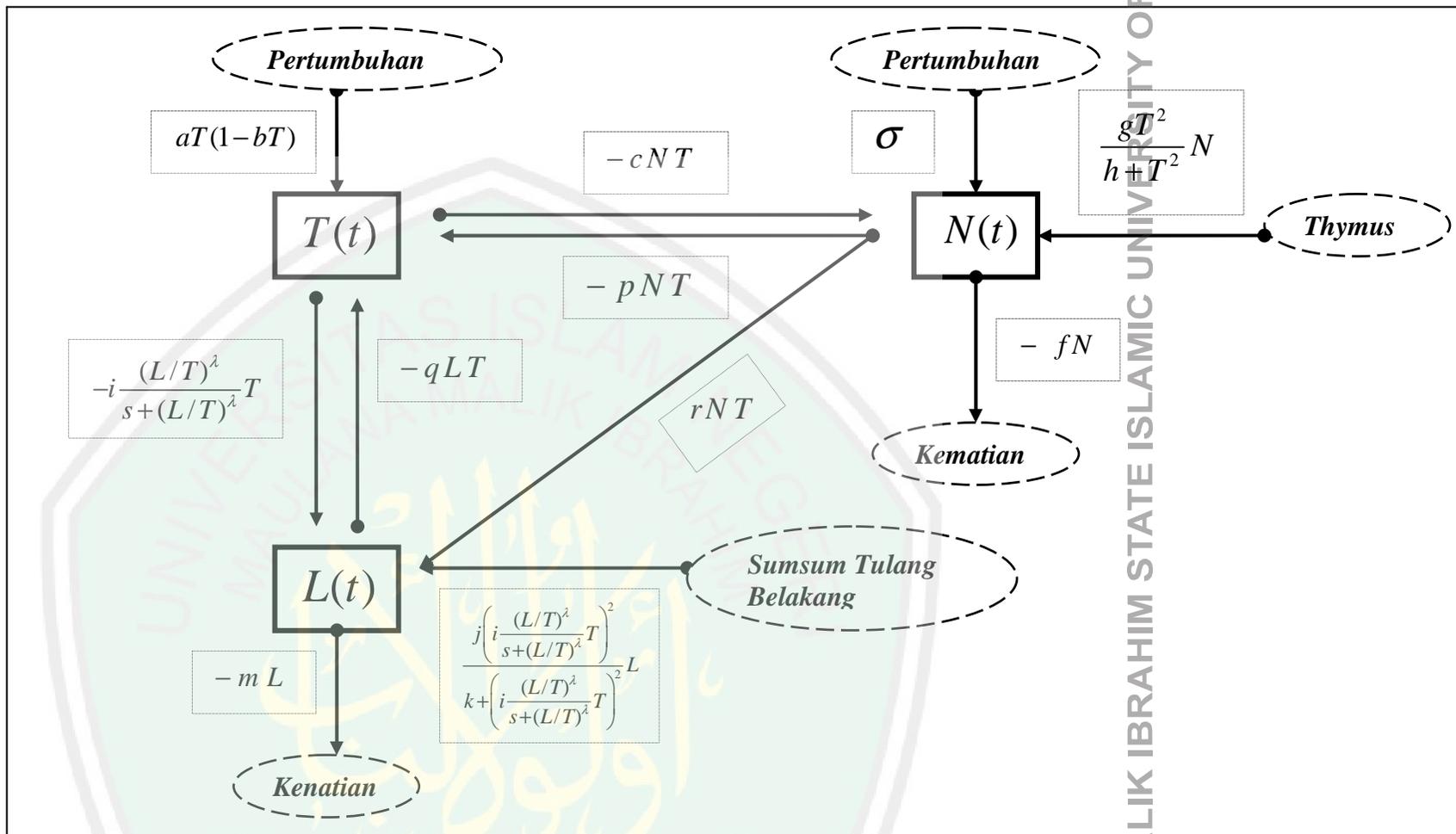
Sel T berkembang menjadi sel T imunokompeten didalam timus. Sel induk ini belum mempunyai molekul reseptor sel T, CD3, CD4, maupun CD8, pada permukaannya, tetapi dalam perjalannya melalui timus, sel-sel ini berdiferensiasi menjadi sel T yang mampu mengekspresikan glikoprotein reseptor tersebut. Sel-sel induk yang pada awalnya tidak mempunyai pertanda CD4 ataupun CD8 (negatif-ganda), mula-mula berdiferensiasi menjadi sel yang mampu mengekspresikan CD4 maupun CD8 (positif-ganda), sebelum akhirnya mempunyai salah satu pertanda saja, CD4 atau CD8.

Pada sistem imun non spesifik, sel NK selalu aktif pada sistem walaupun tanpa adanya sel tumor. Akan tetapi tingkat keefektifan sel efektor bergantung pada jumlah sel-sel itu sendiri. Itulah sebabnya sel tumor dapat tumbuh dengan pesat ketika jumlah sel-sel efektor mulai berkurang. Ketika beberapa jumlah dari sel-sel efektor berinteraksi dengan sel tumor yang semakin meningkat maka sel-sel efektor tersebut akan mengalami inaktifasi.

Dari proses interaksi antara respon imun dengan sel tumor diatas maka didapat tiga kemungkinan yaitu laju populasi sel tumor, tingkat keefektifan sel NK, dan tingkat keefektifan sel T CD8+ dengan variabel-variabel sebagai berikut:

1. $T(t)$: Populasi sel tumor pada waktu t
2. $N(t)$: Total tingkat keefektifan sel NK pada waktu t
3. $L(t)$: Total tingkat keefektifan sel T CD8+ pada waktu t

Hubungan dari ketiga variabel tersebut akan dijelaskan dalam gambar berikut:



Gambar 3.1. Diagram Interaksi Sistem Imun Dengan Pertumbuhan Sel Tumor

Sedangkan parameter-parameter yang digunakan dalam model adalah:

a : Laju pertumbuhan sel tumor

b : $\frac{1}{b}$ adalah daya muat (angkut sel tumor)

c : Pecahan sel tumor pembunuh akibat dari sel NK

i : kondisi kejenuhan pada sel tumor pembunuh akibat dari sel T CD8+

λ : Eksponen pada pecahan sel tumor pembunuh akibat sel T CD8+

s : kompetisi antara sel tumor dengan sel T CD8+

σ : Konstanta asal mula sel NK

f : Laju kematian pada sel NK

g : Laju *recruitment* maksimum sel NK

h : Koefisien pada *recruitment* sel NK

p : Laju inaktivasi sel NK akibat dari sel tumor

m : Laju kematian sel T CD8+

j : Laju *recruitment* maksimum sel T CD8+

k : Koefisien pada *recruitment* sel T CD8+

q : Laju inaktivasi sel T CD8+ akibat sel tumor

r : Laju interaksi sel T CD8+ dengan sel tumor yang dirangsang oleh sel NK untuk membunuh sel tumor

3.2 Deskripsi Model Interaksi Sistem Imun Dengan Pertumbuhan Sel Tumor

Misalkan T adalah jumlah populasi sel tumor pada waktu (t). Kita asumsikan bahwa laju perubahan populasi sel tumor dipengaruhi oleh laju

pertumbuhan dan laju kematian sel tumor. Berdasarkan model pertumbuhan logistik $\Delta T = \{pertumbuhan\} - \{kematian\}$, maka laju perubahan populasi sel tumor dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) \quad (3.1)$$

Dengan a adalah laju pertumbuhan sel tumor, sedangkan $1/b$ adalah laju sel-sel pembunuh yang merupakan daya muat sel tumor pada lingkungan biologis.

Laju perubahan populasi sel tumor dipengaruhi oleh sel NK. Sel ini akan mengenali keberadaan sel tumor dan kemudian sel NK berinteraksi dengan sel tumor untuk menghambat perkembangan sel tumor dan kemungkinan juga dapat membunuh sel tumor, sehingga secara matematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = -cNT \quad (3.2)$$

Dimana c adalah pecahan sel tumor pembunuh akibat dari sel NK.

Setelah keberadaan sel tumor dikenali oleh sel NK maka sel NK akan merangsang pertumbuhan sel T CD8+, sel ini berfungsi sama dengan sel NK yaitu dapat membunuh sel tumor sehingga sel tumor berinteraksi dengan dua sel imun yaitu sel NK dan sel T CD8+. Selanjutnya sel tumor mengalami kejenuhan akibat dari kompetisi dengan sel T CD8+. Misalkan jumlah sel tumor yang telah dilisis (dirusak) oleh sel T CD8+ dinyatakan dengan T_{dead} maka secara matematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = -T_{dead} \quad (3.3)$$

Dimana $T_{dead} = F_L \cdot T \quad (3.4)$

Dengan F_L menyatakan pecahan sel pembunuh untuk T CD8+. Oleh karena sel tumor berinteraksi dengan sel T CD8+ dan mengalami kondisi jenuh, maka Persamaan F_L dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$F_L = iL \quad (3.5)$$

Dimana i menyatakan kondisi kejenuhan pada pecahan sel tumor pembunuh akibat kompetisi dengan sel T CD8+. Dengan mensubstitusikan Persamaan (3.5) ke Persamaan (3.4) maka didapat Persamaan:

$$T_{dead} = iLT \quad (3.6)$$

Sehingga Persamaan (3.3) berubah menjadi

$$\frac{dT}{dt} = -iLT \quad (3.7)$$

Dimana $-iLT$ menyatakan efek sel T CD8+ terhadap laju perubahan populasi sel tumor.

Berdasarkan percobaan *in vivo* dan *in vitro* yang dilakukan L.G. de Pillis dkk (2005), kemunculan sel yang dilisis untuk fungsi perbandingan sel T CD8+ dengan sel tumor dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$L = \left(\frac{L}{T} \right) \quad (3.8)$$

Berdasarkan data yang mengindikasikan bahwa sel yang dilisis tidak pernah mencapai maksimum, maka Persamaan (3.8) dinyatakan sebagai berikut:

$$L = \left(\frac{L}{T} \right)^{e_L} \quad (3.9)$$

Selanjutnya dengan memasukkan Persamaan (3.9) ke dalam Persamaan (3.6) maka didapat Persamaan sebagai berikut:

$$T_{dead} = i \left(\frac{L}{T} \right)^{e_L} T \quad (3.10)$$

Jika kita misalkan $e_L = \lambda$ maka Persamaan (3.10) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$T_{dead} = i \left(\frac{L}{T} \right)^\lambda T \quad (3.11)$$

Adanya kondisi jenuh pada sel tumor akibat sel T CD8+ mengindikasikan bahwa kondisi jenuh sel tumor bergantung pada konsentrasi sel T CD8+. Hal ini sama dengan percobaan hidrolisis sukrosa menjadi glukosa dan fruktosa yang dilakukan oleh Leonor Michaelis dan Maude Menten, sehingga berdasarkan model *Michaelis-Menten* pada Persamaan (2.32) maka Persamaan (3.11) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$T_{dead} = i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \quad (3.12)$$

Dimana s menyatakan kompetisi antara sel tumor dengan sel T CD8+. Selanjutnya dengan memasukkan Persamaan (3.12) ke dalam Persamaan (3.3) didapat persamaan berikut:

$$\frac{dT}{dt} = -i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \quad (3.13)$$

Yang menyatakan bahwa sel tumor mengalami kondisi jenuh akibat dari kompetisi dengan sel T CD8+.

Jadi Persamaan (3.12) menyatakan adanya perbedaan sel NK dengan sel T CD8+ dalam berinteraksi dengan sel tumor. Sel T CD8+ teraktivasi akibat rangsangan sel NK yang berinteraksi dengan sel tumor dan teraktivasi akibat kontak langsung dengan sel tumor. Maka dari Persamaan (3.1) sampai dengan Persamaan (3.13) dapat dibuat model laju perubahan populasi sel tumor terhadap waktu yaitu:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - cNT - i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \quad (3.14)$$

Misalkan N adalah laju keefektifan sel NK pada waktu (t). Kita asumsikan bahwa laju perubahan populasi sel NK yang masih aktif adalah pertumbuhan dan laju kematian yang dinyatakan sebagai berikut:

$$\Delta N = \{ \text{pertumbuhan} \} - \{ \text{kematian} \}$$

Sehingga laju keefektifan sel NK terhadap waktu (t) adalah:

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN \quad (3.15)$$

Dimana σ menyatakan konstanta asal mula sel NK dan f adalah laju kematian sel NK.

Selanjutnya sel NK mengenali keberadaan sel tumor dan berinteraksi dengan sel tumor. Sel NK berusaha menghambat pertumbuhan sel tumor, akan tetapi jika sel tumor jumlahnya cukup melimpah maka sel NK akan memperbanyak diri (laju *recruitment*) dari thymus yang dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = gN \quad (3.16)$$

Oleh karena laju *recruitment* sel NK bergantung pada jumlah populasi sel tumor maka berdasarkan model *Michaelis-Menten* pada Persamaan (2.32) maka Persamaan (3.16) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = \frac{gT^2}{h + T^2} N \quad (3.17)$$

Dimana h merupakan koefisien yang menyatakan bahwa sel NK memperbanyak diri akibat dari (melimpahnya jumlah populasi sel tumor yang dinyatakan dengan T^2).

Setelah jumlah dari populasi sel tumor cukup melimpah sehingga mengakibatkan sel NK mengalami kondisi jenuh dan sel NK berhasil merangsang aktivasi sel T CD8+ maka sel NK mengalami inaktivasi yang secara matematis dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = -pNT \quad (3.18)$$

Dimana p menyatakan laju inaktivasi sel NK akibat melimpahnya jumlah sel tumor.

Jadi berdasarkan asumsi bahwa laju keefektifan sel NK terhadap waktu (t) adalah (L.G de Pillis dkk, 2005: 7953):

$$\frac{dN}{dt} = \{ \text{pertumbuhan} - \text{kematian} \} + \{ \text{laju recruitment sel efektor} \} - \{ \text{laju sel efektor yang mengalami inaktivasi} \}$$

maka dari Persamaan (3.15) sampai dengan Persamaan (3.18) dapat dibuat model laju keefektifan sel NK terhadap waktu yaitu:

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h+T^2} N - pNT \quad (3.19)$$

Misalkan L adalah laju keefektifan sel T CD8+ yang berinteraksi dengan sel tumor pada waktu (t). Kita asumsikan laju perubahan populasi sel T CD8+ sama dengan laju perubahan populasi sel NK yaitu dipengaruhi oleh faktor pertumbuhan dan kematian, maka secara matematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = -mL \quad (3.20)$$

Oleh karena sel T CD8+ teraktivasi dari rangsangan sel NK maka pertumbuhan awal sel ini dianggap nol sehingga hanya dinyatakan dengan m yang merupakan laju kematian sel T CD8+.

Ketika jumlah dari populasi sel tumor semakin melimpah maka sel T CD8+ memperbanyak diri dari sumsum tulang belakang yang dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = jL \quad (3.21)$$

Dimana j menyatakan laju *recruitment* maksimum sel T CD8+.

Laju keefektifan sel T CD8+ bergantung pada kondisi jenuh sel tumor (pada Persamaan 3.12) yang diakibatkan oleh sel T CD8+ sehingga berdasarkan model *Michaelis-Menten* pada Persamaan (2.32) maka secara matematis Persamaan (3.21) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = \frac{j \left(i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2}{k + \left(i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2} L \quad (3.22)$$

Dimana k adalah koefisien yang menyatakan laju *recruitment* sel T CD8+ sedangkan

$\left(i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2$ menyatakan bahwa kondisi jenuh sel tumor semakin meningkat atau populasi sel tumor makin menurun sehingga keefektifan sel T CD8+ dalam melisis sel tumor semakin meningkat.

Setelah jumlah populasi sel tumor mulai menurun hingga keadaan stabil, maka sel T CD8+ akan mengalami inaktivasi yaitu keadaan dimana sel T CD8+ mengalami ketidakaktifan akan tetapi sel T CD8+ masih tetap ada, bersiaga jika sewaktu-waktu populasi sel tumor mengalami peningkatan kembali yang secara matematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = -qLT \quad (3.23)$$

Dimana q menyatakan laju inaktivasi sel T CD8+ akibat dari sel tumor.

Sel T CD8+ teraktivasi dari sel NK yang diakibatkan oleh interaksi sel NK dengan sel tumor. Apabila sel tumor kembali mengalami peningkatan maka sel T CD8+ akan teraktivasi

kembali setelah sel NK lebih dahulu teraktivasi dan berinteraksi dengan sel tumor dan secara matematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = rNT \quad (3.24)$$

Dimana r menyatakan laju interaksi sel T CD8+ dengan sel tumor yang dirangsang oleh sel NK untuk membunuh sel tumor. Jadi aktivasi sel T CD8+ terjadi hanya setelah aktivasi pada respon imun bawaan yaitu sel NK.

Berdasarkan Persamaan (3.20) sampai dengan Persamaan (3.24) laju keefektifan sel T CD8+ yang berinteraksi dengan sel tumor pada waktu (t) secara matematis dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dL}{dt} = -mL + \frac{jD^2}{k + D^2} L - qLT + rNT \quad (3.25)$$

Dengan demikian laju perubahan $T(t)$, $N(t)$, dan $L(t)$ memenuhi sistem Persamaan diferensial biasa non-linier berikut (L. G. de Pillis dkk, 2005: 7953):

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(1-bT) - cNT - i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \quad (3.26a)$$

$$\frac{dN(t)}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2} N - pNT \quad (3.26b) \quad (3.26)$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = -mL + \frac{j \left(i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2}{k + \left(i \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2} L - qLT + rNT \quad (3.26c)$$

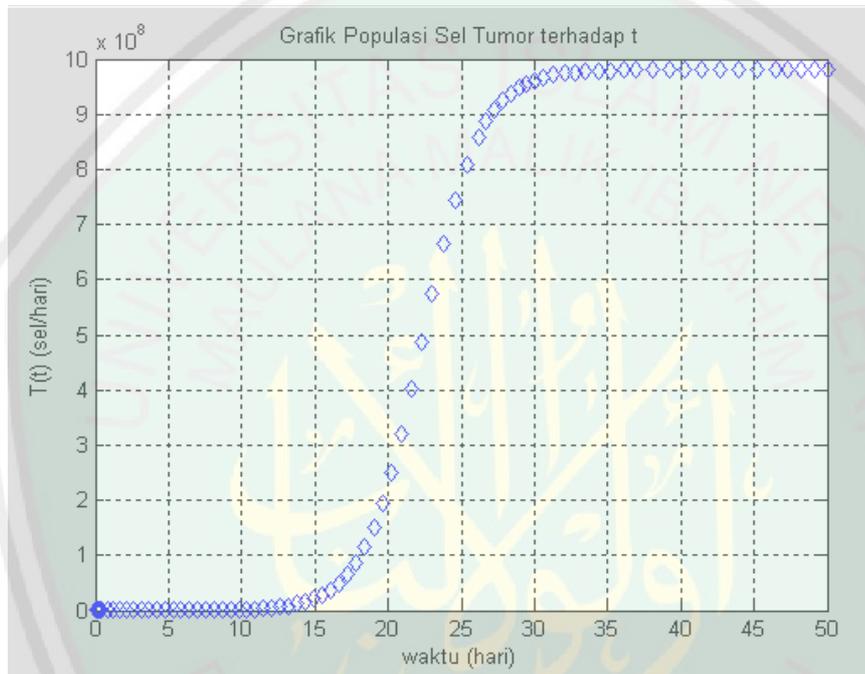
3.3 Interpretasi Model Interaksi Sistem Imun Dengan Pertumbuhan Sel Tumor

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh L.G de Pillis dkk (2005), diperoleh estimasi untuk setiap variabel dan parameter pada sistem persamaan diferensial (3.26) yang tersaji pada tabel berikut:

Tabel 3.1. Nilai Parameter (L. G de Pillis dkk, 2005: 7953)

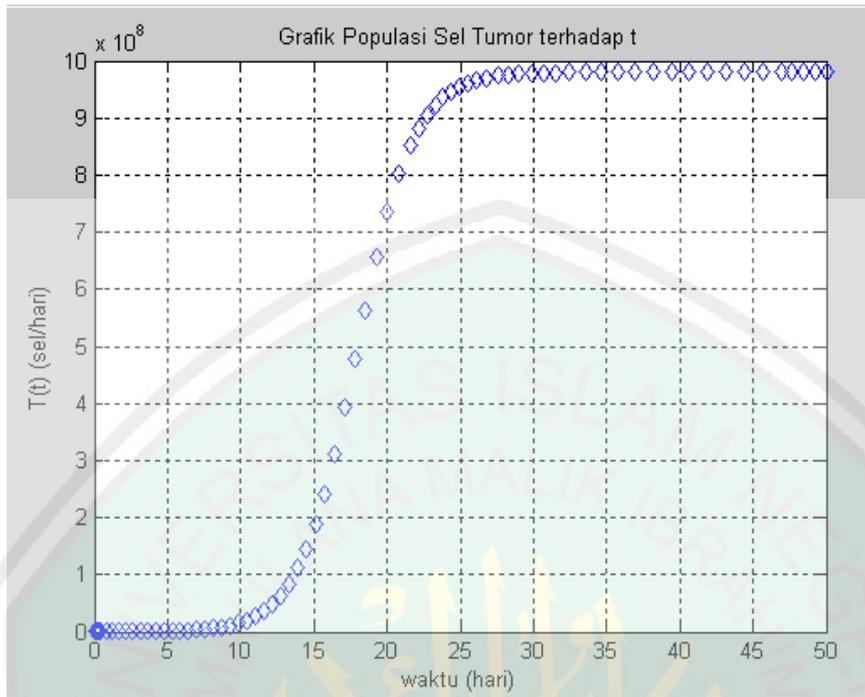
PARAMETER	NILAI	SATUAN
a	5.14×10^{-1}	Sel/hari
b	1.02×10^{-9}	Sel/hari
c	3.23×10^{-7}	Sel/hari
d	1.43	Sel/hari
λ	5.80×10^{-1}	
s	2.73	
σ	1.30×10^4	Sel/hari
f	4.12×10^{-2}	Sel/hari
g	2.5×10^{-2}	Sel/hari
h	2.02×10^7	Sel/hari
p	1.0×10^{-7}	Sel/hari
m	2.0×10^{-2}	Sel/hari
j	3.75×10^{-2}	Sel/hari
k	2.02×10^7	Sel/hari
q	3.42×10^{-10}	Sel/hari
r	1.1×10^{-7}	Sel/hari

Dengan menggunakan *software* MATLAB, di bawah ini dipaparkan grafik solusi dari model persamaan diferensial biasa pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan populasi sel tumor.



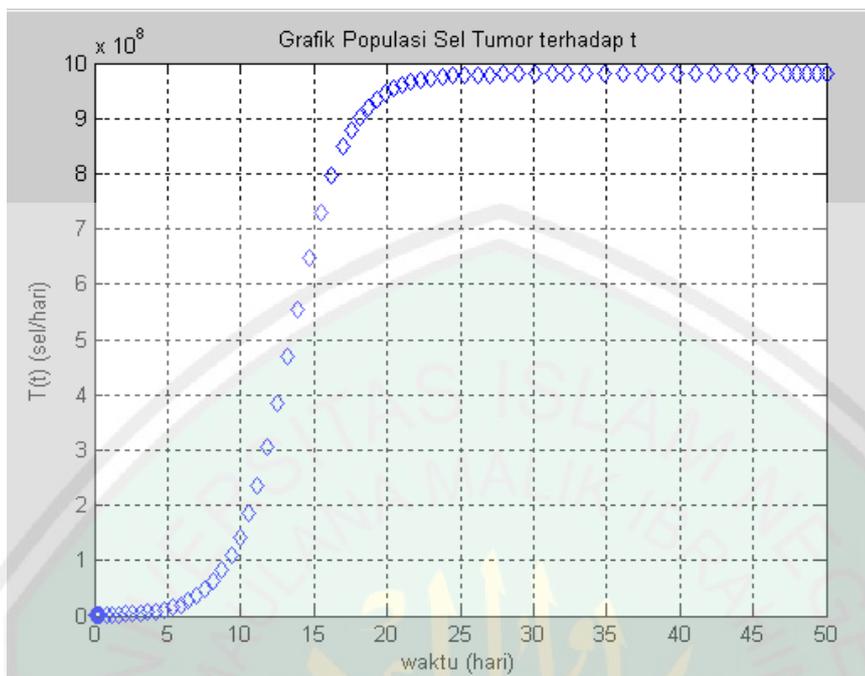
Gambar 3.2. Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor Dengan Nilai $T = 10^4$ sel/mm²

Gambar 3.2 adalah gambar grafik model populasi sel tumor dengan keadaan sistem imun yang lemah. Pada grafik tersebut terlihat bahwa dengan nilai $T = 10^4$ sel/mm² dan $t = 50$ hari, populasi sel tumor terus meningkat hingga sel mencapai 9×10^8 sel/mm² yang kemudian konsentrasinya akan terus stabil. Populasi sel tumor mulai meningkat pada $t = 15$ hari hingga $t = 35$ hari. Hal ini dikarenakan lemahnya sistem imun atau kecilnya jumlah sel imun pada tubuh tuan rumah sehingga memicu peningkatan pertumbuhan populasi sel tumor.



Gambar 3.3. Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor Dengan Nilai $T = 10^5 \text{ sel/mm}^2$

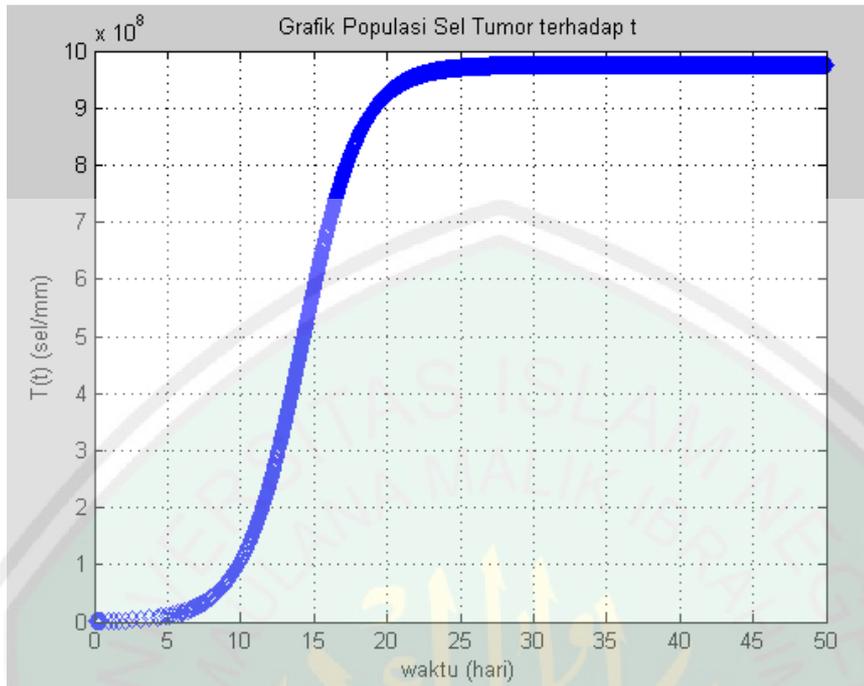
Gambar 3.3 merupakan gambar grafik solusi model populasi sel tumor dengan sistem imun yang lemah. Perbedaan Gambar 3.3 ini dengan Gambar 3.2 diatas adalah terletak pada nilai awal yang diberikan. Pada Gambar 3.2 nilai awal yang diberikan adalah $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$ sedangkan pada Gambar 3.3 nilai awal yang diberikan adalah $T = 10^5 \text{ sel/mm}^2$. Populasi sel tumor pada kedua gambar terlihat mengalami peningkatan hingga sel mencapai $9 \times 10^8 \text{ sel/mm}^2$ yang kemudian konsentrasinya mengalami kestabilan. Populasi sel tumor pada Gambar 3.2 mulai meningkat pada $t = 15$ hari hingga $t = 35$ hari, sedangkan populasi sel tumor pada Gambar 3.3 mengalami peningkatan pada $t = 10$ hari hingga $t = 30$ hari.



Gambar 3.4. Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor Dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$

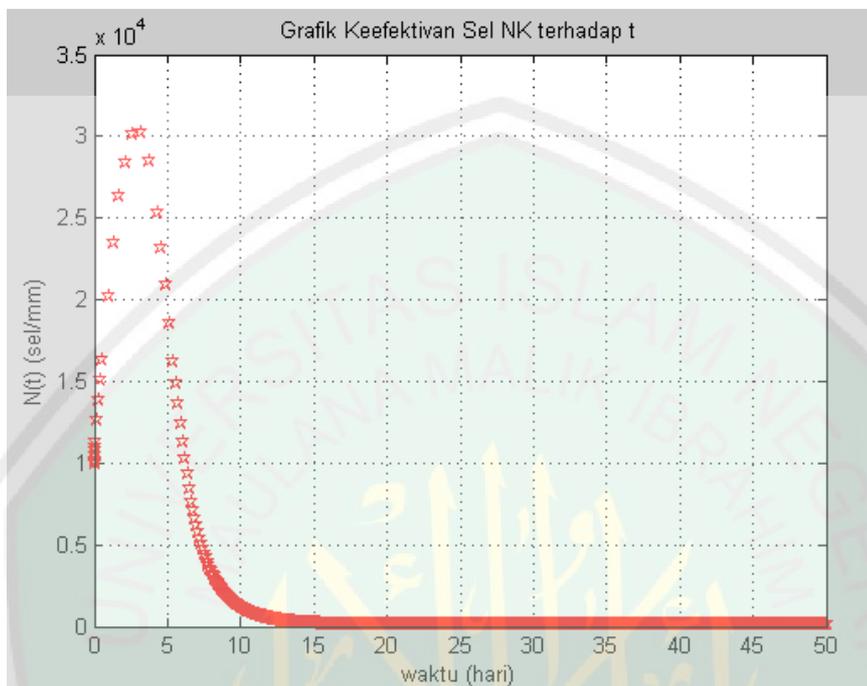
Gambar 3.4 merupakan gambar grafik model populasi sel tumor dengan sistem imun yang lemah dengan nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$. Pada Gambar 3.4 ini jumlah populasi sel tumor mulai meningkat pada $t=5$ hari hingga $t=25$ hari dengan jumlah sel $10 \times 10^8 \text{ sel/mm}^2$ yang selanjutnya konsentrasi populasi sel tumor mengalami kestabilan hingga $t=50$ hari.

Ketiga gambar populasi sel tumor dengan keadaan sistem imun yang lemah atau jumlah sel imun yang sedikit, mengalami jumlah peningkatan populasi sel tumor yang berbeda-beda. Peningkatan jumlah populasi sel tumor bergantung pada kekuatan atau banyaknya jumlah sel tumor yang ada dalam tubuh. Semakin besar kekuatan atau jumlah sel tumor dan semakin lemahnya sistem imun yang ada dalam tubuh maka akan semakin cepat pula peningkatan jumlah populasi sel tumor yang ada dalam tubuh.



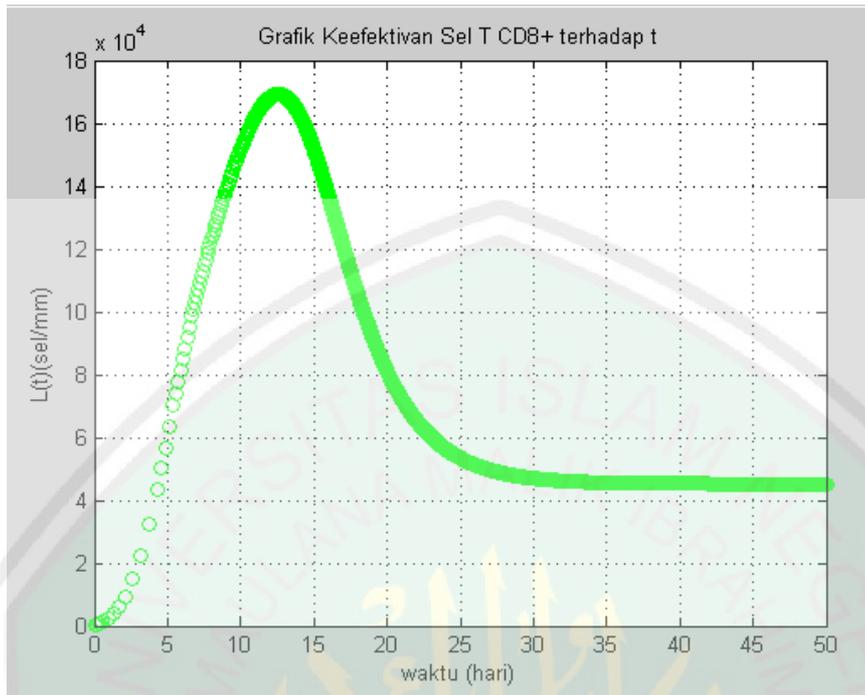
Gambar 3.5. Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor Dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$

Gambar 3.5 merupakan grafik solusi model pertumbuhan populasi sel tumor dengan nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$ dan $t = 50$ hari. Populasi sel tumor mulai aktif pada $t = 0$ hari yang kemudian akan mengalami peningkatan pada $t = 5$ hari. Peningkatan memuncak pada $t = 25$ dengan jumlah sel $10 \times 10^8 \text{ sel/mm}^2$ yang kemudian mengalami kestabilan hingga $t = 50$ hari. Gambar 3.5 penyebaran populasi sel tumor dengan respon imun terlihat lebih padat jika dibandingkan dengan grafik sebelumnya penyebaran populasi sel tumor dengan keadaan sistem imun yang lemah, yang dikarenakan pada Gambar 3.5 sistem imunnya dalam keadaan normal (tidak terlalu kuat dan tidak terlalu lemah) sehingga terjadi respon yang cukup baik antara sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor sedangkan pada grafik sebelumnya sistem imunnya sangat lemah sehingga memberikan kesempatan pada sel tumor untuk tumbuh dan berkembang dengan leluasa.



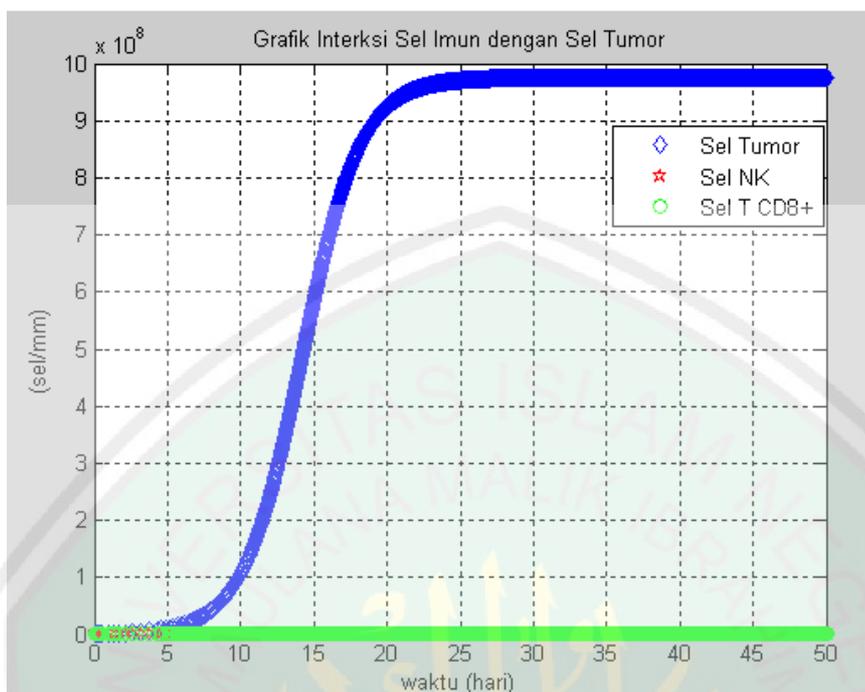
Gambar 3.6. Grafik Solusi Laju Keefektifan Sel NK Dengan Nilai
 $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$

Berdasarkan Gambar 3.6 mengenai grafik solusi laju keefektifan sel NK pada $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$ dan $t = 50$ hari, terlihat bahwa laju sel NK meningkat pada $t = 0$ hari dengan jumlah sel $1 \times 10^4 \text{ sel/mm}^2$ yang kemudian mencapai puncaknya pada $t = 4$ hari dengan jumlah sel $3 \times 10^4 \text{ sel/mm}^2$. Kemudian sel NK mengalami penurunan pada $t = 4$ hari hingga $t = 15$ hari yang selanjutnya sel NK mengalami kestabilan pada jumlah sel $0 \times 10^4 \text{ sel/mm}^2$ hingga $t = 50$ hari. Hal ini dikarenakan setiap sel NK akan mengalami laju kejenuhan setelah beberapa dari jumlah sel NK berinteraksi dengan sel tumor dan populasi sel tumor juga cukup melimpah. Jadi peningkatan populasi sel tumor pada Gambar 3.5 dipengaruhi oleh penurunan laju keefektifan sel NK atau adanya laju kejenuhan pada sel NK.



Gambar 3.7. Grafik Solusi Laju Keefektifan Sel T CD8+ Dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$

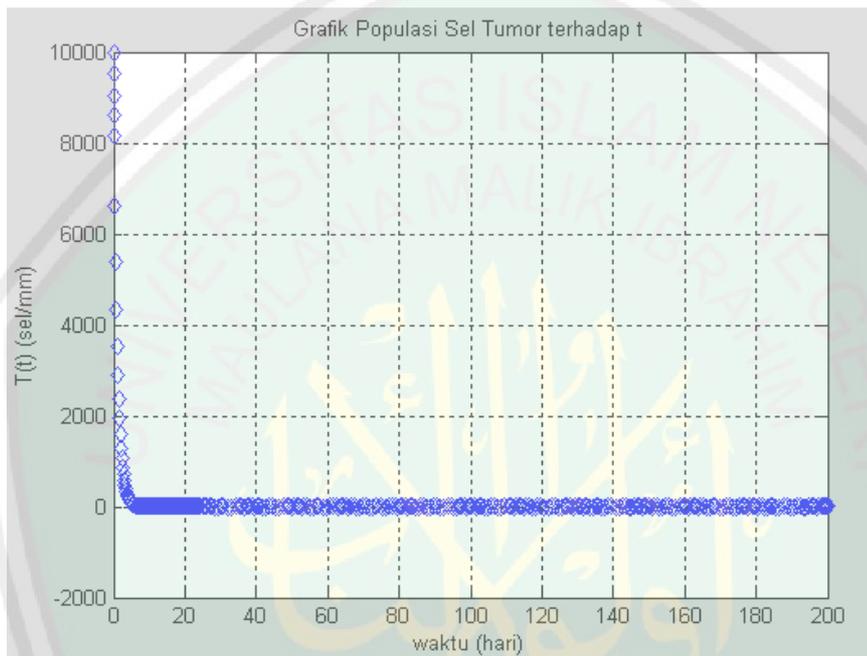
Berdasarkan Gambar 3.7 mengenai grafik solusi laju keefektifan sel T CD8+ dengan $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$ dan $t = 50$ hari, terlihat bahwa laju sel T CD8+ meningkat pada $t = 0$ hari yang kemudian mencapai puncaknya pada $t = 12$ hari dengan jumlah sel sebesar $17 \times 10^4 \text{ sel/mm}^2$. Kemudian sel T CD8+ mengalami penurunan hingga $t = 30$ hari dengan jumlah sel $5 \times 10^4 \text{ sel/mm}^2$ yang selanjutnya sel T CD8+ mengalami kestabilan hingga $t = 50$. Hal ini dikarenakan sel T CD8+ mengalami laju kejenuhan setelah beberapa dari jumlah sel T CD8+ berinteraksi dengan sel tumor dan populasi sel tumor juga cukup melimpah. Sel T CD8+ terbentuk dan teraktivasi dari kontak langsung dengan sel tumor. Jadi peningkatan populasi sel tumor pada Gambar 3.2 selain dipengaruhi oleh keefektifan sel NK juga dipengaruhi oleh keefektifan sel T CD8+.



Gambar 3.8. Grafik Gabungan Solusi Interaksi Sel Imun dengan Sel Tumor Dengan Nilai $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$

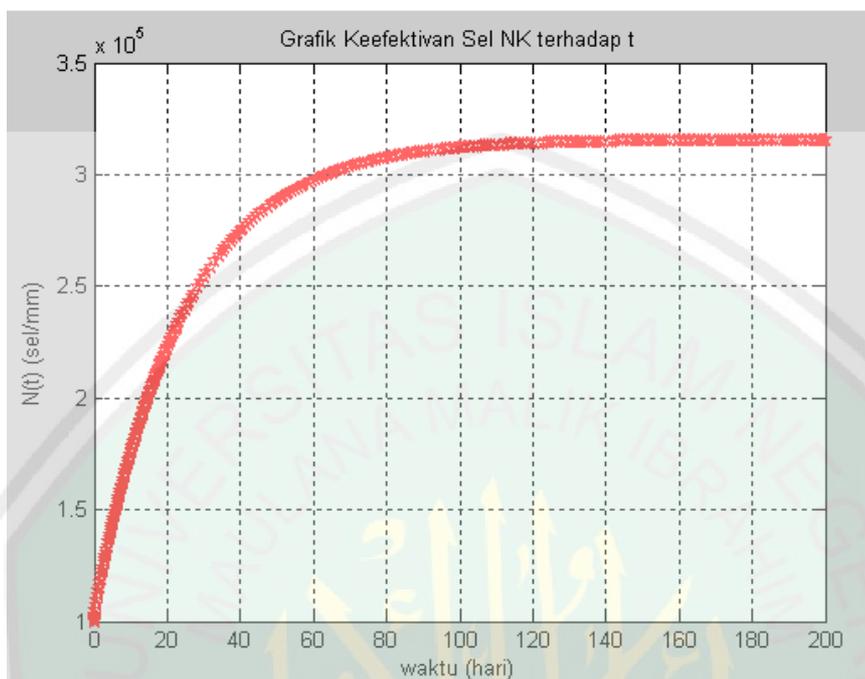
Gambar 3.8 merupakan gambar grafik interaksi dari respon imun terhadap pertumbuhan sel tumor dengan $T = 10^6 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^2 \text{ sel/mm}^2$ dan $t = 50$ hari. Grafik pada Gambar 3.8 ini terlihat jelas perbedaan peran sel NK dan sel T CD8+ dalam interaksinya dengan sel tumor. Sel NK mengalami inaktivasi lebih cepat dibandingkan dengan sel T CD8+. Sel NK mengalami laju kejenuhan hingga $t = 5$ hari sedangkan sel T CD8+ mengalami laju kejenuhan hingga $t = 50$ hari. Ini artinya sel NK hanya akan mengalami masa kejenuhan jika jumlah dari sel NK itu sendiri telah mengalami penurunan hingga mencapai 0 sel yang diakibatkan semakin melimpahnya jumlah populasi sel tumor. Berbeda dengan sel T CD8+, sel ini hanya memiliki masa saturasi ketika jumlah populasi sel tumor menurun dan jumlah sel NK juga mengalami penurunan.

Sistem imun pada setiap tubuh individu berbeda-beda, ada yang kuat dan ada pula yang lemah. Pada grafik dibawah ini akan dijelaskan untuk kasus pada sistem imun yang kuat dengan kekuatan sel tumor yang lemah.



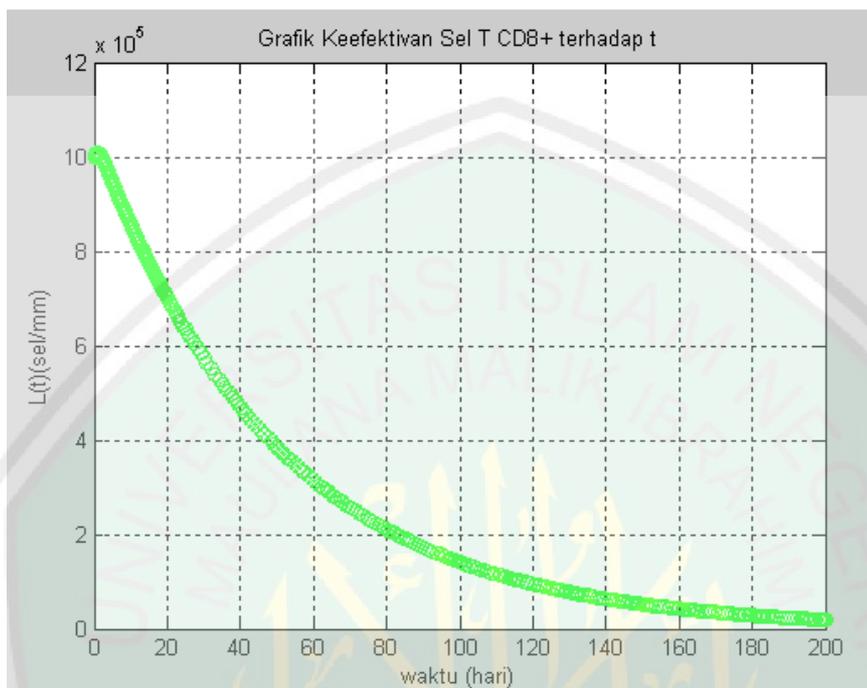
Gambar 3.9. Grafik Solusi Model Populasi Sel Tumor Dengan Nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$

Gambar 3.9 merupakan grafik solusi model pertumbuhan populasi sel tumor dengan nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$ dan $t = 200$ hari. Populasi sel tumor mulai aktif pada $t = 0$ dengan jumlah sel 10^4 sel/mm^2 yang kemudian akan mengalami penurunan hingga sel mencapai 0 sel/mm^2 yang kemudian mengalami kestabilan hingga $t = 200$ hari. Hal ini dikarenakan jumlah sel tumor lebih sedikit dibandingkan dengan jumlah sel imun, sehingga perlawanan dari sistem imun yang cukup kuat tidak memberikan kesempatan pada sel tumor yang jumlahnya lebih sedikit untuk tumbuh dan menyebar.



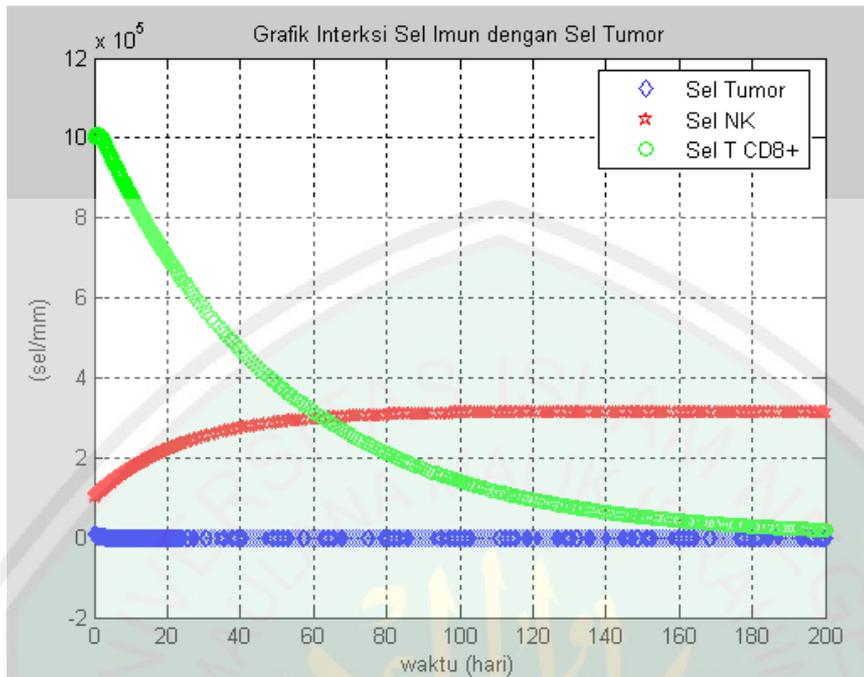
Gambar 3.10. Grafik Solusi Laju Keefektifan Sel NK Dengan Nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$

Berdasarkan Gambar 3.10 mengenai gambar grafik solusi laju keefektifan sel NK pada $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$ dan $t = 200$ hari. Terlihat bahwa laju sel NK meningkat pada $t = 0$ hari dengan jumlah sel $1 \times 10^5 \text{ sel/mm}^2$ yang kemudian mencapai puncaknya pada $t = 100$ hari dengan jumlah sel $3 \times 10^5 \text{ sel/mm}^2$. Kemudian sel NK mengalami kestabilan hingga $t = 200$ hari. Hal ini dikarenakan jumlah sel NK pada tubuh tuan rumah lebih banyak jika dibandingkan dengan jumlah sel tumor, sehingga sel NK mampu melisis sel tumor. Akan tetapi walaupun sel NK mampu melisis sel tumor, pada Gambar 3.9 terlihat bahwa sel tumor tidak langsung musnah. Sel tumor masih ada walupun dengan jumlah yang sedikit. Sel tumor tersebut akan teraktivasi kembali ketika keadaan sistem imun mengalami laju kejenuhan atau keadaan sistem imun mulai melemah.



Gambar 3.11 Grafik Solusi Laju Keefektifan Sel T CD8+ Dengan Nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$

Berdasarkan Gambar 3.11 mengenai gambar grafik solusi laju keefektifan sel T CD8+ dengan $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$ dan $t = 200$ hari, terlihat bahwa laju sel T CD8+ mulai teraktivasi pada $t = 0$ hari dengan jumlah sel $10 \times 10^5 \text{ sel/mm}^2$ kemudian menurun hingga $t = 200$ hari dengan jumlah sel $0 \times 10^5 \text{ sel/mm}^2$. Penurunan sel T CD8+ ini dikarenakan jumlah sel NK yang lebih banyak daripada sel tumor sehingga sel NK mampu melisis sel tumor tanpa bantuan sel T CD8+. Sel T CD8+ bersifat sitotoksik yang akan teraktivasi apabila sel NK tidak mampu menghadapi sel tumor akibat dari populasi sel tumor yang semakin meningkat. Sel T CD8+ akan terus mengalami kestabilan selama laju keefektifan sel NK terus meningkat.



Gambar 3.12 Grafik Gabungan Solusi Interaksi Sel Imun dengan Sel Tumor Dengan Nilai $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$

Gambar 3.12 merupakan gambar interaksi dari respon imun terhadap pertumbuhan sel tumor dengan $T = 10^4 \text{ sel/mm}^2$, $N = 10^5 \text{ sel/mm}^2$, $L = 10^6 \text{ sel/mm}^2$ dan $t = 200$ hari. Pada grafik ini terlihat jelas perbedaan peran sel NK dan sel T CD8+ dalam interaksinya dengan sel tumor. Sel NK lebih dulu teraktivasi daripada sel T CD8+. Hal ini dikarenakan sel NK merupakan imunitas alamiah yang sudah ada sejak lahir, ditujukan untuk berbagai macam antigen dan sudah ada sebelum ia mengalami kontak langsung dengan suatu antigen. Sedangkan sel T CD8+ merupakan imunitas yang didapat dari mekanisme pertahanan, ditujukan untuk satu jenis antigen dan ditimbulkan atau terbentuk akibat kontak langsung dengan antigen tertentu. Itulah sebabnya sel NK lebih dulu teraktivasi dan berinteraksi dengan sel tumor sebelum sel imun lainnya teraktivasi. Grafik pada Gambar 3.12 juga terlihat bahwa sel T CD8+ mengalami kestabilan yang

hampir sama dengan sel tumor yang dikarenakan sel tumor yang melemah tetapi tetap aktif dan adanya kestabilan pada sel NK sehingga tidak dapat memicu keefektivan sel T CD8+.

3.4 Korelasi Antara Nikmat Kesehatan Dalam Perspektif Agama Dengan Pemodelan

Persamaan diferensial merupakan suatu alat yang sering digunakan para peneliti dalam memodelkan suatu fenomena alam yang kemudian dituangkan dalam bahasa matematika. Seperti kita ketahui bahwa Persamaan diferensial adalah salah satu bagian dari ilmu matematika, dan ilmu matematika sendiri merupakan salah satu bentuk ilmu yang diturunkan oleh Allah SWT.

Dengan Persamaan diferensial, penulis menjadikannya sebagai alat untuk menghasilkan suatu model matematika untuk dikaji dalam pembahasan model matematika pada interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor. Sehingga ketika para penderita penyakit tumor ini melakukan penyembuhan melalui upaya kedokteran, tidak pula melakukan ikhtiar melalui perspektif islam. Jadi antara jasmani dan rohaninya dapat berjalan secara seimbang sehingga dapat mempercepat proses penyembuhan.

Seperti yang telah kita ketahui bahwa kesehatan sangatlah mahal harganya. Kesehatan merupakan salah satu hak bagi tubuh manusia karena kesehatan merupakan hak asasi manusia, sesuatu yang sesuai dengan fitrah manusia. Dalam sebuah haditspun disebutkan bahwa anugerah terbaik yang diberikan Allah kepada hambannya adalah nikmat kesehatan, selain nikmat keyakinan. Nikmat yang diberikan Allah SWT tidak hanya berupa kesehatan saja akan tetapi Allah juga memberikan senjata dalam tubuh setiap makhlukNya yang berguna untuk membentengi diri dalam melawan serangan musuh-musuh. Senjata itu beraneka ragam bentuknya dan berbeda antara satu makhluk dengan makhluk lainnya. Pada manusia, senjata tersebut berupa sistem imun. Sistem imun adalah suatu sistem kekebalan yang diberikan oleh

Allah SWT dalam tubuh manusia. Allah menciptakan manusia dan melengkapinya dengan sistem imun untuk menjaganya. Seperti halnya dalam firman Allah SWT dalam QS. An-Nahl [16]: 18) yang menyatakan:

”Dan jika kamu menghitung-hitung nikmat Allah, niscaya kamu tak dapat menentukan jumlahnya. Sesungguhnya Allah benar-banar Maha Pengampun lagi Maha Penyayang.”

Ayat tersebut mengandung makna bahwa Allah SWT selalu menciptakan segala sesuatunya tidak dengan percuma, akan tetapi segala ciptaanNya telah disempurnakan sehingga dapat dirasakan dan diambil manfaatnya sebagai suatu nikmat yang ternilai harganya. Allah SWT menciptakan bumi beserta isinya, laut dengan mutiara dan permata yang sangat berharga. Begitu juga dengan apa yang terdapat didalam tubuh kita. Allah SWT telah menganugerahkan tubuh manusia dengan sistem pertahanan yang kuat. Hal tersebut sesuai dengan firman Allah SWT:

يَأَيُّهَا الْإِنْسَانُ مَا غَرَّكَ بِرَبِّكَ الْكَرِيمِ ۝ الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّاكَ فَعَدَلَكَ ۝

”Hai manusia, apakah yang telah memperdayakan kamu (berbuat durhaka) terhadap Tuhanmu yang Maha Pemurah. Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang.” (QS. Infithaar [82]: 6-7)

Jadi pada dasarnya segala macam penyakit bisa ditolak melalui sistem imun, akan tetapi perlu diingat bahwa segala macam penyakit bisa sembuh atas izin Allah SW.

Sistem imun spesifik melibatkan dua jenis sel limfosit, yaitu sel T dan sel B. Sel adalah bagian terkecil dari makhluk hidup (Mukhtaromah, 2007: 37). Meskipun demikian, peranan sel T dalam sistem imun tidak bisa dianggap kecil. Sel T yang sangat kecil berperan penting untuk mengenali dan melawan antigen yang menyerang. Jadi tidak ada satu ciptaan Tuhan pun yang diciptakan sia-sia (Yulinar, 2009).

Jadi pada dasarnya pemodelan ini ditujukan untuk membantu ikhtiar dokter dalam menangani penyakit tumor. Melalui pemodelan ini dapat diketahui laju pertumbuhan populasi sel tumor dan sejauh mana sistem imun dapat melawan pertumbuhan sel tumor sehingga dokter dapat memberikan penanganan yang tepat pada pasien penderita tumor. Sedangkan ikhtiar dari pasien sendiri dalam menyembuhkan penyakitnya adalah dengan berobat ke dokter sehingga mendapat diagnosis yang tepat bagi penyakitnya. Setelah berikhtiar melalui jalur medis, pasien diharapkan pula untuk tetap berikhtiar dalam segi rohani yaitu melalui keimanan dan keikhlasan.

Dapat ditarik kesimpulan bahwa sebenarnya antara sains dan agama terjadi suatu hubungan yang saling melengkapi. Sains tidak dapat dipakai sebagai pengganti agama untuk memberikan kita pencerahan dan harapan. Begitu juga sebaliknya, keimanan tidak menjadi pengganti sains untuk menjadikan alam akrab dengan kita dan untuk menemukan kaidah-kaidah alam bagi kita. Akan tetapi saat ini sebaliknya banyak ilmuwan agama yang belum menyentuh nilai-nilai sains (Muthahhari, 2007: 88).

BAB IV

PENUTUP

A. Kesimpulan

Dari pembahasan skripsi ini dapat disimpulkan hal-hal berikut:

1. Model interaksi sistem imun dengan pertumbuhan sel tumor berupa sistem persamaan diferensial biasa non-linier sebagai berikut:

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(1-bT) - cNT - d \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T$$

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

$$\frac{dL(t)}{dt} = -mL + \frac{j \left(d \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2}{k + \left(d \frac{(L/T)^\lambda}{s + (L/T)^\lambda} T \right)^2} L - qLT + rNT$$

2. Perbedaan peran sel NK dan sel T CD8+ dalam interaksinya dengan pertumbuhan sel tumor berdasarkan grafik adalah:

Dalam berinteraksi dengan sel tumor sel NK selalu lebih dahulu teraktivasi yang dikarenakan sel NK merupakan imunitas alamiah yang sudah ada sejak lahir, ditujukan untuk berbagai macam antigen dan sudah ada sebelum ia mengalami kontak langsung dengan suatu antigen.

Sedangkan sel T CD8+ selalu mengalami aktivasi ketika sel NK lebih dahulu teraktivasi dan sel tumor mulai memberikan respon pada lingkungan biologisnya. Hal ini dikarenakan sel T

CD8+ merupakan jenis imunitas yang didapat dari mekanisme pertahanan, ditujukan untuk satu jenis antigen dan ditimbulkan oleh suatu antigen tertentu.

B. Saran

Pada pembahasan selanjutnya, ada beberapa hal yang dapat dikembangkan dari skripsi ini antara lain:

- 1 Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan model interaksi respon imun dengan pertumbuhan sel tumor.
- 2 Mengembangkan model dan menganalisis model interaksi respon imun dengan pertumbuhan sel tumor dengan memperhitungkan faktor lain seperti keterkaitan sel efektor selain sel NK dan sel T CD8+.
- 3 Menggunakan simulasi komputer dengan metode lain selain Runge-Kutta orde empat dan lainnya yang lebih akurat.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdullah. 2007. *Tafsir Ibnu Katsir*. Bogor: Pustaka Imam Asy-syafi'i.
- Al-Jauziyah, Ibnul Qayim. 1994. *Sistem Kedokteran Nabi, Kesehatan Dan Pengobatan Menurut Petunjuk Nabi Muhammad SAW*. Semarang: Dina Utama Semarang.
- Ault, J. C. dan Ayres, F. 1992. *Persamaan Diferensial*. Jakarta: Erlangga.
- Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press.
- De Pillis, L.G, Ami E.R, Charles L.W. 2005. *A Validated Mathematical Model Of Cell-Mediated Immune Response To Tumor Growth*. *Cancer Res*, 65: 7950-7958.
- Fanani, A. 2009. *Kamus Kesehatan*. Yogyakarta: Citra Pustaka.
- Finizio, N. dan Ladas, G. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Lehninger, A.L. 1982. *Dasar-Dasar Biokimia*. Terjemahan Maggy T. Jakarta : Erlangga.
- Munir, Rinaldi. 2008. *Metode Numerik*. Bandung: Informatika.
- Muthahhari, Murtadha. 2007. *Manusia Dan Agama: Membumikan Kitab Suci*. Bandung: Mizan Pustaka.
- Pamuntjak, R.J dan Santoso, Widiarti. 1990. *Persamaan Diferensial Biasa*. Bandung: ITB.
- Poedjiadi, Anna. 1994. *Dasar-Dasar Biokimia*. Jakarta: UI-Press
- Yahya, Harun. 2002. *Sistem Kekeblan Tubuh & Keajaiban Di Dalam Tubuh*. Bandung: Dzikra.
- Yulinar, Sarah Luthfiah. 2009. *Titik Kesetimbangan Model Matematika Pada Pertumbuhan Sel T Yang Mensekresi Interleukin-2*. Skripsi S1 Tidak Diterbitkan Malang: program S1 UIN Malang
- Wahab, A. Samik dan Julia, Madarina. 2002. *Sistem Imun, Imunisasi, & Penyakit Imun*. Jakarta: Widya Medika.

Yahya, Harun. <http://www.harunyahya.com/indo/buku/tubuh008.htm>
diakses tanggal 29 januari 2011.

Kemala. <http://kemala-malnezzz.blogspot.com/2010/10/sistem-imun.html>
diakses tanggal 29 januari 2011.



Lampiran 1.

Daftar istilah

Antibodi	=	Sejenis protein yang disekresi oleh sel B karena respon kekebalan.
Antigen	=	Molekul asing yang mendatangkan respon imun spesifik dari limfosit meliputi molekul yang dimiliki virus, bakteri, fungi, protozoa, dan cacing parasit.
Eosinofil	=	Jumlah leukosit yang meningkat dalam darah.
Fagosit	=	Suatu sel darah putih yang mampu menelan partikel asing.
Imunitas humoral	=	Kekebalan yang terbentuk dalam cairan tubuh. Di dalam cairan itu terkandung antibodi yang dihasilkan oleh sel B
Imunoglobulin	=	Glikoprotein yang terdiri atas rantai H dan L yang berfungsi sebagai antibodi.
Jaringan limfoid	=	Jaringan penghasil limfosit.
Kanker	=	Sel-sel ganas yang tidak terkontrol pertumbuhannya. Kanker merupakan golongan penyakit yang ditandai dengan pembelahan sel yang tidak terkendali dan kemampuan sel-sel tersebut untuk menyerang jaringan biologis lainnya, baik dengan pertumbuhan langsung di jaringan yang bersebelahan (invasi) atau dengan migrasi sel ketempat yang jauh (metastasis).
Limfosit	=	Salah satu dari dua macam sel darah putih yang terdapat dalam sistem darah. Termasuk di dalamnya sel B dan sel T.
Makrofag	=	Sel besar, berasal dari jaringan dan bersifat pengembara.
Monosit	=	Sejenis leukosit dengan satu inti.
Neutrofil	=	Leukosit granular dengan inti yang bertembereng dan sitoplasma berbutir halus.
Reaksi imun	=	Terjadinya reaksi pengebalan tubuh karena kemasukan benda asing (kuman penyakit, jaringan asing). Mula-mula makrofag memproses antigen dari benda asing itu, lalu diserahkan kepada sel B, sehingga sel ini tersensitisasi untuk respon imun. Sel ini akan bertransformasi menjadi plasmatis, dan sel belakangan berproliferasi membentuk klon yang semua menghasilkan antibodi khas untuk antigen dari benda asing semula. Antibodi dilepaskan dari membran sel dan dibawa darah dan getah bening ke seluruh tubuh dan jaringan yang terinfeksi.

Sel B = Sejenis limfosit yang dihasilkan oleh sel batang jaringan limfoid dan menghasilkan antibodi.

Sel sitotoksik = Suatu jenis limfosit yang membunuh sel yang terinfeksi dan sel-sel kanker.

Sel T = Limfosit yang berpindah dari sumsum tulang melalui darah masuk ke dalam timus, dan kemudian masuk peredaran lagi lalu menetap dalam limfa dan nodus limfa. Termasuk di dalamnya sel T *helper* dan sel T sitotoksik.

Timus = Organ vertebrata yang mengandung jaringan limfoid primer, berfungsi dalam pendewasaan sel T.

Toksik = Produk metabolik yang biasanya berupa protein pada organisme yang beracun pada organisme lain.

Trombosit = keping darah, lempeng kecil yang terdapat dalam darah.

Tumor = Pertumbuhan berlebihan pada jaringan.

Lampiran 2

Daftar Singkatan

CD4 = Cluster of Differentiation 4.

CD8 = Cluster of Differentiation 8.

NK = Natural Killer.

TH1 = T Helper 1.

TH2 = T Helper 2.

IL-4 = Interleukin 4.

Lampiran 3

PROGRAM MATLAB GRAFIK SOLUSI MODEL INTERAKSI SISTEM IMUN DENGAN PERTUMBUHAN SEL TUMOR

```
function fv=fpita(T,X)
%parameter
a=0.514;
b=0.00000000102;
c1=0.000000323;
c2=0.00000350;
d1=1.43;
d2=3.60;
d3=3.51;
d4=7.17;
lambda1=0.580;
lambda2=0.460;
lambda3=0.900;
lambda4=0.750;
s1=2.73;
s2=1.61;
s3=5.07;
s4=0.400;
sigma=13000;
f=0.0412;
g1=0.025;
g2=0.2;
```

h=20200000;

p=0.0000001;

m=0.020;

j1=0.0375;

j2=0.0375;

j3=0.113;

j4=0.30;

k=20200000;

q=0.000000000342;

r=0.00000011;

fv=zeros(3,1);

$$fv(1)=(a \cdot X(1) \cdot (1 - b \cdot X(1))) - (c1 \cdot X(2) \cdot X(1)) - (d1 \cdot ((X(3)/X(1))^{\lambda_1}) / (s1 + (X(3)/X(1))^{\lambda_1}) \cdot X(1));$$

$$fv(2)=(\sigma) - (f \cdot X(2)) + (g1 \cdot (X(1)^2 / (h + (X(1)^2))) \cdot X(2)) - (p \cdot X(2) \cdot X(1));$$

$$fv(3)=(-m \cdot X(3)) +$$

$$(j1 \cdot ((d1 \cdot ((X(3)/X(1))^{\lambda_1}) / (s1 + ((X(3)/X(1))^{\lambda_1})) \cdot X(1))^2 / (k + ((d1 \cdot ((X(3)/X(1))^{\lambda_1}) / (s1 + ((X(3)/X(1))^{\lambda_1})) \cdot X(1))^2)) \cdot X(3)) - (q \cdot X(3) \cdot X(1)) + (r \cdot X(2) \cdot X(1));$$

```

clc;clear all;format long;

%n=100;

%solusi persamaan diferensial pengaruh sistem imun terhadap sel Tumor

simtime=input('masukkan waktu (t)=');

%t=simtime;

acc=input('masukkan nilai akurasi =');

initX=[1000000 10000 100]';

%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan

[T X]=ode45('fpita',0,simtime,initX,acc);

figure (1);
plot(T,X(:,1),'bd');
title('Grafik Populasi Sel Tumor terhadap t')
grid on
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('T(t) (sel/hari)');

figure (2);
plot(T,X(:,2),'rp');
title('Grafik Keefektivan Sel NK terhadap t')
grid on
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('N(t) (sel/hari)');

figure (3);

```

```
plot(T,X(:,3),'go');  
title('Grafik Keefektivan Sel T CD8+ terhadap t')  
grid on  
xlabel('waktu (hari)');  
ylabel('L(t)(sel/hari)');
```

```
figure (4);  
plot(T,X(:,1),'bd',T,X(:,2),'rp',T,X(:,3),'go');  
title('Grafik Gabungan')  
legend('Sel Tumor','Sel NK','Sel T CD8+')  
grid on  
xlabel('waktu (hari)');  
ylabel('(sel/hari)');
```





KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN)
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI

Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang (0341)551345

Fax. (0341)572533

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Yuvita Eka Lestari

NIM : 06510002

Fakultas/ Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika

Judul skripsi : Analisis Model Matematika Pada Interaksi Sistem Imun
Dengan Pertumbuhan Sel Tumor

Pembimbing : Drs. Usman Pagalay, M.Si
Ach. Nashichuddin, MA

No	Tanggal	HAL	Tanda Tangan
1	8 Juli 2010	Proposal	1.
2	12 Juli 2010	ACC Proposal	2.
3	6 Agustus 2010	Konsultasi BAB III	3.
4	15 November 2010	Revisi BAB III	4.
5	24 November 2010	Revisi BAB III	5.
6	3 Desember 2010	Konsultasi BAB I dan II	6.
7	13 Desember 2010	Kajian Keagamaan	7.

8	20 Desember 2010	Revisi Kajian Keagamaan		8.
9	28 Desember 2010	Revisi Kajian Keagamaan I	9.	
10	10 Januari 2011	Revisi BAB I, II, III		10.
11	12 Januari 2009	Revisi Keagamaan II	11.	
12	15 Januari 2011	ACC Keagamaan		12.
13	15 Januari 2011	ACC Matematika	13.	

Malang, 15 Januari 2011

Mengetahui,

Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd

NIP. 19751006 200312 1 001