

**ANALISIS SIMULASI MODEL MATEMATIKA INTERAKSI
MAKROFAG DENGAN BAKTERI PADA TUBERKULOSIS**

SKRIPSI

**OLEH
AMELIA NURMADANI
NIM. 200601110087**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

**ANALISIS SIMULASI MODEL MATEMATIKA INTERAKSI
MAKROFAG DENGAN BAKTERI PADA TUBERKULOSIS**

SKRIPSI

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

**Oleh
Amelia Nurmadani
NIM. 200601110087**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

**ANALISIS SIMULASI MODEL MATEMATIKA INTERAKSI
MAKROFAG DENGAN BAKTERI PADA TUBERKULOSIS**

SKRIPSI

**Oleh
Amelia Nurmadani
NIM. 200601110087**

Telah Disetujui untuk Diuji

Malang, 26 Juni 2024

Dosen Pembimbing I



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

Dosen Pembimbing II



Mohammad Nafie Jauhari, M.Si.
NIPPPK. 19870218 202321 1 018

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



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

**ANALISIS SIMULASI MODEL MATEMATIKA INTERAKSI
MAKROFAG DENGAN BAKTERI PADA TUBERKULOSIS**

SKRIPSI

**Oleh
Amelia Nurmadani
NIM. 200601110087**

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)
Tanggal, 28 Juni 2024

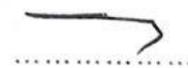
Ketua Penguji : Prof. Dr. H. Turmudi, M.Si, Ph.D



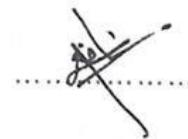
Anggota Penguji 1 : Juhari, M.Si



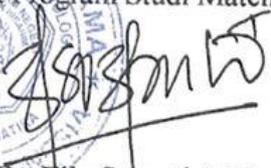
Anggota Penguji 2 : Dr. Usman Pagalay, M.Si



Anggota Penguji 3 : Mohammad Nafie Jauhari, M.Si



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Amelia Nurmadani

NIM : 200601110087

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Simulasi Model Matematika Interaksi Makrofag
dengan Bakteri pada Tuberkulosis

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

Malang, 28 Juni 2024

Yang membuat pernyataan,



Amelia Nurmadani
NIM. 200601110087

MOTO

“Janganlah engkau bersedih, sesungguhnya Allah bersama kita.”

(QS. At-Taubah: 40)

PERSEMBAHAN

Skripsi ini penulis persembahkan kepada:

Orang-orang yang sangat spesial bagi penulis, khususnya kedua orang tua penulis yaitu Bapak Sutrisno dan Ibu Sumarti, beserta semua keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan dukungan, do'a, nasihat, dan selalu setia mendampingi. Dengan ini penulis ucapkan terima kasih atas semua dukungan yang telah diberikan hingga dapat semangat menyelesaikan skripsi ini.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Puji Syukur kehadiran Allah SWT atas berkat, rahmat dan hidayahnya, sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Simulasi Model Matematika Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis”.

Sholawat serta salam semoga tetap tersampaikan kepada Nabi Muhammad SAW yang telah menuntun manusia dari jalan jahiliah menuju ke jalan keselamatan. Pada kesempatan kali ini penulis ingin menyampaikan ucapan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dengan do'a dan saran, dengan segala kerendahan dan ketulusan hati kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
2. Prof. Dr. Hj. Sri Harini, M.Si., selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
3. Dr. Elly Susanti, S.Pd., M.Sc., selaku ketua Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan banyak waktu, bimbingan, serta arahan selama perkuliahan hingga dapat terselesaikannya skripsi. Terima kasih atas semua waktu yang telah diberikan di sela-sela kesibukan Bapak.
5. Mohammad Nafie Jauhari, M.Si., selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan banyak waktu, bimbingan, serta arahan selama perkuliahan

hingga dapat terselesaikannya skripsi. Terima kasih atas semua waktu yang telah diberikan di sela-sela kesibukan Bapak.

6. Prof. Dr. H. Turmudi, M.Si. Ph.D., selaku ketua penguji yang telah memberikan kritik, saran serta dukungan kepada penulis.
7. Juhari, M.Si., selaku anggota penguji I yang telah memberikan kritik, saran serta dukungan kepada penulis.
8. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim yang telah memberikan ilmu dan pengalamannya kepada penulis selama perkuliahan.
9. Bapak Sutrisno dan Ibu Sumarti yang selalu mendo'akan, memberikan semangat dan dukungan kepada penulis baik dari segi materi maupun batin selama perkuliahan. Terima kasih telah memotivasi penulis dalam menyelesaikan tugas akhir.
10. Teman seperjuangan yang selalu menemani penulis dalam suka dan duka. Terima kasih atas dukungan serta saran yang telah diberikan hingga akhir perkuliahan.

Penulis menyadari bahwa penulisan skripsi ini masih jauh dari sempurna. Oleh karena itu, penulis sangat menghargai kritik serta saran yang diberikan sebagai perbaikan untuk penelitian selanjutnya. Mohon maaf atas segala kelebihan dan kekurangan pada penulisan skripsi ini.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Malang, 28 Juni 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiv
DAFTAR SIMBOL	xv
DAFTAR LAMPIRAN	xvi
ABSTRAK	xvii
ABSTRACT	xviii
مستخلص البحث.....	xix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Masalah	5
1.6 Definisi Istilah.....	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA.....	9
2.1 Persamaan Diferensial	9
2.1.1 Persamaan Diferensial Linier dan Non-Linier	10
2.1.2 Sistem Persamaan Diferensial	10
2.2 Model Matematika	12
2.3 Tuberkulosis.....	14
2.4 Sistem Imun	15
2.4.1 Definisi dan Konsep Imunitas	15
2.4.2 Komponen Sistem Imun	16
2.4.3 Sistem Imun Non-Spesifik/Innate	16
2.4.4 Sistem Imun Spesifik/Adaptive.....	20
2.5 Makrofag.....	21
2.6 Kajian Qs. Al-Anbiya'/21: 83-84.....	23
BAB III METODE PENELITIAN	29
3.1 Jenis penelitian.....	29
3.2 Pra penelitian	29
3.3 Tahapan penelitian	29
BAB IV PEMBAHASAN.....	31
4.1 Identifikasi Model Matematika Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis	31

4.2	Analisis Simulasi Model Matematika Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis	35
4.3	Implementasi Kajian Integrasi Qs. Al-Anbiya'/21: 83-84.....	50
BAB V	PENUTUP	56
5.1	Kesimpulan	56
5.2	Saran	58
	DAFTAR PUSTAKA.....	59
	LAMPIRAN.....	61

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diagram Kompartemen Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis (He et al., 2018).....	13
Gambar 2.2	Tahapan Imun Humoral Non-Spesifik (Fahmi <i>et al.</i> , 2023).....	18
Gambar 2.3	Komponen Sistem Imun Non-Spesifik Seluler (Fahmi et al., 2023).....	19
Gambar 4.1	Makrofag Resting Saat Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	37
Gambar 4.2	Bakteri Saat Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	38
Gambar 4.3	Makrofag Terinfeksi Saat Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	38
Gambar 4.4	Makrofag Resting Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	40
Gambar 4.5	Makrofag Aktif Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	40
Gambar 4.6	Makrofag Terinfeksi Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	41
Gambar 4.7	Bakteri Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	41
Gambar 4.8	Sel Th1 Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	42
Gambar 4.9	Sel Treg Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	42
Gambar 4.10	Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg	43
Gambar 4.11	Makrofag Resting Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1	44
Gambar 4.12	Makrofag Aktif Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1	44
Gambar 4.13	Makrofag Terinfeksi Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1	45
Gambar 4.14	Bakteri Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1	45
Gambar 4.15	Sel Th1 Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1	46
Gambar 4.16	Sel Treg Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1	46
Gambar 4.17	Makrofag Resting Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1	47
Gambar 4.18	Makrofag Aktif Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1	48
Gambar 4.19	Makrofag Terinfeksi Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1	48

Gambar 4.20 Bakteri Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1.....	49
Gambar 4.21 Sel Th1 Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1	49
Gambar 4.22 Sel Treg Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1	50

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Nilai Parameter	35
Tabel 4.2	Nilai Awal Variabel	36

DAFTAR SIMBOL

$M_r(t)$: Banyaknya makrofag resting pada saat t
$M_i(t)$: Banyaknya makrofag terinfeksi pada saat t
$M_a(t)$: Banyaknya makrofag aktif pada saat t
$B(t)$: Banyaknya bakteri pada saat t
$T_1(t)$: Banyaknya sel Th1 pada saat t
$T_r(t)$: Banyaknya sel Treg pada saat t
α_{M_r}	: Banyaknya sumber M_r (makrofag resting)
α_B	: Laju pertumbuhan bakteri
α_{T_1}	: Laju aktivasi T_1 oleh M_i dan M_a
α_{T_r}	: Laju aktivasi T_r oleh M_a
β_{M_r}	: Laju M_r rekrutmen oleh M_i dan M_a
β_{T_r}	: Laju aktivasi T_r oleh T_1
κ_{MB}	: Laju infeksi makrofag
κ_{MT}	: Laju imun T_1
κ_{BM}	: Laju kematian bakteri oleh M_r dan M_a
γ_r	: Laju penonaktifan makrofag
γ_a	: Laju aktivasi makrofag
γ_i	: Laju ledakan M_i
μ_{M_r}	: Laju kematian M_r
μ_{M_i}	: Laju kematian M_i
μ_{M_a}	: Laju kematian M_a
μ_{T_1}	: Laju kematian T_1
μ_{T_r}	: Laju kematian T_r
ω_1	: Rasio pada M_r rekrutmen
ω_2	: Rasio dalam membunuh bakteri
ω_3	: Rasio pada aktivasi T_1
K_B	: Konstanta setengah saturasi untuk B dalam infeksi
Q_B	: Konstanta setengah saturasi untuk B dalam aktivasi makrofag
K_1	: Konstanta setengah saturasi untuk T_1 dalam imun
K_r	: Konstanta setengah saturasi untuk T_r dalam penghambatan
Q_r	: Konstanta setengah saturasi untuk T_r dalam penonaktifan makrofag
Q_1	: Konstanta setengah saturasi untuk T_1 dalam aktivasi makrofag
N	: Perkiraan banyaknya bakteri per makrofag
M	: Banyaknya bakteri yang dilepaskan dari makrofag oleh imun sel Th1

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Script Matlab Simulasi Interaksi Makrofag dengan Bakteri Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg.....	61
Lampiran 2	Script Matlab Simulasi Interaksi Makrofag dengan Bakteri Menggunakan sel Th1 dan sel Treg.....	63
Lampiran 3	Script Matlab Simulasi Interaksi Makrofag dengan Bakteri Pengaruh Nilai Laju Infeksi Makrofag	66
Lampiran 4	Script Matlab Simulasi Interaksi Makrofag dengan Bakteri Pengaruh Nilai Laju Aktivasi Makrofag.....	70

ABSTRAK

Nurmadani, Amelia. 2024. **Analisis Simulasi Model Matematika Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si., (2) M. Nafie Jauhari, M.Si.

Kata Kunci: Model Matematika, Simulasi, *Mycobacterium Tuberculosis*, interaksi makrofag.

Tuberkulosis (TB) merupakan penyebab utama kematian akibat penyakit menular. TB terutama disebabkan oleh bakteri bernama *Mycobacterium tuberculosis* yang sering bermula di saluran pernafasan. Interaksi makrofag dan sitokin berperan penting dalam respon imun pada infeksi TB. Interaksi kompleks antara makrofag, sitokin, dan regulasi sel Treg memainkan peran krusial dalam respon imun terhadap infeksi TB. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana analisis simulasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri. Penelitian ini akan melakukan simulasi dengan beberapa kondisi yakni pengaruh saat kondisi tanpa menggunakan sel Th1 dan sel Treg, kondisi saat menggunakan sel Th1 dan sel Treg, kondisi pengaruh laju infeksi makrofag, dan kondisi pengaruh laju aktivasi makrofag. Hasil simulasi menunjukkan bahwa sel Th1 menghambat proliferasi makrofag terinfeksi, yang dapat mengurangi potensi perkembangan TB aktif, sementara regulasi sel Treg menstabilkan respons imun untuk mempertahankan keseimbangan dalam sistem. Penelitian ini diharap dapat memberikan manfaat bacaan bagaimana tentang interaksi makrofag dengan bakteri *mycobacterium tuberculosis* sehingga memberi pemahaman mengenai terjadinya penyebaran penyakit tuberkulosis.

ABSTRACT

Nurmadani, Amelia. 2024. **Simulation Analysis of Mathematical Models of Macrophage Interactions with Bacteria in Tuberculosis**. Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si., (2) M. Nafie Jauhari, M.Si.

Keywords: Mathematical Model, Simulation, *Mycobacterium Tuberculosis*, Macrophage Interaction.

Tuberculosis (TB) is the leading cause of death due to infectious diseases. TB is mainly caused by a bacterium called *Mycobacterium tuberculosis* which often starts in the respiratory tract. Macrophage and cytokine interactions play an important role in the immune response in TB infection. The complex interaction between macrophages, cytokines, and Treg cell regulation plays a crucial role in the immune response to TB infection. This study aims to find out how to analyze the simulation of mathematical models of macrophage interactions with bacteria. This study will conduct simulations with several conditions, namely the effect of conditions without using Th1 cells and Treg cells, conditions when using Th1 cells and Treg cells, conditions affecting the rate of macrophage infection, and conditions affecting the rate of macrophage activation. The simulation results showed that Th1 cells inhibited the proliferation of infected macrophages, which may reduce the potential for the development of active TB, while Treg cell regulation stabilized the immune response to maintain balance in the system. This study is expected to provide the benefit of reading how macrophages interact with *mycobacterium tuberculosis* bacteria so as to provide an understanding of the spread of tuberculosis disease.

مستخلص البحث

نورمدني ، أميليا. 2024. تحليل محاكاة النماذج الرياضية لتفاعلات البلاعم مع البكتيريا في مرض السل. اطروحة. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج.
المشرفون: (1) د. عثمان باغلاي ، ماجستير ، (2) م. نافع جوهرى ، ماجستير.

الكلمات المفتاحية: نموذج رياضي ، محاكاة ، المتفطرة السلية ، تفاعل البلاعم.

السل (TB) هو السبب الرئيسي للوفاة بسبب الأمراض المعدية. يحدث السل بشكل رئيسي بسبب بكتيريا تسمى المتفطرة السلية والتي غالبا ما تبدأ في الجهاز التنفسي. تلعب تفاعلات البلاعم والسيطوكين دورا مهما في الاستجابة المناعية لعدوى السل. يلعب التفاعل المعقد بين الضامة والسيطوكينات وتنظيم خلايا Treg دورا حاسما في الاستجابة المناعية لعدوى السل. تهدف هذه الدراسة إلى معرفة كيفية تحليل محاكاة النماذج الرياضية لتفاعلات البلاعم مع البكتيريا. ستجري هذه الدراسة عمليات محاكاة مع العديد من الشروط ، وهي تأثير الظروف دون استخدام خلايا Th1 وخلايا Treg ، والظروف عند استخدام خلايا Th1 وخلايا Treg ، والظروف التي تؤثر على معدل عدوى البلاعم ، والظروف التي تؤثر على معدل تنشيط البلاعم. أظهرت نتائج المحاكاة أن خلايا Th1 تثبط تكاثر الضامة المصابة ، مما قد يقلل من احتمالية تطور السل النشط ، بينما أدى تنظيم خلايا Treg إلى استقرار الاستجابة المناعية للحفاظ على التوازن في النظام. من المتوقع أن توفر هذه الدراسة فائدة قراءة كيفية تفاعل البلاعم مع بكتيريا المتفطرة السلية من أجل توفير فهم لانتشار مرض السل.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tuberkulosis disebabkan oleh bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang sering bermula di saluran pernafasan. Ketika Mtb memasuki tubuh manusia melalui saluran pernapasan, makrofag menjadi salah satu komponen pertahanan tubuh yang terlibat dalam respons imun terhadap infeksi ini. Makrofag berperan dalam mengenali, menelan, dan mencerna bakteri untuk mengendalikan infeksi. Makrofag dapat diaktifkan di bawah paparan bakteri dengan katalisis beberapa sitokin. Makrofag yang teraktivasi meningkatkan metabolisme dan kemampuan fagositosis untuk membunuh patogen intraseluler.

Tuberkulosis (TB) merupakan salah satu penyakit menular yang paling umum menyebabkan kematian di dunia dengan peringkat kedua terbesar dan sepertiga orang di seluruh dunia terkena TB. Hal ini terdapat dalam pernyataan World Health Organization (WHO) yang menyatakan bahwa pada tahun 2020, sekitar 10 juta orang terinfeksi tuberkulosis dan sekitar 1,5 juta orang meninggal karena penyakit TB. Dengan ini diharapkan dengan lebih mendalami model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis dapat memberikan gambaran bagaimana mekanisme sistem imun dalam tubuh saat melawan bakteri Mtb.

Beberapa penelitian terkait mengenai dinamika makrofag dengan bakteri Mtb telah dilakukan, yaitu pada penelitian (Flesch & Kaufmann, 1990) menunjukkan model dinamika makrofag, bakteri, interferon gamma (IFN- γ), interleukin 4 (IL-4), dan TNF (Tumor Necrosis Faktor). Hasil menunjukkan bahwa IL-4 dapat

mengaktifkan fungsi tuberkulostatik dalam makrofag yang sudah terinfeksi dengan Mtb, sedangkan IFN- γ lebih cenderung bertindak pada makrofag yang belum terinfeksi.

Pada penelitian (Wigginton dan Kirschner, 2001) menunjukkan dinamika makrofag dengan Mtb dengan melakukan model interaksi makrofag dilengkapi respons imun sel T helper tipe 1 (Th1), sel T helper tipe 2 (Th2), IFN- γ , IL-4, dan interleukin 10 (IL-10). Penelitian ini membahas bagaimana jumlah sel Th1 dan Th2 akan mempengaruhi perilaku dan dinamika makrofag dalam menghadapi infeksi Mtb. Didapatkan saat sel Th2 yang lebih awal mendominasi maka akan terjadi TB aktif, sedangkan saat sel Th1 dominan hasilnya tidak pasti.

Kemudian penelitian (Marino dan Kirschner, 2004) dilakukan model dinamika makrofag dan bakteri Mtb disertai respon imun sel Th1, sel Th2, IFN- γ , IL-4, IL-10, dan interleukin 12 (IL-12). Hasil yang dilakukan yaitu saat parameter sel Th1 dalam kondisi rendah dan sel Th2 dalam kondisi yang tinggi, maka akan merubah penyakit TB laten menjadi penyakit TB aktif dalam tubuh.

Dari beberapa penelitian tersebut, jelas bahwa analisis perubahan parameter dalam model interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis sangat penting untuk memahami dinamika respon imun tubuh. Dengan memodifikasi nilai parameter dan mensimulasikan dalam model matematika, akan dapat memprediksi bagaimana perubahan dalam jumlah dan aktivitas berbagai komponen imun akan mempengaruhi kemampuan tubuh untuk memerangi infeksi Mtb.

Firman Allah dalam Al-Qur'an Surah Al-Anbiya'/21: 83-84 yang artinya:

“Dan (ingatlah kisah) Ayub ketika dia berdoa kepada tuhan-Nya, (ya Tuhanku), sungguh, aku telah ditimpa penyakit, padahal Engkau Tuhan yang Maha Penyayang dari semua yang penyayang. Maka Kami kabulkan doanya, lalu Kami lenyapkan penyakit yang ada padanya dan Kami kembalikan keluarganya kepadanya, dan (Kami lipat gandakan jumlah mereka), sebagai suatu rahmat dari

sisi Kami dan untuk menjadi peringatan bagi semua yang menyembah Kami (Allah)”.

Dari ayat tersebut, mengisahkan Nabi Ayub yang mendapat cobaan terkena penyakit parah. Meskipun Nabi Ayub menderita fisik dan emosional yang luar biasa, ia tetap sabar dan tidak mengeluh terhadap Allah. Ini mengajarkan kita tentang pentingnya kesabaran dan ketekunan dalam menghadapi cobaan hidup. Dengan ini mengajarkan kita sebagai hamba Allah apabila terkena ujian atau cobaan salah satunya yaitu terkena penyakit, maka haruslah kita bersabar dan selalu berdoa meminta pertolongan dan kesembuhan kepada Allah SWT.

M. Quraish Shihab menjelaskan bahwa ayat ini menceritakan kembali kisah Nabi Ayyub yang diawali limpahan karunia yang dimilikinya itu dihadapkan dengan kebinasaan dan kehancuran, bahkan anugrah itu diganti oleh penyakit yang beliau derita. Hal itu kemudian menjadi kisah suri tauladan bagi orang-orang yang kemudian memahami makna tersirat dan maksud ayat ini. Melalui dua ayat tersebut pula al-Qur'an ingin memberikan jalan dan menunjukkan kita bagaimana tahap demi tahap ketika kesulitan-kesulitan yang dialami seseorang akan diselamatkan. Sehingga setiap dalam bergantinya zaman, kaum yang beriman ketika mengalami kesulitan dan orang-orang Makkah khususnya yang menjadi latar belakang kondisi saat turunnya ayat ini, berada dalam kepungan musuh (Hamidi & Nuryansyah, 2021).

Analisis simulasi mengenai dinamika makrofag dengan Mtb diharapkan akan dapat memberikan wawasan mendalam tentang bagaimana bakteri ini berinteraksi dengan makrofag dan sistem imun. Simulasi ini memungkinkan kita untuk menggambarkan secara matematis dinamika populasi Mtb dalam kondisi yang berbeda, seperti pengaruh saat kondisi tanpa menggunakan sel Th1 dan sel Treg,

kondisi saat menggunakan sel Th1 dan sel Treg, kondisi pengaruh laju infeksi makrofag, dan kondisi pengaruh laju aktivasi makrofag. Dengan menganalisis simulasi ini, dapat dipahami bagaimana bakteri Mtb akan menginfeksi makrofag dan menjadi penyakit aktif. Informasi yang diperoleh dari simulasi ini juga bermanfaat sebagai sumber bacaan untuk merancang strategi pencegahan dan pengobatan yang lebih efektif.

Penelitian ini akan menggunakan model matematika (He *et al.*, 2018) yang terdiri dari beberapa dinamika yaitu makrofag (terdapat tiga kondisi yakni M_r (makrofag resting), M_a (makrofag teraktivasi), dan M_i (makrofag terinfeksi)), B (bakteri) T_1 (sel Th1) dan T_r (sel Treg (sel T Regulator)).

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang sudah dipaparkan di atas, maka didapat rumusan masalah penelitian ini adalah

1. Bagaimana identifikasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis?
2. Bagaimana analisis simulasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui bagaimana analisis simulasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini memiliki manfaat penting dalam mengetahui, memahami, dan menganalisa simulasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis. Dengan ini dapat memberikan manfaat bacaan bagaimana tentang interaksi makrofag dengan bakteri *mycobacterium tuberculosis* sehingga memberi pemahaman mengenai terjadinya penyebaran penyakit tuberkulosis.

1.5 Batasan Masalah

Dalam penelitian ini memberikan batasan masalah pada objek kajian sebagai berikut:

1. Dilakukan simulasi atau proses penggunaan model matematika untuk merepresentasikan dan menganalisis perilaku sistem nyata yakni model interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis dengan beberapa kondisi yaitu kondisi tanpa sel Th1 dan sel Treg, kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg, kondisi pengaruh laju infeksi makrofag, dan kondisi pengaruh laju aktivasi makrofag.
2. Makrofag yaitu jenis sel darah putih yang menjadi bagian dari sistem kekebalan tubuh terbagi menjadi tiga kondisi, diantara lain yaitu makrofag resting (M_r), makrofag aktif (M_a), dan makrofag terinfeksi (M_i).
3. Menggunakan satu bakteri penyebab penyakit yaitu bakteri *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) yang disimbolkan dengan B .
4. Menggunakan dua jenis Sel T atau limfosit T sebagai peran penting dalam sistem kekebalan tubuh adaptif, diantara lain yaitu sel Th1 (T_1) dan sel Treg (T_r).

5. Model yang digunakan berdasarkan (He *et al.*, 2018) sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_r}{dt} &= \alpha_{M_r} + \beta_{M_r}(M_i + \omega_1 M_a) - \kappa_{MB} M_r \frac{B}{B + K_B} + \gamma_r M_a \frac{T_r}{T_r + Q_r} \\ &\quad - \gamma_a M_r \frac{B}{B + Q_B} \frac{T_1}{T_1 + Q_1} - \mu_{M_r} M_r \\ \frac{dM_i}{dt} &= \kappa_{MB} M_r \frac{B}{B + K_B} - \kappa_{MT} M_i \frac{\frac{T_1}{M_i + \epsilon}}{\frac{T_1}{M_i + \epsilon} + K_1} - \gamma_i M_i - \mu_{M_i} M_i \\ \frac{dM_a}{dt} &= \gamma_a M_r \frac{B}{B + Q_B} \frac{T_1}{T_1 + Q_1} - \gamma_r M_a \frac{T_r}{T_r + Q_r} - \mu_{M_a} M_a \\ \frac{dB}{dt} &= \alpha_B B - \kappa_{BM}(M_r + \omega_2 M_a) B - \kappa_{MB} \frac{N}{2} M_r \frac{B}{B + K_B} \\ &\quad + \kappa_{MT} M M_i \frac{\frac{T_1}{M_i + \epsilon}}{\frac{T_1}{M_i + \epsilon} + K_1} + \gamma_i N M_i \\ \frac{dT_1}{dt} &= \alpha_{T_1}(M_i + \omega_3 M_a) \frac{1}{1 + T_r/K_r} - \mu_{T_1} T_1 \\ \frac{dT_r}{dt} &= \alpha_{T_r} M_a + \beta_{T_r} T_1 - \mu_{T_r} T_r \end{aligned}$$

1.6 Definisi Istilah

Uraian definisi istilah pada penelitian ini adalah sebagai berikut:

- Antibodi : Molekul immunoglobulin yang bereaksi dengan antigen spesifik yang menginduksi sintesisnya dengan molekul yang sama
- Antigen : Zat yang dapat memicu respons sistem kekebalan tubuh.
- Apoptosis : Proses pemrograman kematian sel yang terjadi secara normal dalam suatu organisme.

- Biokimia : Ilmu kimia yang mempelajari proses biologis dan molekuler dalam organisme hidup
- Diferensial linear : Hubungan antara variabel dan turunannya adalah linear.
- Diferensial non linear : Hubungan antara variabel dan turunannya tidak linear.
- Diferensiasi : Proses perkembangan sel-sel yang awalnya mirip menjadi sel-sel yang khusus dan berfungsi
- Fagositosis : Proses sel memakan dan mencerna partikel atau sel asing, seperti bakteri atau sel mati.
- Fagosit : Sel yang memiliki kemampuan fagositosis, seperti makrofag dan neutrofil.
- Imunitas : Kemampuan tubuh untuk melawan penyakit dan infeksi.
- Imunologis : Cabang ilmu biomedis yang berkaitan dengan sistem kekebalan tubuh.
- Leukosit : Sel darah putih yang terlibat dalam sistem kekebalan tubuh.
- Linear : Garis lurus
- Mikroba : Organisme mikroskopis, terutama patogen.
- Non linear : Tidak garis lurus.
- Parameter : Nilai yang dapat diubah untuk mempengaruhi hasil suatu sistem.
- Patogenesis : Proses perkembangan penyakit dalam tubuh.
- Pemodelan matematika : Suatu proses penggunaan matematika untuk menggambarkan (mewakili), menguraikan (analisis),

membuat prediksi atau memberikan wawasan fenomena dunia nyata.

- Reseptor : Struktur pada sel yang dapat berikatan dengan molekul tertentu, memediasi respons sel terhadap stimulus.
- Sel plasma : Sel darah putih yang memproduksi antibodi.
- Tuberkulostatik : Zat yang mampu menghambat pertumbuhan atau aktivitas bakteri *Mycobacterium tuberculosis*
- Variabel : Lambang atau simbol yang mewakili nilai yang dapat berubah dalam suatu situasi.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial

Definisi:

1. Persamaan Diferensial adalah satu persamaan yang melibatkan turunan atau diferensial dari satu atau lebih variabel dependen (tak bebas atau terikat) terhadap satu atau lebih variabel independent (bebas) (Sugiyarto, 2015).
2. Persamaan diferensial adalah bentuk persamaan yang mencakup turunan dari satu atau lebih variabel dependen terhadap satu atau lebih variabel independen. (Ross, 1984)
3. Persamaan diferensial adalah persamaan matematika yang mengandung satu atau beberapa turunan dari suatu fungsi yang belum diketahui (Varberg, Purcell & Rigdon, 2010)
4. Persamaan yang mengandung satu atau lebih turunan suatu fungsi tidak diketahui dengan variabel bebas atau independent (Boyce & DiPrima, 1997)

Dari beberapa definisi diatas dapat diartikan bahwa persamaan diferensial merupakan persamaan yang melibatkan fungsi dan turunan-turunannya, dan menggambarkan hubungan antara mereka dalam suatu sistem yang berubah seiring waktu atau ruang.

Persamaan diferensial merupakan suatu bentuk persamaan matematika yang melibatkan satu atau lebih turunan dari fungsi yang belum diketahui. Jika persamaan diferensial hanya melibatkan satu variabel independen, kita menyebutnya sebagai Persamaan Diferensial Biasa (PDB). Dalam kasus ini,

persamaan diferensial biasa melibatkan turunan biasa dari satu atau lebih variabel dependen terhadap satu variabel independen (Ross, 1984).

Sedangkan jika peubah bebasnya lebih dari satu disebut sebagai Persamaan Diferensial Parsial. Persamaan diferensial yang melibatkan turunan parsial dari satu atau lebih variabel terikat terhadap lebih dari satu variabel bebas disebut persamaan diferensial parsial (Ross, 1984).

2.1.1 Persamaan Diferensial Linier dan Non-Linier

Persamaan diferensial linear (linear differential equation) dalam variabel bebas x dan variabel terikat y sering ditulis dalam bentuk

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

Diasumsikan bahwa a_0, a_1, \dots, a_n dan F adalah fungsi-fungsi yang kontinu pada suatu selang atau interval $a \leq x \leq b$. Dimana a_0 tidak nol (Ross, 1984).

Persamaan diferensial tak linier (non-linear differential equation) adalah persamaan diferensial yang bukan linier (Ross, 1984).

Contoh persamaan diferensial tak linier (non-linear differential equation) pada model interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis yaitu:

$$\frac{dT_r}{dt} = \alpha_{T_r} M_a + \beta_{T_r} T_1 - \mu_{T_r} T_r$$

Dalam persamaan tersebut terdapat perkalian antara α_{T_r} dengan M_a sehingga termasuk sebagai persamaan diferensial non linier.

2.1.2 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial adalah kumpulan persamaan diferensial yang terkait satu sama lain dan membentuk suatu sistem. Dalam sistem

persamaan diferensial, terdapat beberapa fungsi yang tidak diketahui, serta turunan-turunan mereka, yang saling terhubung dalam persamaan-persamaan tersebut. Boyce dan DiPrima dalam bukunya menjelaskan sistem persamaan diferensial adalah suatu kategori dalam klasifikasi persamaan diferensial yang bergantung pada jumlah fungsi yang belum diketahui. Jika hanya terdapat satu fungsi yang perlu ditentukan, cukup dengan satu persamaan. Namun, jika terdapat dua fungsi atau lebih yang belum diketahui, maka diperlukan suatu rangkaian persamaan sebagai sistem untuk dapat menentukan nilai-nilai tersebut. Sebagai contoh sistem persamaan model interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_r}{dt} &= \alpha_{M_r} + \beta_{M_r}(M_i + \omega_1 M_a) - \kappa_{MB} M_r \frac{B}{B + K_B} + \gamma_r M_a \frac{T_r}{T_r + Q_r} \\ &\quad - \gamma_a M_r \frac{B}{B + Q_B} \frac{T_1}{T_1 + Q_1} - \mu_{M_r} M_r \\ \frac{dM_i}{dt} &= \kappa_{MB} M_r \frac{B}{B + K_B} - \kappa_{MT} M_i \frac{\frac{T_1}{M_i + \epsilon}}{\frac{T_1}{M_i + \epsilon} + K_1} - \gamma_i M_i - \mu_{M_i} M_i \\ \frac{dM_a}{dt} &= \gamma_a M_r \frac{B}{B + Q_B} \frac{T_1}{T_1 + Q_1} - \gamma_r M_a \frac{T_r}{T_r + Q_r} - \mu_{M_a} M_a \\ \frac{dB}{dt} &= \alpha_B B - \kappa_{BM}(M_r + \omega_2 M_a) B - \kappa_{MB} \frac{N}{2} M_r \frac{B}{B + K_B} \\ &\quad + \kappa_{MT} M M_i \frac{\frac{T_1}{M_i + \epsilon}}{\frac{T_1}{M_i + \epsilon} + K_1} + \gamma_i N M_i \\ \frac{dT_1}{dt} &= \alpha_{T_1}(M_i + \omega_3 M_a) \frac{1}{1 + T_r/K_r} - \mu_{T_1} T_1 \\ \frac{dT_r}{dt} &= \alpha_{T_r} M_a + \beta_{T_r} T_1 - \mu_{T_r} T_r \end{aligned}$$

2.2 Model Matematika

Pemodelan matematika merupakan bidang matematika yang berusaha untuk menggambarkan dan menjelaskan sistem fisik atau masalah dunia nyata melalui pernyataan matematik. Tujuannya adalah memahami masalah dunia nyata tersebut dengan lebih akurat melalui representasi matematika yang disebut sebagai "Model Matematika". Proses konstruksi, analisis, dan penerapan model matematika dianggap sebagai salah satu aplikasi matematika yang paling penting (Widowati & Sutimin, 2007).

Dalam membangun sebuah model matematika memerlukan beberapa tahapan agar dapat menghasilkan model yang realibel. Secara umum tahapan tersebut meliputi: identifikasi masalah, membangun asumsi-asumsi, membuat konstruksi model, membangun model, menginterpretasikan model, dan memvalidasi model (Pagalay, 2009).

Tahapan dalam membangun sebuah model matematika:

1. Identifikasi masalah

Tahap awal adalah peneliti harus mengidentifikasi masalah atau fenomena yang ingin dimodelkan. Peneliti harus memahami dengan baik apa yang perlu dimodelkan dan dirumuskan sehingga akan diterapkan ke dalam bahasa matematis.

2. Membangun asumsi-asumsi

Peneliti perlu membuat asumsi-asumsi yang sederhana tetapi realistis. Asumsi-asumsi ini akan membantu dalam penyederhanaan model.

3. Membuat konstruksi model

Setelah masalah diidentifikasi dan asumsi dibuat, langkah berikutnya adalah membuat model. Ini termasuk memilih variabel yang relevan dan membuat hubungan matematis antara variabel-variabel tersebut berdasarkan asumsi yang telah dibuat sebelumnya.

4. Membangun model

Peneliti akan menuliskan model matematika dengan persamaan atau sistem persamaan matematis yang menjelaskan hubungan antara variabel yang telah dipilih. Terdapat dua cara yang dilakukan pada analisis ini yaitu, optimalisasi dan simulasi. Optimalisasi digunakan untuk mencari solusi "what should

happen” (apa yang seharusnya terjadi), dan simulasi digunakan untuk mencari solusi “what would happen” (apa yang akan terjadi).

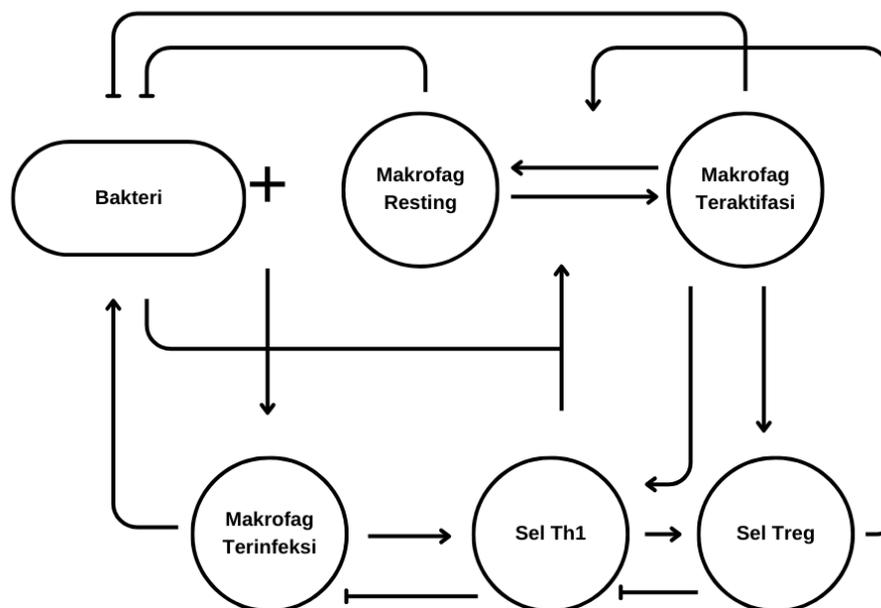
5. Menginterpretasikan model

Interpretasi dilakukan untuk mengetahui bagaimana hasil yang didapat, masuk akal atau tidak. Untuk mengkomunikasikan keinginan peneliti dengan hasil analisis menggunakan komputer atau software lain memerlukan tahap interpretasi.

6. Validasi model

Pada tahap ini dilakukan validasi atau menguji keabsahan model yang sudah dibangun atau dirancang dengan asumsi yang telah dibuat sebelumnya. Model yang valid tidak hanya mengikuti standar teoritis yang kuat, tetapi juga menjelaskan hasil yang diperoleh tentang kesesuaian dalam hal besaran, uji standar seperti statistik, dan prinsip matematika lainnya seperti *first order conditional*, *second order conditional*. Model dapat digunakan jika sebagian besar standar validasi ini dapat dipenuhi. Sebaliknya, jika tidak, model harus dibuat ulang.

Berikut diagram kompartemen model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis.



Gambar 2.1 Diagram Kompartemen Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis (He *et al.*, 2018)

2.3 Tuberkulosis

Tuberkulosis telah mewabah sejak ribuan tahun sebelum masehi. Berdasarkan penelitian, keberadaan penyakit ini sudah ada pada zaman Mesir kuno, terungkap melalui penemuan pada mumi. Pada tahun 1882, Robert Koch, seorang ilmuwan, berhasil mengidentifikasi kuman penyebab tuberkulosis yang berbentuk batang atau basil, dikenal dengan nama "*Mycobacterium tuberculosis*" (Sejati & Sofiana, 2015).

Tuberkulosis adalah penyakit menular dan kronis yang disebabkan oleh *Mycobacterium tuberculosis*. Dikarakteristikan oleh pembentukan jaringan granulasi nekrotik sebagai respon terhadap kuman tersebut, penyakit ini dapat dengan cepat menular kepada individu yang rentan dan memiliki sistem kekebalan tubuh yang lemah. Diperkirakan bahwa satu penderita tuberkulosis dapat menularkan penyakit ini kepada satu dari sepuluh orang di sekitarnya. Tuberkulosis cenderung menyerang kelompok masyarakat dengan tingkat sosial ekonomi yang rendah (Sejati & Sofiana, 2015).

Patofisiologi tuberkulosis dimulai ketika bakteri memasuki alveoli, dan respons sistem imun serta kekebalan tubuh diaktifkan melalui reaksi inflamasi. Fagosit bertugas menekan bakteri, sedangkan limfosit spesifik tuberkulosis menghancurkan bakteri dan jaringan normal. Proses ini menghasilkan penumpukan eksudat di dalam alveoli, yang mungkin mengakibatkan bronkopneumonia. Berikutnya, terjadi pembentukan granuloma yang mengalami transformasi menjadi jaringan fibrosa. Bagian pusat dari struktur massa ini dikenal sebagai lesi Ghon tuberkulosis, yang mengalami nekrosis dan membentuk massa berbentuk keju.

Selanjutnya, terbentuk jaringan kolagen, dan bakteri pada tahap ini menjadi dorman (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021).

Penyebaran tuberkulosis dipengaruhi oleh berbagai faktor, termasuk usia, jenis kelamin, kebiasaan merokok, jenis pekerjaan, kondisi ekonomi, dan lingkungan. Gejala yang sering dialami oleh penderita tuberkulosis meliputi batuk yang berlangsung lebih dari dua minggu, kesulitan bernafas, kelelahan yang mudah, penurunan nafsu makan, dahak yang tercampur darah, demam, dan penurunan berat badan (Mar'iyah & Zulkarnain, 2021).

2.4 Sistem Imun

2.4.1 Definisi dan Konsep Imunitas

Sistem kekebalan tubuh, yang juga dikenal sebagai sistem imun atau sistem kekebalan, adalah sistem kompleks yang ada dalam tubuh manusia (dan hampir semua makhluk hidup) yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari patogen, infeksi, dan substansi asing lainnya. Sistem kekebalan melindungi tubuh dari antigen, yang dapat menyebabkan penyakit, terutama penyakit menular. Seiring dengan waktu, sistem kekebalan juga dapat diartikan sebagai kekebalan terhadap penyakit dari dalam dan dari luar tubuh. Kekebalan tubuh yang baik membantu mencegah infeksi bakteri, virus, parasite, atau penyebab penyakit lainnya (Fahmi *et al.*, 2023).

Fungsi sistem imun dapat dipengaruhi beberapa faktor, baik internal maupun eksternal. Beberapa faktor internal seperti faktor genetik, usia, gaya hidup, pola makan, pola tidur, kondisi fisiologi dan hormonal serta tingkat stress. Kemudian faktor eksternal yang dimaksud seperti lingkungan tempat tinggal,

paparan sinar UV, polusi, dan infeksi mikroorganisme. Terdapat beberapa cara untuk meningkatkan sistem imun tubuh yaitu dengan menghindari faktor pemicu seperti rutin berolah raga, mengontrol pola makan dengan makanan yang sehat seperti buah dan sayur, menghindari stress dan merokok ataupun meminum alkohol (Fahmi *et al.*, 2023).

2.4.2 Komponen Sistem Imun

Secara umum komponen sistem imun terbagi menjadi dua, yaitu sistem non-spesifik/innate dan spesifik/adaptive. Sistem imun spesifik berperan menangani patogen seperti bakteri, jamur, virus, dan keganasan intraseluler. Sebaliknya, sistem imun nonspesifik dapat merespon dan menyerang antigen (mikroorganisme) patogen yang masuk ke dalam tubuh. Sitokin adalah salah satu komponen non-spesifik yang juga berperan dalam sistem imun spesifik. Sitokin sendiri merupakan protein yang dihasilkan oleh sel dan berperan dalam mekanisme imunitas baik untuk sel itu sendiri maupun sel lainnya. Secara umum sitokin yang diproduksi setelah adanya infeksi patogen, kemudian akan berikatan dengan reseptornya di permukaan sel target, hal tersebut dapat mengubah ekspresi gen sel target dan terjadi perubahan sifat serta proliferasi sel target yang diatur melalui *feedback mechanism* agar tidak terjadi produksi berlebihan (Fahmi *et al.*, 2023).

2.4.3 Sistem Imun Non-Spesifik/Innate

Sistem kekebalan terdiri dari sistem kekebalan non-spesifik dan sistem kekebalan spesifik. Keduanya melakukan mekanisme yang berbeda untuk

melawan patogen yang menyebabkan penyakit. Mekanisme pertahanan sistem imun yang non spesifik, yang kita sebut sebagai sistem imun bawaan, berfungsi untuk menghentikan, menghalangi, atau menyerang mikroorganisme yang menyebabkan penyakit. Mereka melakukan ini dengan mencegah mikroorganisme tersebut masuk ke dalam tubuh atau menghentikan pertumbuhannya. Mengeliminasi sel abnormal yang mungkin berkembang menjadi penyakit (tumor atau kanker) dilakukan melalui beberapa mekanisme pada tingkat seluler juga. Sistem imun non-spesifik akan menghapus semua jenis mikroorganisme patogen yang menyebabkan penyakit (Fahmi *et al.*, 2023).

1. Sistem imun non-spesifik dengan pertahanan fisik (mekanis)

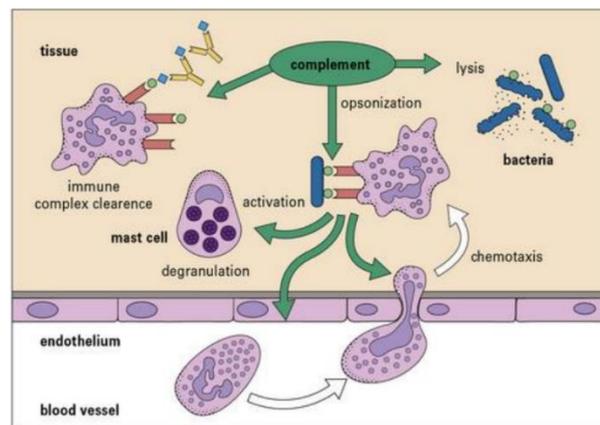
Immunitas eksternal adalah bagian dari sistem kekebalan fisik (mekanis), yang merupakan pertahanan awal yang dapat dilihat secara langsung. Ini mencakup bagian seperti kulit, selaput lendir/mukosa, dan silia di bagian sistem pernafasan. Contoh yang sederhana yaitu kelenjar air mata akan mensekresikan air untuk mengeluarkan debu yang masuk saat mata terkena debu (Fahmi *et al.*, 2023).

2. Sistem imun non-spesifik dengan pertahanan biokimia

Pertahanan biokimia merupakan pertahanan sistem imun non-spesifik yang melibatkan zat kimia yang ada pada tubuh. Sekresi kelenjar lemak dan keringat pada kulit adalah contoh umum, yang dapat meningkatkan keasaman dan pH permukaan kulit dan mencegah penyebaran patogen. Selain itu, lisozim dan fosfolipase yang ada di mukosa dan saliva memiliki kemampuan untuk menghancurkan peptidoglikan bakteri dan menghentikan penyebaran mikroba (Fahmi *et al.*, 2023).

3. Sistem imun non-spesifik humoral

Ketika mikroba patogen dapat menembus pertahanan mekanis dan biokimiawi, pertahanan humoral non-spesifik berfungsi. Sistem pertahanan ini, juga disebut sebagai sistem komplemen, yaitu salah satu sistem kekebalan innate/bawaan yang kemudian dapat bekerja sama dengan sistem kekebalan adaptif. Dalam sistem ini, molekul terlarut tertentu berfungsi di *infection site* (tempat infeksi). Beberapa molekul ini berasal dari jaringan atau tempat lain dan berkumpul ke *infection site* melalui sistem sirkulasi seperti komplemen (Fahmi *et al.*, 2023).

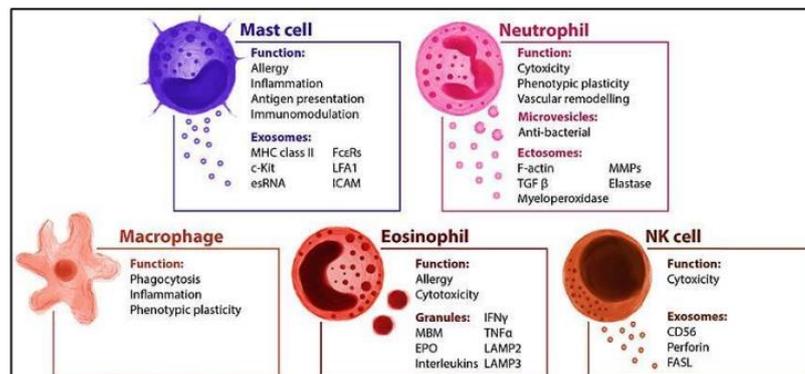


Gambar 2.2 Tahapan Imun Humoral Non-Spesifik (Fahmi *et al.*, 2023)

Gambar 2.2 menunjukkan bagaimana sistem imunitas humoral nonspesifik dan sistem imunitas bakteri bekerja saat terjadi infeksi. Saat sistem komplemen aktif, tahap pertama terjadi opsonisasi, atau pelapisan sel bakteri patogen. Setelah itu, permeabilitas pembuluh darah meningkat. Melalui fagositosis, antigen (bakteri) dihapus atau dihancurkan. Selain itu, opsonisasi menunjukkan bahwa sel bakteri yang telah terinfeksi telah bersirkulasi dan mengekspos antigen yang sama. Selanjutnya tahap kemotaksis merupakan Perekrutan sel fagosit (makrofag), proses ini membutuhkan

sitokin dan kemokin yang *ter-release* oleh infeksi. Sel fagosit (makrofag atau neutrofil) ditarik ke *inrection site*. Setelah itu, patogen dihancurkan. Setelah rekrutmen sel fagosit, tahap selanjutnya adalah lisis sel, yang mencakup penghancuran membran sel. Protein yang ada pada sistem komplemen akan menembus sel patogen dan menghancurkannya dari dalam, menyebabkan sel patogen menjadi kurang mampu ber-reproduksi dan menyebarkannya. Patogen akan dikumpulkan di satu tempat selama tahap aglutinasi, di mana sel-sel imun lain akan meningkatkan serangan untuk mencegah infeksi. Patogen yang mungkin belum dihancurkan oleh sel imunitas innate lain akan tetap bersirkulasi. Dalam beberapa kasus, sistem kekebalan adaptif membantu mengurangi dan meminimalkan infeksi patogen ketika kekebalan innate tidak berfungsi dengan baik untuk melawan serangan patogen (Fahmi *et al.*, 2023).

4. Sistem imun non-spesifik seluler



Gambar 2.3 Komponen Sistem Imun Non-Spesifik Seluler (Fahmi *et al.*, 2023)

Gambar 2.3 memperlihatkan bahwa sistem imunitas non-spesifik seluler terdiri dari beberapa komponen, seperti sel fagositik (makrofag), sel fagosit mononuklear (monosit) yang terdiri dari agranulosit, yang tidak memiliki segmen atau lobus pada inti, dan sel granulosit plomorfonuklear (PMNs)

yaitu seperti neutrofil, eosinofil, basofil, dan sel mast yang berada di jaringan. Seperti yang terlihat, granulosit dan sel agranulosit memiliki fungsi masing-masing (Fahmi *et al.*, 2023).

2.4.4 Sistem Imun Spesifik/Adaptive

Sistem imun spesifik menyerang patogen yang menyebabkan penyakit melalui pengenalan patogen yang telah terjadi sebelumnya, yang menyebabkan reaksi sensitasi sistem imun. Reaksi pada paparan kedua akan lebih cepat karena sudah familiar saat infeksi pertama. Sistem kekebalan spesifik dapat menghapus patogen secara mandiri, tetapi biasanya bekerja dengan sistem kekebalan nonspesifik, terutama komplemen, sitokin, dan sel fagositik (Fahmi *et al.*, 2023).

1. Sistem Imun Spesifik Humoral

Sel B, juga dikenal sebagai limfosit B, adalah komponen utama imunitas spesifik humoral, dan memiliki fungsi untuk menghilangkan patogen ekstraseluler dengan menghasilkan antibodi. Bakteri, virus, dan netralisasi racun/toksin Sel batang, juga dikenal sebagai sumsum tulang, memiliki kemampuan untuk memproduksi sel B. Terdapat tiga jenis sel B: sel B plasma yang menghasilkan antibodi, sel B pembelah yang menghasilkan banyak sel B, dan sel B memori yang membantu mengingat antigen yang telah diinfeksi sebelumnya. Sel B yang terinfeksi oleh zat asing akan berproliferasi untuk menghasilkan sel B plasma yang akan menghasilkan antibodi. Antibodi ini ditemukan pada serum, yang melakukan pertahanan ekstraseluler (Fahmi *et al.*, 2023).

2. Sistem Imun Spesifik Seluler

Sel progenitor T bermigrasi ke timus (tempat pematangan sel), setelah dibentuk pada sumsum tulang oleh sistem imunitas seluler tertentu. Sel T mature inilah yang bertanggung jawab atas imunitas spesifik seluler. Fungsi utama sel T adalah melindungi sel terhadap patogen dan keganasan intraseluler. Mayoritas sel T ditemukan di dinding alveoli dan jaringan submukosa saluran pernapasan. Ada tiga kelompok utama sel T berdasarkan fungsinya. Yang pertama adalah sel T sitotoksik (Tc) CD8+, yang berfungsi sebagai sel efektor dan sel pembunuh. Dua kelompok lain adalah sel T helper (Th), juga disebut CD4+, dan sel T suppressor (Ts). Sel Th terbagi menjadi dua kelompok berdasarkan kemampuan mereka untuk menghasilkan sitokin. Th1 melakukan peran kontribusi dalam imunitas humoral, dan Th2 memicu aktivasi sel plasma (sel efektor) untuk mensekresikan immunoglobulin pada permukaan selnya untuk menjadi antibodi (Fahmi *et al.*, 2023).

2.5 Makrofag

Dari sudut pandang sejarah, makrofag ("makros" = besar, "phagein" = makan) ditemukan pada abad ke-19 oleh ahli zoologi Rusia Metchnikoff, dalam sebuah studi penting tentang larva bintang laut. Metchnikoff mengamati bahwa beberapa jam setelah menusuknya dengan duri-duri kecil dari pohon jeruk mandarin, duri-duri tersebut dikelilingi oleh sel-sel yang ia kira berasal dari darah sebagai respons terhadap cedera (Viola, 2019).

Makrofag ditemukan dalam jaringan sebagai sel-sel residu yang menjelajahi sekitarnya dan menghilangkan patogen yang menyerang, sel-sel yang mengalami apoptosis, dan serpihan, sehingga menjaga integritas jaringan. Hipotesis pertama adalah bahwa makrofag jaringan mungkin berdiferensiasi dari monosit yang keluar dari aliran darah selama peradangan. Namun, sekarang telah ditetapkan bahwa sementara makrofag yang berasal dari monosit memiliki asal-usul di sumsum tulang melalui hematopoiesis definitif, progenitor makrofag jaringan berasal dari kantung kuning dan hati janin, selama hematopoiesis primitif dan definitif. Menariknya, makrofag yang berasal dari embrio tetap memiliki potensi untuk memperbaharui diri sendiri, sementara sel-sel yang berasal dari monosit telah berdiferensiasi secara terminal (Viola, 2019). Secara umum, makrofag berperan dalam seluruh tahap respons imun, mulai dari menangkap antigen, mengolahnya, hingga menyajikan antigen yang telah diolah dan terikat pada MHC (Major Histocompatibility Complex) kelas II kepada sel Th; dengan cara ini, makrofag berperan dalam mengaktifkan limfosit (Kresno & Boedina, 2003).

Makrofag memainkan peran ganda saat terjadi infeksi oleh Mikobakterium Tuberkulosis. Di satu sisi, mereka berfungsi sebagai tempat favorit bagi bakteri tersebut untuk berkembang. Namun, di sisi lain, mereka juga berkontribusi dalam membantu sistem kekebalan tubuh untuk memerangi bakteri tersebut. Selain itu, makrofag berperan dalam respons imun tubuh dengan cara menelan, memproses, dan menyimpan antigen, serta menyampaikan informasi tersebut kepada sel-sel sekitar yang memiliki kompetensi imunologis, seperti limfosit dan plasma. Makrofag juga memiliki reseptor yang dapat berikatan dengan antibodi, sehingga

mereka dapat melacak dan menghancurkan antigen yang spesifik terhadap antibodi tersebut (Pagalay, 2009).

2.6 Kajian Qs. Al-Anbiya'/21: 83-84

Pada BAB I tepatnya pada subbab 1.1 latar belakang telah disampaikan mengenai Qs. Al-Anbiya' ayat 83-84. Pada ayat tersebut didapatkan beberapa poin yang dapat diteladani yaitu berprasangka baik, sabar, dan bersyukur (Hamidi & Nuryansyah, 2021). Untuk pembahasan selanjutnya akan dijelaskan tafsir dan poin-poin yang terdapat pada ayat tersebut.

1. Tafsir Qs. Al-Anbiya' ayat 83-84

Dalam tafsir Tahlili dijelaskan, Dengan ayat ini Allah mengingatkan Rasul-Nya dan kaum Muslimin kepada kisah Nabi Ayyub a.s. yang ditimpa suatu penyakit yang berat sehingga berdoa memohon pertolongan Tuhannya untuk melenyapkan penyakitnya itu, karena ia yakin bahwa Allah amat penyayang. Pendapat ulama lain mengatakan bahwa Nabi Ayyub pada ayat ini hanya mencurahkan isi hatinya kepada Allah seraya mengagungkan kebesaran Allah Yang Maha Pengasih dan Penyayang. Walaupun berbeda-beda riwayat yang diperoleh tentang Nabi Ayyub, baik mengenai pribadinya, masa hidupnya dan macam penyakit yang dideritanya, namun ada hal-hal yang dapat dipastikan tentang dirinya, yaitu bahwa dialah seorang hamba Allah yang saleh, telah mendapat cobaan dari Allah, baik mengenai harta benda, keluarga, dan anak-anaknya, maupun cobaan yang menimpa dirinya sendiri. Dan penyakit yang dideritanya adalah berat. Meskipun demikian semua cobaan itu dihadapinya dengan sabar dan tawakal serta memohon

pertolongan dari Allah dan sedikit pun tidak mengurangi keimanan dan ibadahnya kepada Allah. Karena sikap Nabi Ayub yang sabar, berserah dan bertawakal kepada Allah dalam menyikapi penyakit yang menimpa dirinya, maka Kami mengabulkan doa-nya, lalu Kami melenyapkan berbagai penyakit yang ada padanya sehingga penyakitnya sembuh lahir batin; dan Kami pun mengembalikan keluarganya kepadanya untuk lebih menyempurnakan kebahagiaannya. Dan Kami pun melipatgandakan jumlah keturunan Nabi Ayub sebagai suatu rahmat dari Kami kepada hamba-Nya yang sabar, dan sekaligus kisah Nabi Ayub ini untuk menjadi peringatan bagi semua orang beriman yang menyembah Kami agar bersabar, bertawakal dan berserah kepada Allah dalam menghadapi berbagai cobaan yang menimpa dirinya (Qur'an Kemenag, 2023).

2. Berprasangka Baik

Berfikir dengan positif atau memiliki sikap berprasangka baik, yang dalam Islam disebut dengan istilah husnuzhon, merujuk pada kemampuan untuk memelihara sikap prasangka baik terhadap Allah. Prinsip husnuzhon ini diperoleh dari ajaran Nabi, sebagaimana disampaikan dalam hadits yang diriwayatkan Bukhori: Telah menceritakan kepada kami 'Amru bin Hafs telah menceritakan kepada kami Ayahku telah menceritakan kepada kami Al A'masy aku mendengar Abu Shalih dari Abu Hurairah radliyallahu'anhu berkata, "Nabi shallallahu 'alaihi wasallam bersabda: "Aku berada dalam prasangka hamba-Ku, dan Aku selalu bersamanya jika ia mengingat-Ku, jika ia mengingat-Ku dalam dirinya, maka Aku mengingatnya dalam diri-Ku, dan jika ia mengingat-Ku dalam perkumpulan, maka Aku mengingatnya dalam

perkumpulan yang lebih baik daripada mereka, jika ia mendekati diri kepada-Ku sejengkal, maka Aku mendekati diri kepadanya sehasta, dan jika ia mendekati diri kepada-Ku sehasta, Aku mendekati diri kepadanya sedepa, jika ia mendatangi-Ku dalam keadaan berjalan, maka Aku mendatangnya dalam keadaan berlari."(HR. Bukhari 6856).

Dalam penjelasan hadits tersebut, dijelaskan bahwa Allah SWT akan mengubah prasangkaNya sesuai dengan prasangka hambaNya. Akibatnya, semakin sering seseorang berpikir positif, semakin banyak hal positif yang akan terjadi dalam kehidupan mereka (Rahmah, 2021).

Sebagaimana yang diketahui terdapat pada Alquran seperti dalam firmanNya:

“Wahai orang-orang yang beriman! Jauhilah banyak dari prasangka, sesungguhnya sebagian prasangka itu dosa,..” (Qs. Al-Hujurat:12)

Dalam konteks religiusitas, kemampuan berpikir positif merupakan aspek dari dimensi ibadah di mana individu diharapkan mampu mengadopsi pandangan atau pikiran yang baik dan positif terhadap peristiwa atau pengalaman dalam kehidupan mereka. Harapannya adalah bahwa melalui pengembangan kemampuan berpikir positif, individu dapat mengembangkan sikap optimis dan percaya diri untuk menghadapi setiap tahap dalam perjalanan hidup mereka (Rahmah, 2021).

3. Sabar

Dalam bahasa, "sabar", atau *al-shabru*, berarti menahan diri dari keluh kesah. Ada juga istilah "*al-shibru*" yaitu dengan "meng-*kasrah*-kan shad", yang berarti "obat yang pahit", atau sari pohon yang pahit. Menyabarkannya sama dengan memintanya untuk sabar. Bulan sabar merujuk pada bulan

puasa. Menurut beberapa orang, "Asal kalimat sabar adalah keras dan kuat." *Al-Shibru* mengacu pada obat yang terkenal sangat pahit dan sangat tak enak. "Jika seorang lelaki menghadapi kesulitan secara bulat, artinya ia menghadapi kesulitan itu secara sabar. Ada pula *Al-Shubru* dengan men-*dhamah*-kan shad, tertuju pada tanah yang subur karena kerasnya," kata Al Ushmu'i (Jauhari, 2006).

Sabar adalah sikap dalam diri manusia dengan menahan emosi dan keinginan untuk memenuhi semua kebutuhan. Kesabaran dapat dipengaruhi oleh kekuatan iman dan aqidah yang sesuai dengan syariat Islam. Menahan dorongan hawa nafsu dengan penuh kesabaran akan mendapat penghormatan dalam ajaran Islam. Kesabaran memungkinkan seseorang untuk menahan diri dari perilaku yang merendahkan martabat manusia. Oleh karena itu, prinsip kesabaran dalam Al-Qur'an pada dasarnya merupakan kendali diri manusia yang berasal dari keyakinan Islam dan petunjuk yang terdapat dalam Al-Qur'an al-Karim (Miskahuddin, 2020).

Firman Allah dalam Al-Qur'an Surah Al-Baqarah Ayat 153 yang artinya: *"Wahai orang-orang yang beriman, mohonlah pertolongan (kepada Allah) dengan sabar dan salat. Sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar."*

Kesabaran yang ditekankan dalam ayat Al-Qur'an di atas menunjukkan bahwa individu yang telah beriman diwajibkan untuk melaksanakan shalat sebagai suatu aktivitas, yang bertujuan membimbing manusia menuju kesadaran dan ketabahan. Saat meminta sesuatu yang diinginkan, disertai dengan kesabaran dan pelaksanaan ibadah shalat, diharapkan agar doa dan shalat untuk kebaikan dirinya diterima oleh Allah SWT. Seseorang yang melaksanakan shalat dengan sempurna dapat dipastikan memiliki tingkat

kesabaran yang tinggi, mampu mengendalikan emosi, dan menahan diri dari melakukan perbuatan tercela serta munkar.

4. Bersyukur

M. Quraish Shihab dalam bukunya "Wawasan al-Qur'an" menjelaskan bahwa istilah "syukur" berasal dari bahasa al-Qur'an yang ditulis dalam bahasa Arab. Kata "syukur" merupakan bentuk mashdar dari kata kerja "syakara-yasykuru-syukran-wa syukuran-wa syukranan". Akarnya terletak pada huruf-huruf syin, kaf, dan ra'. Secara linguistik, "syukur" juga dapat ditarik dari kata "syakara", yang artinya adalah pujian atas kebaikan dan kelimpahan sesuatu. Selain itu, "syukur" juga mencerminkan tindakan menampakkan sesuatu kepermukaan, khususnya dalam konteks menunjukkan nikmat Allah. Dalam pengertian syara' atau hukum Islam, "syukur" mengacu pada pengakuan terhadap nikmat yang diberikan Allah, yang disertai dengan pengakuan atas kedudukan-Nya dan penggunaan nikmat tersebut sesuai dengan petunjuk dan kehendak Allah (Shihab, 1997).

Firman Allah dalam Al-Qur'an Surah Al-Baqarah ayat 152 yang artinya *"Maka, ingatlah kepada-Ku, Aku pun akan ingat kepadamu. Bersyukurlah kepada-Ku dan janganlah kamu ingkar kepada-Ku."*

Dalam tafsir Kementerian Agama RI menjelaskan bahwa "Atas semua kenikmatan itu, Allah menyuruh kaum muslim untuk selalu mengingat-Nya. Maka ingatlah kepada-Ku, baik melalui lisan dengan melafalkan pujian, melalui hati dengan mengingat kekuasaan dan kebijaksanaan Allah, maupun melalui fisik dengan menaati Allah. Jika kamu mengingatkan, Aku pun pasti akan ingat kepadamu dengan melimpahkan pahala, pertolongan, dan kebahagiaan di dunia dan akhirat. Bersyukurlah pula kepada-Ku atas nikmat-

Ku dengan menggunakannya di jalan-Ku, dan janganlah kamu ingkar kepada-Ku, kepada nikmat-nikmatku, dan mempergunakannya untuk berbuat maksiat.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis penelitian

Jenis penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah jenis kajian kepustakaan (*library research*) atau studi literatur. Penelitian studi literatur yakni dengan mengumpulkan, mengevaluasi, mempelajari dan menelaah beberapa buku atau sumber literatur yang berkaitan dengan topik yang sedang dibahas. Sumber kajian Pustaka dapat berupa jurnal penelitian, disertasi, tesis, beberapa buku refensi dan diskusi-diskusi ilmiah lainnya.

3.2 Pra penelitian

Penulis menentukan topik, kemudian dengan ini penulis dapat lebih terarah dalam mencari referensi bacaan. Kemudian dilakukan pengumpulan referensi terkait topik dan pengumpulan data yang akan digunakan dalam penelitian yaitu interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis.

3.3 Tahapan penelitian

Adapun Langkah-langkah atau tahapan yang dilakukan pada penelitian ini yaitu:

1. Mengidentifikasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada penyakit tuberkulosis.
 - a. Mendeskripsikan model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada penyakit tuberkulosis.

2. Menyelesaikan bagaimana hasil analisis simulasi model matematika tersebut menggunakan *software* Matlab.
 - a. Membuat script Matlab model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada penyakit tuberkulosis dengan empat kondisi yaitu:
 - Kondisi tanpa menggunakan sel Th1 dan sel Treg
 - Kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg
 - Kondisi pengaruh nilai laju infeksi makrofag
 - Kondisi pengaruh nilai laju aktivasi makrofag
 - b. Mensubstitusi nilai parameter dengan empat kondisi yaitu
 - Kondisi tanpa menggunakan sel Th1 dan sel Treg, nilai parameter yang digunakan yaitu $\alpha_{T_1} = \alpha_{T_r} = \beta_{Tr} = 0$
 - Kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg, nilai parameter yang digunakan yaitu $\alpha_{T_1} = 5,2 \times 10^{-2}$ dan $\alpha_{T_r} = \beta_{Tr} = 0,1$.
 - Kondisi pengaruh nilai laju infeksi makrofag, nilai parameter yang digunakan yaitu $\kappa_{MB} = 0,1$ dan $\kappa_{MB} = 0,9$
 - Kondisi pengaruh nilai laju aktivasi makrofag, nilai parameter yang digunakan yaitu $\gamma_a = 0,1$ dan $\gamma_a = 0,9$
 - c. Menginterpretasikan grafik hasil simulasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis yang telah dilakukan menggunakan *software* Matlab.

BAB IV PEMBAHASAN

4.1 Identifikasi Model Matematika Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis

Akan dilakukan identifikasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis. Proses identifikasi ini dilakukan dengan pendeskripsian model matematis yang memanfaatkan persamaan diferensial untuk menggambarkan dinamika setiap komponen. Identifikasi dilakukan dengan mengkhususkan pembahasan pada interaksi tiga makrofag, bakteri, dan dua sel T:

1. Persamaan diferensial untuk makrofag

Pada makrofag resting terdapat sel baru yang masuk ke dalam makrofag dengan laju yang dilambangkan αM_r dan kematian sel secara alami dengan laju yang dilambangkan μ_{M_r} . Makrofag resting dalam sistemnya menjalani tiga proses yaitu, rekrutmen, infeksi, dan aktivasi. Selama infeksi tuberkulosis, makrofag resting ditambahkan oleh makrofag yang terinfeksi dan teraktivasi dengan laju yang dilambangkan β_{M_r} dan $\omega_1 \beta_{M_r}$. Makrofag resting yang tidak mengeluarkan bakteri didalamnya maka akan berubah menjadi makrofag yang terinfeksi, laju perubahan terinfeksi tersebut dilambangkan κ_{MB} . Makrofag resting juga dapat diaktifkan sebagai respon terhadap konsentrasi bakteri dan $IFN - \gamma$ diproduksi oleh sel Th1, makrofag yang diaktifkan dapat dinonaktifkan sebagai respons terhadap IL-10 yang diproduksi oleh sel Treg. Diasumsikan bahwa sitokin, termasuk $IFN - \gamma$ dan IL-10, memiliki dinamika yang lebih cepat sehingga kita dapat menyederhanakan prosesnya dengan mempertimbangkan bahwa sel Th1 secara langsung menginduksi aktivasi

makrofag dengan laju aktivasi makrofag dilambangkan γ_a sedangkan sel Treg secara langsung menginduksi penonaktifan makrofag dengan laju penonaktifan makrofag dilambangkan γ_r . Sehingga persamaan diferensial untuk makrofag resting didapatkan:

$$\begin{aligned} \frac{dM_r}{dt} = & \alpha_{M_r} + \beta_{M_r}(M_i + \omega_1 M_a) - \kappa_{MB} M_r \frac{B}{B + K_B} + \gamma_r M_a \frac{T_r}{T_r + Q_r} \\ & - \gamma_a M_r \frac{B}{B + Q_B} \frac{T_1}{T_1 + Q_1} - \mu_{M_r} M_r \end{aligned}$$

Selain perubahan secara alami dari makrofag resting menjadi terinfeksi, makrofag yang terinfeksi juga dapat dieliminasi melalui apoptosis oleh imun yang dimediasi sel Th1 dengan laju imun Th1 dilambangkan κ_{MT} . Laju sebenarnya dari efek ini bergantung pada rasio $T_1/(M_i + \epsilon)$ dimana $\epsilon \ll 0$. Ledakan makrofag terinfeksi terjadi pada laju yang dilambangkan γ_i untuk meningkatkan konsentrasi bakteri ekstraseluler. Sehingga persamaan diferensial makrofag yang terinfeksi didapatkan

$$\frac{dM_i}{dt} = \kappa_{MB} M_r \frac{B}{B + K_B} - \kappa_{MT} M_i \frac{\frac{T_1}{M_i + \epsilon}}{\frac{T_1}{M_i + \epsilon} + K_1} - \gamma_i M_i - \mu_{M_i} M_i$$

Begitupun dengan makrofag teraktivasi dalam sistemnya menjalani tiga proses yaitu, aktivasi makrofag oleh sel Th1, deaktivasi atau penonaktifan makrofag oleh sel Treg dilambangkan dengan laju penonaktifan makrofag γ_r , dan kematian yang dilambangkan dengan laju kematian makrofag aktif μ_{M_a} .

Sehingga persamaan diferensial untuk makrofag yang terinfeksi didapat

$$\frac{dM_a}{dt} = \gamma_a M_r \frac{B}{B + Q_B} \frac{T_1}{T_1 + Q_1} - \gamma_r M_a \frac{T_r}{T_r + Q_r} - \mu_{M_a} M_a$$

2. Persamaan diferensial untuk bakteri

Bakteri ekstraseluler mengalami laju pertumbuhan yang dilambangkan dengan α_B dan akan mati oleh makrofag resting atau makrofag yang teraktivasi dengan laju yang dilambangkan κ_{BM} dan $\omega_2\kappa_{BM}$. Dalam sistem pertukaran antara bakteri ekstraseluler dan bakteri intraseluler mengalami dua proses yaitu, pelepasan bakteri setelah meledaknya makrofag yang terinfeksi dan bakteri ekstraseluler menjadi intraseluler ketika makrofag inang terinfeksi. Sehingga diasumsikan bakteri sebanyak N dilepaskan setelah makrofag yang terinfeksi meledak dan makrofag membawa sekitar setengah dari N . Maka didapat persamaan diferensial untuk bakteri yaitu

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} = & \alpha_B B - \kappa_{BM}(M_r + \omega_2 M_a)B - \kappa_{MB} \frac{N}{2} M_r \frac{B}{B + K_B} \\ & + \kappa_{MT} N M_i \frac{\frac{T_1}{M_i + \epsilon}}{\frac{T_1}{M_i + \epsilon} + K_1} + \gamma_i N M_i \end{aligned}$$

3. Persamaan diferensial untuk Sel T

Makrofag yang teraktivasi dan makrofag yang terinfeksi akan menginduksi perkembangan Th1 melalui IL-12 sedangkan sel Treg memberikan sinyal regulasi negatif pada aktivasi sel Th1. Kemudian disisilain, aktivasi sel Treg diinduksi oleh dua jenis sitokin, IL-10 dan IL-2, yang masing-masing diproduksi oleh makrofag teraktivasi dan sel Th1. Mirip dengan persamaan makrofag, diasumsi bahwa dinamika sitokin jauh lebih cepat dibandingkan dengan sel sehingga disederhanakan prosesnya dengan mempertimbangkan bahwa aktivasi sel Th1 dan Treg secara langsung

meningkat dengan konsentrasi sel. Sehingga persamaan diferensial untuk sel Th1 dan sel Treg didapat

$$\frac{dT_1}{dt} = \alpha_{T_1}(M_i + \omega_3 M_a) \frac{1}{1 + T_r/K_r} - \mu_{T_1} T_1$$

$$\frac{dT_r}{dt} = \alpha_{T_r} M_a + \beta_{T_r} T_1 - \mu_{T_r} T_r$$

Dengan ini didapat model interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_r}{dt} = & \alpha_{M_r} + \beta_{M_r}(M_i + \omega_1 M_a) - \kappa_{MB} M_r \frac{B}{B + K_B} + \gamma_r M_a \frac{T_r}{T_r + Q_r} \\ & - \gamma_a M_r \frac{B}{B + Q_B} \frac{T_1}{T_1 + Q_1} - \mu_{M_r} M_r \end{aligned}$$

$$\frac{dM_i}{dt} = \kappa_{MB} M_r \frac{B}{B + K_B} - \kappa_{MT} M_i \frac{\frac{T_1}{M_i + \epsilon}}{\frac{T_1}{M_i + \epsilon} + K_1} - \gamma_i M_i - \mu_{M_i} M_i$$

$$\frac{dM_a}{dt} = \gamma_a M_r \frac{B}{B + Q_B} \frac{T_1}{T_1 + Q_1} - \gamma_r M_a \frac{T_r}{T_r + Q_r} - \mu_{M_a} M_a$$

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} = & \alpha_B B - \kappa_{BM}(M_r + \omega_2 M_a) B - \kappa_{MB} \frac{N}{2} M_r \frac{B}{B + K_B} \\ & + \kappa_{MT} M M_i \frac{\frac{T_1}{M_i + \epsilon}}{\frac{T_1}{M_i + \epsilon} + K_1} + \gamma_i N M_i \end{aligned}$$

$$\frac{dT_1}{dt} = \alpha_{T_1}(M_i + \omega_3 M_a) \frac{1}{1 + T_r/K_r} - \mu_{T_1} T_1$$

$$\frac{dT_r}{dt} = \alpha_{T_r} M_a + \beta_{T_r} T_1 - \mu_{T_r} T_r$$

4.2 Analisis Simulasi Model Matematika Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis

Akan dilakukan simulasi dengan bantuan *software* MATLAB. Simulasi dilakukan dengan nilai parameter dan nilai awal variabel sebagai berikut:

Tabel 4.1 Nilai Parameter

Parameter	Nilai	Satuan	Referensi
α_{M_r}	5×10^2	$ml^{-1}hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
α_B	5×10^{-2}	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
α_{T_1}	$5,2 \times 10^{-2}$	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
α_{T_r}	1×10^{-1}	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
β_{M_r}	4×10^{-2}	$hari^{-1}$	(Marino & Kirschner, 2004)
β_{T_r}	1×10^{-1}	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
κ_{MB}	5×10^{-1}	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
κ_{MT}	1×10^{-1}	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
κ_{BM}	2×10^{-8}	$ml\ hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
γ_r	2×10^{-1}	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
γ_a	4×10^{-1}	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
γ_i	4×10^{-2}	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
μ_{M_r}	11×10^{-3}	$hari^{-1}$	(Wigginton & Kirschner, 2001)
μ_{M_i}	11×10^{-3}	$hari^{-1}$	(Wigginton & Kirschner, 2001)
μ_{M_a}	11×10^{-3}	$hari^{-1}$	(Wigginton & Kirschner, 2001)
μ_{T_1}	$3,33 \times 10^{-1}$	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)

μ_{T_r}	$3,33 \times 10^{-1}$	$hari^{-1}$	(He <i>et al.</i> , 2018)
ω_1	7,14		(He <i>et al.</i> , 2018)
ω_2	10		(He <i>et al.</i> , 2018)
ω_3	10		(He <i>et al.</i> , 2018)
K_B	1×10^7	ml^{-1}	(He <i>et al.</i> , 2018)
Q_B	1×10^6	ml^{-1}	(He <i>et al.</i> , 2018)
K_1	1		(He <i>et al.</i> , 2018)
K_r	1×10^5	ml^{-1}	(He <i>et al.</i> , 2018)
Q_r	1×10^5	ml^{-1}	(He <i>et al.</i> , 2018)
Q_1	1×10^2	ml^{-1}	(He <i>et al.</i> , 2018)
N	50		(He <i>et al.</i> , 2018)
M	10		(He <i>et al.</i> , 2018)

Tabel 4.2 Nilai Awal Variabel

Variabel	Nilai Awal	Referensi
M_r	α_{M_r}/μ_{M_r}	(He <i>et al.</i> , 2018)
M_i	0	(He <i>et al.</i> , 2018)
M_a	0	(He <i>et al.</i> , 2018)
B	100	(He <i>et al.</i> , 2018)
T_1	0	(He <i>et al.</i> , 2018)
T_r	0	(He <i>et al.</i> , 2018)

Akan dilakukan simulasi dengan beberapa kondisi, yaitu:

1. Kondisi Tanpa Menggunakan Sel Th1 Dan Sel Treg

Pertama akan dilakukan simulasi dengan kondisi tanpa sel th1 dan sel Treg. Dengan ini nilai awal yang digunakan terdapat pada tabel 4.2, kemudian nilai parameter yang digunakan yaitu $\alpha_{T_1} = \alpha_{T_r} = \beta_{T_r} = 0$ dan nilai parameter yang lain menggunakan pada tabel 4.1, kemudian hasil grafik yang didapat yaitu sebagai berikut:



Gambar 4.1 Makrofag Resting Saat Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Pada Gambar 4.1 terjadi penurunan jumlah makrofag resting. Makrofag resting yang awalnya terdapat pada jumlah 45.000 akan turun hingga berjumlah 1,321. Hal ini terjadi karena disimulasikan bahwa pada model tanpa sel Th1 dan sel Treg atau diasumsikan $\alpha_{T_1} = \alpha_{T_r} = \beta_{T_r} = 0$. Pada kondisi seperti ini akan membuat kemampuan tubuh dalam melawan infeksi akan sangat terganggu dan juga terhambat.



Gambar 4.2 Bakteri Saat Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Pada Gambar 4.2 dapat dilihat bahwa jumlah bakteri meningkat pesat hingga $2,4 \times 10^{64}$. Pada kondisi ini dengan jumlah bakteri yang sangat tinggi tentunya tubuh sudah terinfeksi oleh bakteri mycobacterium tuberculosis. Hal ini terjadi dikarenakan asumsi model dengan tidak menggunakan sel Th1 dan sel Treg sehingga membuat makrofag resting mengalami penurunan yang menyebabkan naiknya lonjakan jumlah bakteri.



Gambar 4.3 Makrofag Terinfeksi Saat Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

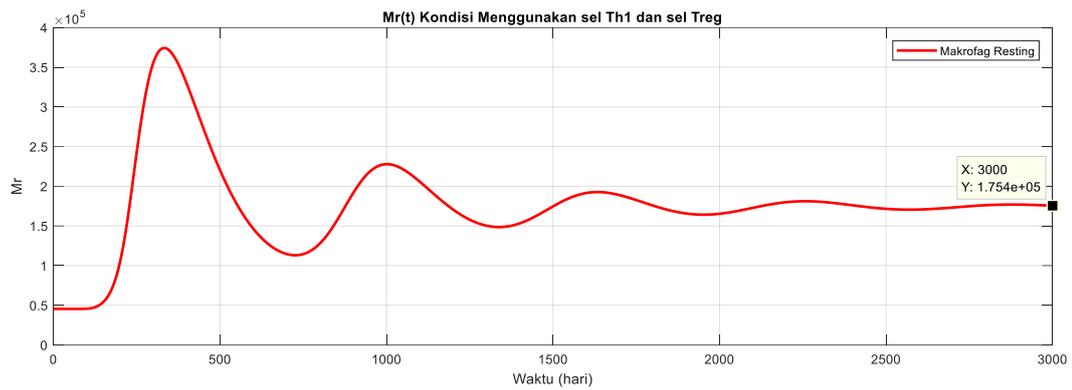
Pada Gambar 4.3 makrofag terinfeksi dapat dilihat bahwa terjadi kenaikan jumlah makrofag kemudian terdapat penurunan jumlahnya hingga 4,374. Walaupun terjadi penurunan pada makrofag terinfeksi, namun jumlah tersebut termasuk tinggi apabila dibandingkan dengan jumlah makrofa resting yang

jumlahnya 1,321. Sehingga pada kondisi ini tubuh sudah dikuasai atau terpapar oleh bakteri mycobacterium tuberculosis.

Dapat dilihat pada Gambar 4.1, Gambar 4.2, dan Gambar 4.3, apabila sel Th1 dan sel Treg di asumsikan 0 atau tidak ada maka akan terjadi lonjakan populasi bakteri dan akan menjadi penyakit aktif. Hal ini dapat terjadi karena sel Th1 dan sel Treg memiliki peran penting dalam kekebalan tubuh. Sel Th1 dapat menghasilkan sitokin seperti IFN- γ , yang berperan penting dalam mengaktifkan makrofag untuk menghancurkan bakteri Mtb. Sedangkan sel Treg berfungsi untuk mengendalikan respon kekebalan tubuh dan mencegahnya menjadi terlalu berlebihan. Sel Treg membantu mengatur reaksi kekebalan tubuh sehingga tidak merusak jaringan tubuh sendiri. Ini dapat menyebabkan pertumbuhan bakteri yang tidak terkendali dan perkembangan penyakit tuberculosis aktif.

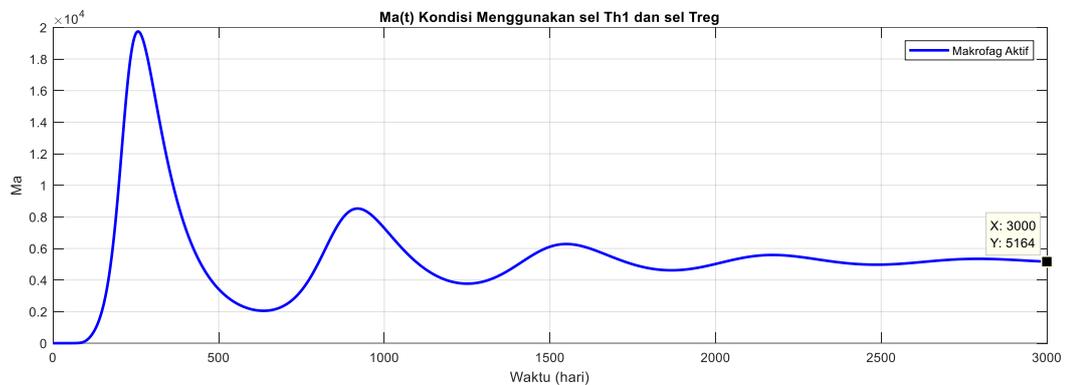
2. Kondisi Menggunakan Sel Th1 Dan Sel Treg

Kemudian akan dilakukan simulasi dengan kondisi menggunakan sel th1 dan sel Treg. Dengan ini nilai parameter yang digunakan yaitu $\alpha_{T_1} = 5,2 \times 10^{-2}$ dan $\alpha_{T_r} = \beta_{T_r} = 0,1$ dengan nilai parameter yang lain menggunakan pada tabel 4.2 dan nilai awal yang digunakan terdapat pada tabel 4.3, kemudian hasil grafik yang didapat yaitu sebagai berikut:



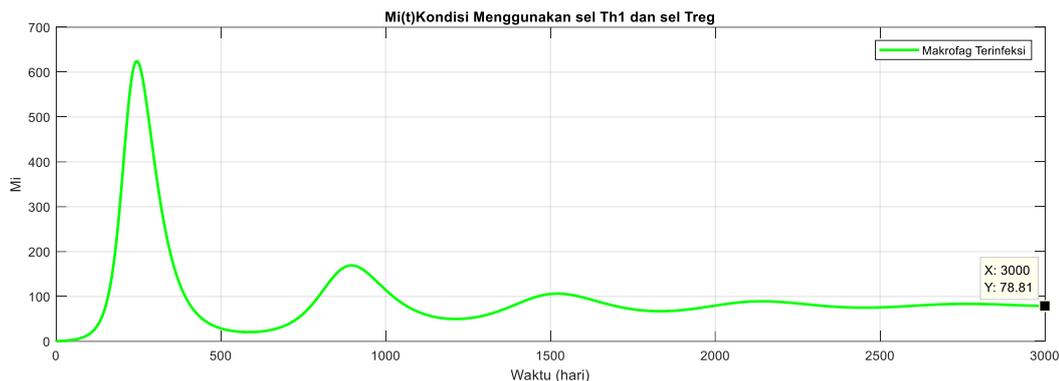
Gambar 4.4 Makrofag Resting Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Dapat dilihat pada Gambar 4.4 simulasi dengan kondisi yang menggunakan sel Th1 dan sel Treg, makrofag resting memiliki jumlah yang cenderung stabil pada hari ke-3000 pada jumlah $1,7 \times 10^5$. Dengan peranan makrofag resting yang akan teraktivasi maka akan dapat lebih mudah untuk mengontrol jumlah bakteri agar tidak menginfeksi lebih banyak makrofag.



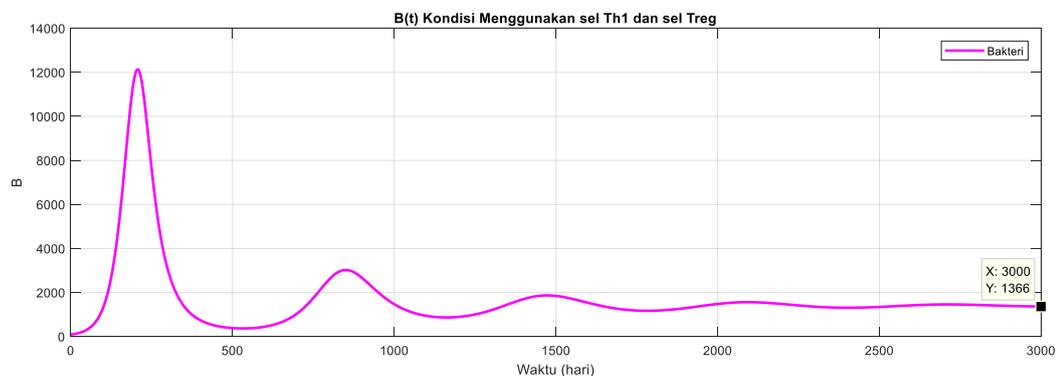
Gambar 4.5 Makrofag Aktif Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Pada Gambar 4.5 makrofag aktif saat kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg maka akan cenderung stabil pada hari ke-3000 dengan jumlah 5,164. Dengan ini makrofag aktif dapat berfungsi untuk memerangi bakteri Mtb.



Gambar 4.6 Makrofag Terinfeksi Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

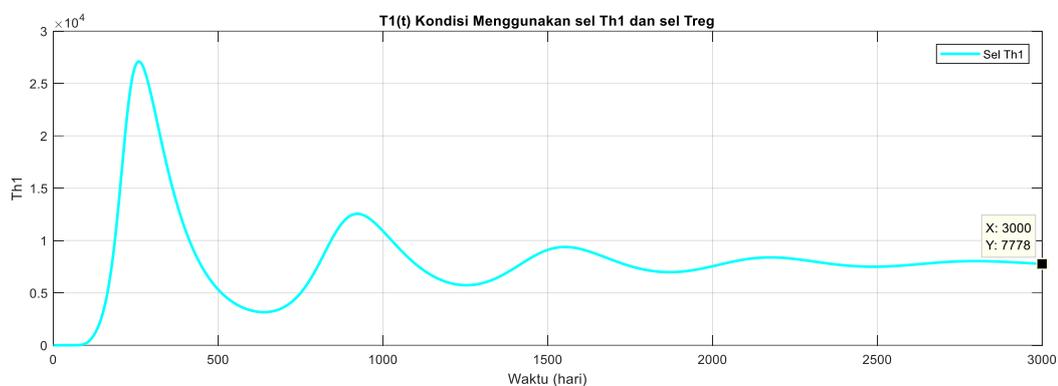
Pada Gambar 4.6 makrofag terinfeksi terlihat bahwa akan stabil pada hari ke-3000 pada jumlah yang rendah yaitu 78. Kondisi ini bisa disimpulkan bahwa tubuh dapat mengontrol serangan bakteri. Maka dari itu sel Th1 dan sel Treg sangat berperan dalam sistem kekebalan tubuh atau imun tubuh pada manusia. Karena dengan adanya kedua sel tersebut dapat membantu makrofag dalam mengaktifasi makrofag resting dan akan bekerja dalam melawan atau memerangi bakteri yang mengancam tubuh.



Gambar 4.7 Bakteri Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

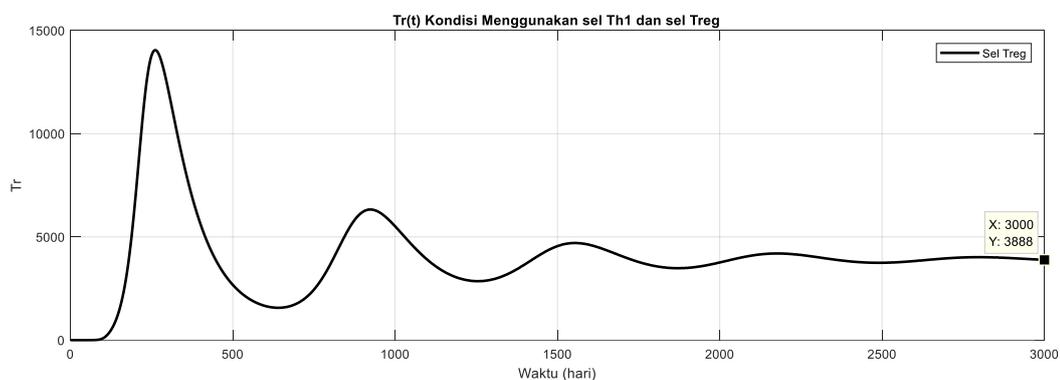
Pada Gambar 4.7 bakteri dengan kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg maka akan mengalami kondisi stabil pada hari ke-3000 dengan jumlah bakteri yaitu 1,366. Bakteri dapat menurun jumlahnya dikarenakan adanya peran sel Th1

dan sel Treg dalam aktivasi makrofag. Dengan ini jumlah bakteri dapat lebih terkendali dalam tubuh.



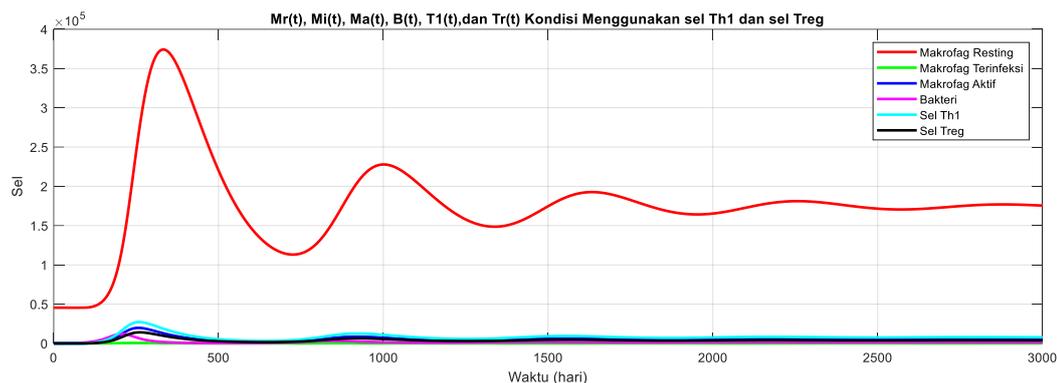
Gambar 4.8 Sel Th1 Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Pada Gambar 4.8 Jumlah sel Th1 akan cenderung stabil di hari ke-3000 pada jumlah 7,778. Dengan ini sel Th1 akan berperan dalam melawan infeksi bakteri dengan disertai sel Treg. Makrofag akan dapat teraktifasi dan melawan bakteri sehingga bakteri dapat dikontrol di dalam tubuh dan tidak berubah menjadi penyakit tuberkulosis aktif.



Gambar 4.9 Sel Treg Saat Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Begitupun dengan sel Treg pada Gambar 4.9, akan cenderung stabil di hari ke-3000 sebanyak 3,888. Sel treg akan berperan bersama sel Th1 dalam mengaktifkan makrofag resting sehingga dapat melawan bakteri mycobacterium tuberculosis agar tidak menjadi penyakit aktif.

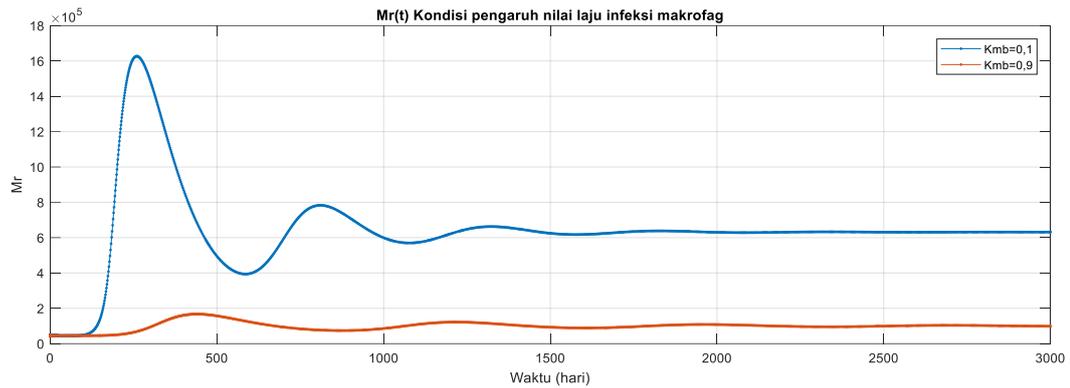


Gambar 4.10 Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Pada simulasi dengan kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg dengan asumsi $\alpha_{T_1} = 5,2 \times 10^{-2}$ dan $\alpha_{T_r} = \beta_{T_r} = 0,1$, akan berperan penting dalam mekanisme kekebalan tubuh. Dengan adanya peranan sel Th1 dan sel Treg akan berperan penting dalam pengaktifan makrofag resting sehingga menjadi makrofag aktif yang dapat melawan bakteri mycobacterium tuberculosis dan mencegah atau mengurangi jumlah makrofag yang terinfeksi. Dengan berkurangnya jumlah makrofag yang terinfeksi maka bakteri Mtb dapat terkontrol oleh tubuh dan tidak membuat tubuh menjadi penyakit aktif tuberkulosis.

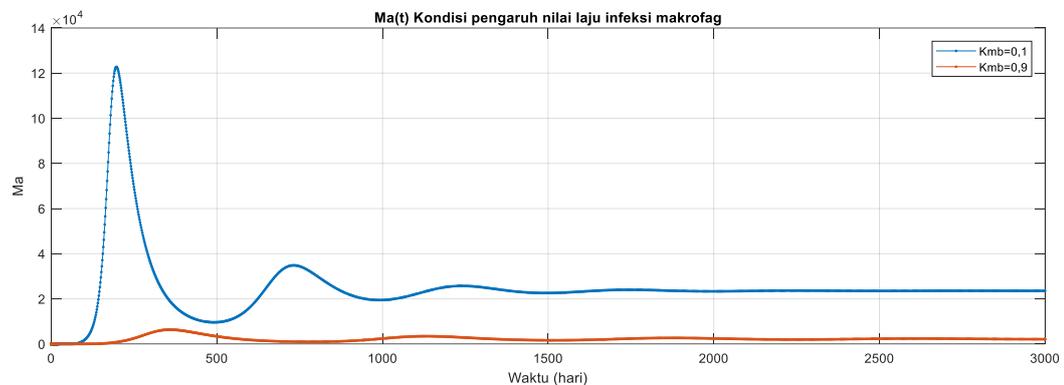
3. Kondisi Pengaruh Nilai Laju Infeksi Makrofag

Akan dilakukan simulasi dengan sistem pengaruh nilai laju infeksi makrofag. Dengan ini nilai parameter yang digunakan yaitu $\kappa_{MB} = 1 \times 10^{-1}$ dan $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$ dengan nilai parameter yang lain menggunakan yang sudah terdapat pada tabel 4.2 dan nilai awal yang digunakan terdapat pada tabel 4.3, kemudian hasil grafik yang didapat yaitu sebagai berikut:



Gambar 4.11 Makrofag Resting Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1

Pada Gambar 4.11 terlihat untuk laju infeksi makrofag $\kappa_{MB} = 1 \times 10^{-1}$ lebih tinggi jumlah makrofag restingnya dibandingkan dengan $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$. Hal ini dikarenakan laju infeksi makrofag berpengaruh pada jumlah makrofag resting, semakin besar nilai laju infeksi makrofag maka akan lebih besar juga jumlah makrofag resting akan berkurang.



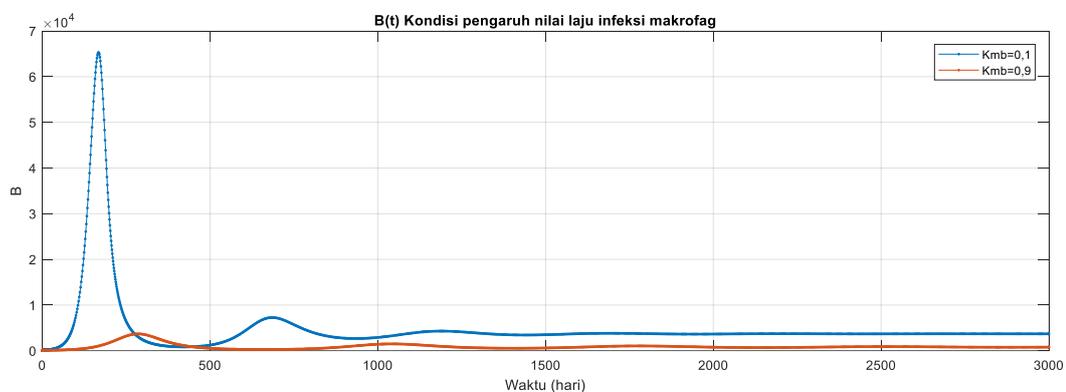
Gambar 4.12 Makrofag Aktif Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1

Pada Gambar 4.12 jumlah makrofag dengan laju infeksi makrofag $\kappa_{MB} = 1 \times 10^{-1}$ lebih tinggi dibandingkan dengan $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$. Dikarenakan pada saat kondisi laju infeksi makrofag $\kappa_{MB} = 1 \times 10^{-1}$ jumlah makrofag resting lebih banyak dibanding dengan $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$, sehingga makrofag teraktivasi pun akan lebih banyak jumlahnya.



Gambar 4.13 Makrofag Terinfeksi Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1

Kemudian pada Gambar 4.13 terlihat sebaliknya yaitu, makrofag terinfeksi dengan $\kappa_{MB} = 1 \times 10^{-1}$ jumlahnya lebih rendah atau lebih sedikit dibandingkan jumlah makrofag terinfeksi dengan $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$. Hal ini tentu akan terjadi karena semakin tinggi laju infeksi makrofag maka semakin tinggi juga jumlah makrofag yang terinfeksi.



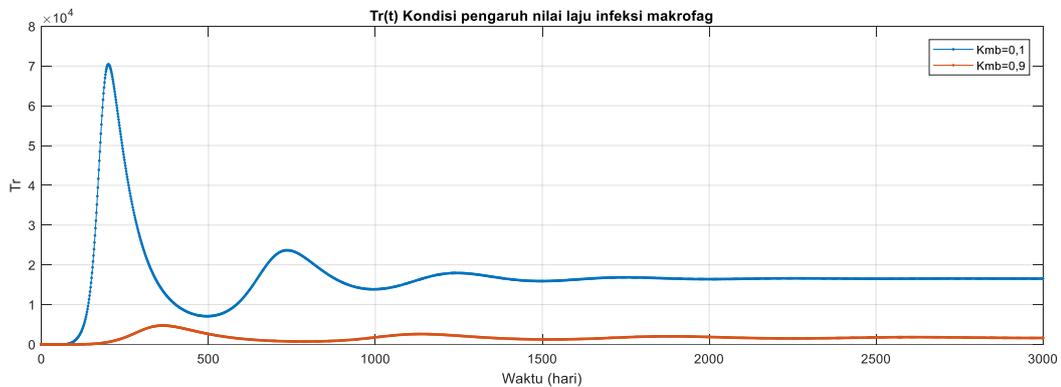
Gambar 4.14 Bakteri Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1

Pada Gambar 4.14 dengan laju infeksi makrofag $\kappa_{MB} = 1 \times 10^{-1}$ jumlahnya lebih tinggi dibandingkan dengan jumlah bakteri pada $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$. Hal ini terjadi karena semakin tinggi laju infeksi makrofag maka jumlah bakteri akan semakin rendah.



Gambar 4.15 Sel Th1 Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1

Gambar 4.15 menunjukkan sel Th1 saat laju infeksi makrofag $\kappa_{MB} = 1 \times 10^{-1}$ jumlahnya lebih tinggi dibandingkan dengan $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$. Hal ini terjadi karena semakin rendah nilai laju infeksi makrofag maka jumlah makrofag teraktivasi akan semakin tinggi, sehingga dengan ini sel Th1 pun akan lebih tinggi atau banyak jumlahnya dibandingkan dengan kondisi $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$.



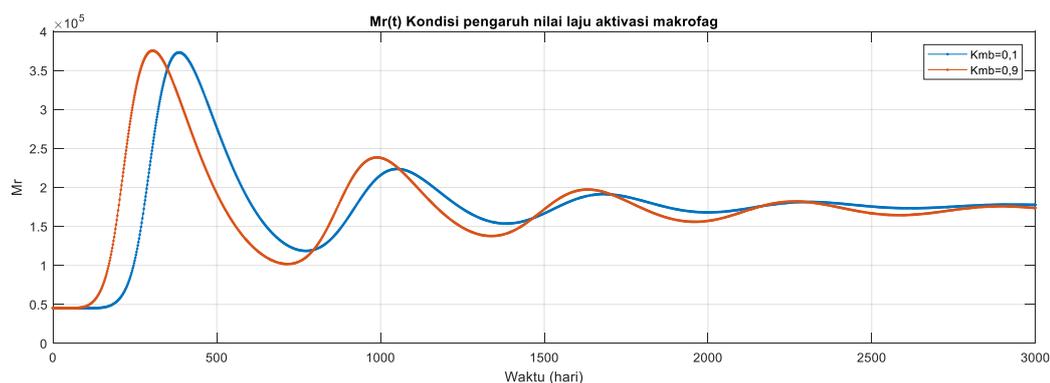
Gambar 4.16 Sel Treg Kondisi Saat Laju Infeksi 0,9 dan 0,1

Kemudian pada Gambar 4.16, jumlah sel Treg pada saat kondisi $\kappa_{MB} = 1 \times 10^{-1}$ akan lebih tinggi atau banyak dibandingkan dengan jumlah sel Treg saat kondisi $\kappa_{MB} = 9 \times 10^{-1}$. Dikarenakan sel Treg juga dipengaruhi dengan jumlah makrofag teraktivasi, sama seperti sel Th1.

Pada grafik kondisi pengaruh nilai laju infeksi makrofag sangat berpengaruh pada jumlah makrofag baik makrofag resting, makrofag teraktivasi, maupun makrofag terinfeksi. Untuk makrofag resting dan makrofag teraktivasi jumlahnya akan semakin tinggi jika nilai laju infeksi makrofagnya semakin rendah, berbeda dengan makrofag terinfeksi yang linear dengan nilai laju infeksi makrofag. kemudian pada bakteri, sel Th1 dan sel Treg jumlahnya akan semakin tinggi jika nilai laju infeksi makrofag semakin rendah. Hal ini dikarenakan bakteri, sel Th1, dan sel Treg yang bergantung pada jumlah makrofag teraktivasi.

4. Kondisi Pengaruh Nilai Laju Aktivasi Makrofag

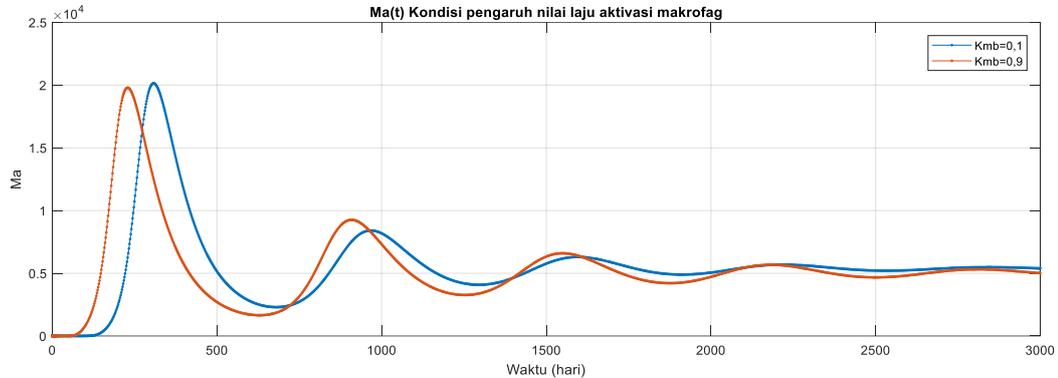
Kemudian dilakukan simulasi dengan sistem pengaruh nilai laju aktivasi makrofag. Dengan ini nilai parameter yang digunakan yaitu $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$ dan $\gamma_a = 9 \times 10^{-1}$ dengan nilai parameter yang lain menggunakan yang sudah terdapat pada tabel 4.2, kemudian hasil grafik yang didapat yaitu sebagai berikut:



Gambar 4.17 Makrofag Resting Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1

Pada Gambar 4.17 menunjukkan makrofag resting dengan pengaruh nilai aktivasi makrofag, dapat dilihat makrofag resting pada kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$

dan $\gamma_a = 9 \times 10^{-1}$ akan stabil pada jumlah yang hampir sama namun lebih tinggi atau banyak jumlah makrofag resting saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$.



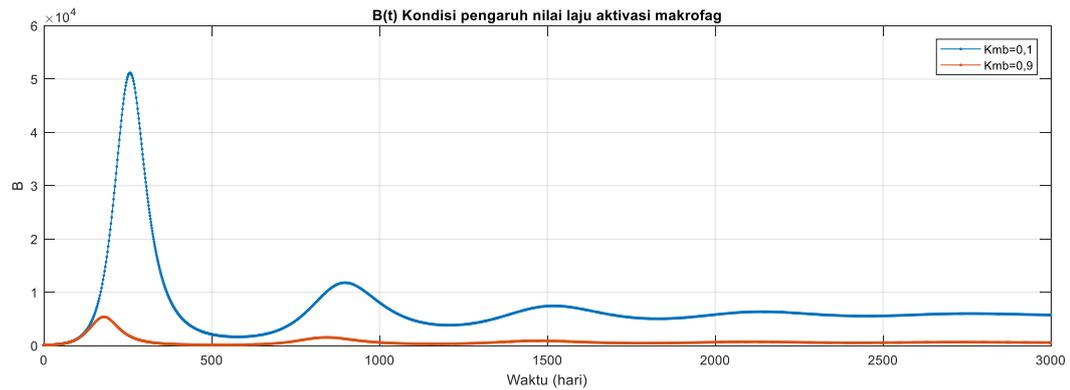
Gambar 4.18 Makrofag Aktif Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1

Kemudian pada Gambar 4.18, jumlah makrofag aktif saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$ dan $\gamma_a = 9 \times 10^{-1}$ pun akan stabil pada jumlah yang hampir sama namun lebih tinggi atau banyak jumlah makrofag aktif saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$. Dikarenakan makrofag resting jumlahnya lebih tinggi saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$.



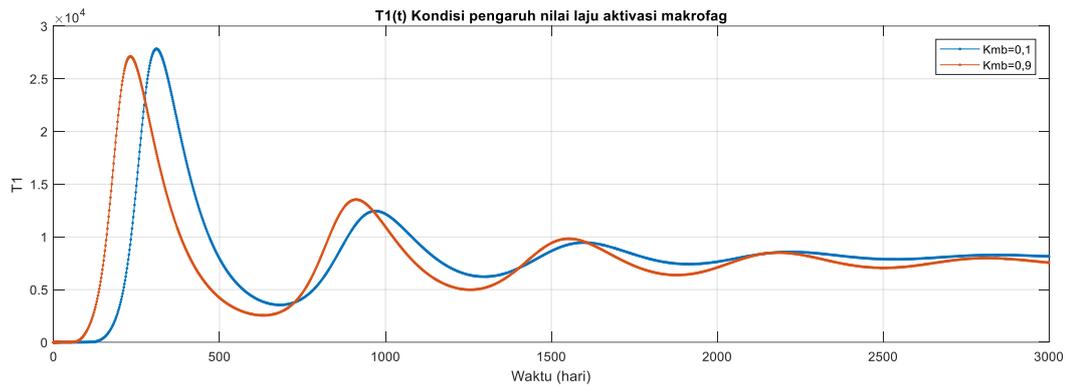
Gambar 4.19 Makrofag Terinfeksi Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1

Pada Gambar 4.19 jumlah makrofag terinfeksi saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$ akan lebih tinggi atau banyak dibandingkan dengan $\gamma_a = 9 \times 10^{-1}$. Karena semakin tinggi nilai laju aktivasi makrofag maka semakin rendah atau sedikit jumlah makrofag terinfeksi.



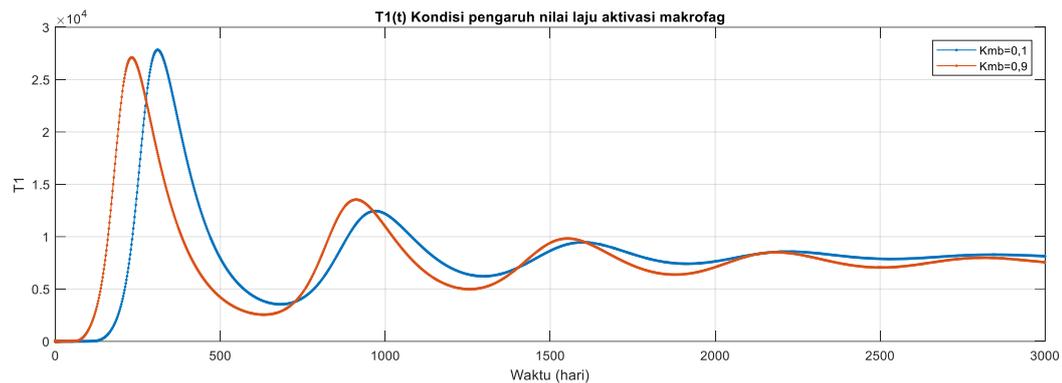
Gambar 4.20 Bakteri Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1

Pada Gambar 4.20 menunjukkan jumlah bakteri saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$ lebih tinggi dibandingkan dengan $\gamma_a = 9 \times 10^{-1}$. Karena laju aktivasi makrofag mempengaruhi jumlah makrofag teraktivasi, Dimana semakin tinggi jumlah makrofag aktif maka jumlah bakteri akan semakin rendah.



Gambar 4.21 Sel Th1 Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1

Pada Gambar 4.21 menunjukkan jumlah sel Th1 saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$ lebih tinggi atau banyak dibandingkan $\gamma_a = 9 \times 10^{-1}$, karena sel Th1 bergantung pada jumlah makrofag aktif yang juga lebih banyak saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$.



Gambar 4.22 Sel Treg Kondisi Saat Laju Aktivasi 0,9 dan 0,1

Kemudian pada Gambar 4.22 menunjukkan sel Treg saat kondisi laju aktivasi makrofag $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$ juga sama seperti halnya jumlah sel Th1 yaitu lebih tinggi atau lebih banyak dibandingkan saat $\gamma_a = 9 \times 10^{-1}$. Dikarenakan sel Treg juga bergantung pada jumlah makrofag aktif yang juga lebih banyak saat kondisi $\gamma_a = 1 \times 10^{-1}$.

Pada grafik simulasi dengan sistem pengaruh nilai laju aktivasi makrofag yaitu, makrofag resting, makrofag teraktivasi, makrofag terinfeksi, bakteri, sel Th1, dan sel Treg sama-sama memiliki jumlah yang lebih tinggi atau banyak saat kondisi nilai laju aktivasi makrofag yang rendah. Hal ini terjadi karena nilai laju aktivasi makrofag sangat berpengaruh terhadap jumlah makrofag baik makrofag resting, aktif, dan terinfeksi. Makrofag yang lebih cepat diaktifkan akan lebih efektif dalam menghindari infeksi, mengubah lebih sedikit makrofag menjadi makrofag terinfeksi, sehingga dapat mengurangi jumlah bakteri yang berhasil berkembang biak.

4.3 Implementasi Kajian Integrasi Qs. Al-Anbiya'/21: 83-84

Pada BAB I telah dijelaskan tafsir mengenai ayat Qs. Al-Anbiya' ayat 83-84 tepatnya pada subbab 1.1, kemudian pada BAB II juga telah dijelaskan mengenai

poin-poin yang dapat diteladani dari Qs. Al-Anbiya' ayat 83-84 yang terdapat pada subbab 2.7 yaitu berprasangka baik, sabar, dan bersyukur. Selanjutnya pada subbab kali ini akan menjelaskan bagaimana cara melaksanakan poin-poin dari kajian integrasi Qs. Al-Anbiya' ayat 83-84, berikut penjelasan cara pelaksanaan tiap poin-poin yang dapat diteladani.

1. Berprasangka Baik

Berprasangka baik atau husnuzan menjadi salah satu dasar penting dalam menjalani kehidupan. Prasangka baik, atau husnuzan, merupakan suatu cara berpikir yang optimis dan dapat membawa dampak positif pada perilaku seseorang. Dengan mengadopsi husnuzan, seseorang dapat mengubah perspektifnya terhadap kehidupan dan memberikan makna yang lebih positif pada setiap pengalaman. Sebaliknya, saat menghadapi musibah, yang mungkin dianggap sebagai kejadian paling buruk dalam hidup, dengan berprasangka baik, seseorang dapat melihatnya sebagai takdir baik dari Allah Swt yang bertujuan meningkatkan kepercayaan seorang hamba kepada Sang Pencipta (Rahmah, 2021).

Untuk melakukan berprasangka baik dapat dilakukan melalui ikhtiar, yang merupakan upaya untuk menyadari dan meyakini ketentuan-Nya. Melalui ikhtiar, seseorang akan menyadari bahwa keberhasilan atau kegagalan usahanya merupakan bagian dari takdir, tanpa menimbulkan perasaan atau prasangka yang tidak benar. Ini akan memotivasi individu untuk tumbuh semangat dan optimisme terhadap masa depan, memungkinkannya untuk dengan mudah menarik pelajaran dari setiap pengalaman. Dengan demikian, hal ini dapat berkontribusi pada peningkatan semangat hidup seseorang (Rahmah, 2021).

Puncak dari prinsip berprasangka baik, atau husnuzan, adalah tawakkal kepada Allah Swt. Seseorang yang tawakkal selalu bergantung sepenuhnya kepada Allah Swt dan menyerahkan dirinya sepenuhnya kepada-Nya. Dengan mengabdikan diri kepada Allah, individu tersebut tidak terpengaruh oleh berbagai macam pikiran dan mampu menjaga hati dan pikirannya agar lapang serta bebas dari kekacauan. Sebagai hasilnya, terbuka kesempatan yang luas untuk beribadah kepada Allah, Sang Pemberi segala-galanya. Hidupnya menjadi tentram dan tidak tergoyahkan oleh perubahan zaman (Rahmah, 2021).

2. Sabar

Menjaga kesabaran adalah suatu keharusan, di mana seseorang tidak boleh menyerah hingga merasa ingin mengakhiri hidup. Menerapkan sikap sabar dalam kehidupan sehari-hari membawa beragam pengalaman, termasuk momen sukacita dan penderitaan yang datang bergantian. Hidup ini menguji kita melalui berbagai cobaan dan tantangan. Meskipun setiap usaha dan pekerjaan dapat berjalan lancar sesuai harapan, namun banyak yang mengalami kegagalan akibat rintangan-rintangan yang muncul. Dalam kehidupan sehari-hari, sikap sabar sangat penting, terutama ketika menghadapi ujian seperti situasi stres, masalah, musibah, atau ketika emosi sedang tidak stabil. Al-Qur'an memberikan petunjuk kepada orang-orang beriman untuk melatih kesabaran, karena sikap sabar memiliki manfaat besar dalam membentuk karakter, memperkuat kepribadian, meningkatkan kemampuan menanggung kesulitan, dan menghadapi berbagai masalah serta beban kehidupan (Mulazamah, dkk, 2022).

Berikut adalah langkah-langkah dalam menerapkan sikap sabar dalam kehidupan diantaranya: pertama, menanamkan keyakinan akan adanya balasan

yang baik bagi mereka yang bersabar. Keyakinan ini sangat penting untuk membantu seseorang tetap bersikap sabar. Menurut Abu Thalib al-Makky, kurangnya kesabaran sering kali disebabkan oleh kelemahan keyakinan akan adanya imbalan yang baik bagi orang-orang yang sabar. Kedua, mengingatkan bahwa orang yang paling dekat dengan Allah pun, seperti Nabi Muhammad Saw dan Rasul Saw senantiasa memperoleh cobaan, bahkan bentuk cobaannya lebih berat lagi dibandingkan dengan kebanyakan manusia. Ketiga, menanamkan keyakinan akan adanya kemudahan setelah kesulitan dan mengingat janji-janji Allah Swt sebagai kepastian. Keempat, menanamkan kesadaran bahwa manusia adalah milik Allah Swt. Dialah yang memberikan kehidupan, gerak, perasaan, pendengaran, penglihatan, hati, serta segala nikmat seperti harta, anak, keluarga, dan lainnya. Kelima, mengingatkan tentang sunnatullah atau hukum alam yang berlaku di dunia ini, sebagaimana yang dijelaskan dalam firman-Nya Qs. Ali-Imran ayat 140 yang artinya:

“Jika kamu (pada perang Uhud) mendapat luka, Maka Sesungguhnya kaum (kafir) itupun (pada perang Badar) mendapat luka yang serupa. dan masa (kejayaan dan kehancuran) itu Kami pergilirkan diantara manusia (agar mereka mendapat pelajaran); dan supaya Allah membedakan orang-orang yang beriman (dengan orang-orang kafir) supaya sebagian kamu dijadikan-Nya (gugur sebagai) syuhada'. dan Allah tidak menyukai orang-orang yang zalim” (Mulazamah, dkk, 2022).

3. Bersyukur

Menyatakan rasa syukur tidak hanya kepada Allah SWT, tetapi juga kepada sesama manusia yang menjadi perantara dalam memberikan nikmat-Nya. Ada sebuah riwayat yang menyatakan bahwa mereka yang tidak bersyukur kepada sesama manusia, sebenarnya tidak bersyukur kepada Allah. Pesan ini dengan jelas menggambarkan bahwa sikap bersyukur akan tercermin dalam perilaku

sosial yang positif. Sikap bersyukur tidak hanya terbatas pada hal-hal yang menyenangkan, karena sebagai manusia, kita juga seharusnya bersyukur atas pengalaman penderitaan di dunia. Menghargai dan bersyukur terhadap penderitaan dapat membawa manfaat besar dan mendatangkan pahala yang melimpah (Akmal & Masyhuri, 2018).

Terdapat cara-cara yang dilakukan untuk mencapai sikap bersyukur menurut Al-Ghazali (dalam Ensiklopedi Islam, 1994) yaitu, pertama bersyukur dengan hati yaitu dengan mengakui dan menyadari sepenuhnya bahwa segala nikmat yang diperoleh berasal dari Allah dan tidak seorang pun yang dapat memberikan nikmat itu selain Allah. Kemudian bersyukur dengan lidah, yaitu dengan mengucap secara jelas ungkapan rasa Syukur itu dengan kalimat Alhamdulillah. Dan yang terakhir bersyukur dengan amal perbuatan yaitu mengamalkan anggota tubuh untuk hal-hal yang baik dan memanfaatkan nikmat tersebut sesuai dengan ajaran agama (Akmal & Masyhuri, 2018).

Sejalan dengan Al-Ghazali, Syaikh Abdul Qadir alJailani juga menjelaskan tentang cara bersyukur sebagai berikut, bersyukur dengan lisan adalah lisan mengakui bahwa nikmat itu berasal dari Allah dan tidak menyandarkannya kepada makhluk atau kepada dirimu sendiri, daya mu, kekuatanmu, atau usahamu. Syukur dengan hati adalah dengan keyakinan yang abadi, kuat, dan kokoh bahwa semua nikmat, manfaat, dan kelezatan yang ada padamu, baik lahir maupun batin, gerakanmu maupun diammu adalah berasal dari Allah bukan dari selain-Nya, dan kesyukuranmu dengan lisanmu merupakan ungkapan dari apa yang ada di dalam hatimu. Sedangkan bersyukur dengan anggota badan adalah

hendaknya kamu menggerakkan dan menggunakannya untuk ketaatan kepada Allah bukan untuk selainnya dari makhluk (Akmal & Masyhuri, 2018).

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan pada BAB IV, diperoleh kesimpulan yaitu sebagai berikut:

1. Identifikasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis menunjukkan bahwa makrofag resting (M_r) mengalami proses rekrutmen, infeksi, dan aktivasi sebagai respons terhadap bakteri dan sinyal IFN- γ dari sel Th1. Makrofag yang terinfeksi dapat terbentuk dari M_r dan dapat dieliminasi melalui apoptosis oleh sel Th1. Makrofag terinfeksi juga dapat meledak, meningkatkan konsentrasi bakteri ekstraseluler. Makrofag teraktivasi (M_a) mengalami aktivasi oleh sel Th1, penonaktifan oleh sel Treg, dan kematian alami
2. Analisis simulasi model matematika interaksi makrofag dengan bakteri pada tuberkulosis dengan empat kondisi yaitu:
 - Kondisi tanpa menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Hasil pada simulasi tanpa menggunakan sel Th1 dan sel Treg ini dilakukan dengan asumsi $\alpha_{T_1} = \alpha_{T_r} = \beta_{T_r} = 0$. Didapatkan bahwa dalam kondisi tanpa sel Th1 dan sel Treg akan terjadinya lonjakan jumlah bakteri. Hal ini terjadi karena sel Th1 dan sel Treg berperan dalam aktivasi makrofag resting yang dimana makrofag resting yang aktif akan berperan dalam melawan bakteri yang ada pada tubuh. Dengan kondisi sistem tanpa sel

Th1 dan sel Treg ini akan membuat manusia yang terserang bakteri akan menjadi penyakit aktif karena kekebalan tubuh yang sangat lemah.

- Kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg

Pada kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg ini dilakukan dengan asumsi $\alpha_{T_1} = 5,2 \times 10^{-2}$ dan $\alpha_{T_r} = \beta_{T_r} = 0,1$. Didapatkan bahwa dalam kondisi menggunakan sel Th1 dan sel Treg akan terkontrolnya jumlah bakteri dalam tubuh. Hal ini terjadi karena sel Th1 dan sel Treg berperan dalam aktivasi makrofag resting yang dimana makrofag resting yang aktif akan berperan dalam melawan bakteri yang ada pada tubuh. Dengan kondisi sistem menggunakan sel Th1 dan sel Treg ini akan membuat manusia yang terserang bakteri akan memiliki kekebalan tubuh yang stabil dan penyakit tidak berubah menjadi penyakit aktif.

- Pengaruh nilai laju infeksi makrofag

Laju infeksi makrofag mengacu pada kecepatan dimana bakteri menginfeksi makrofag, mengubah dari makrofag aktif menjadi makrofag terinfeksi. Variasi dalam nilai laju infeksi makrofag dapat memengaruhi tingkat penyebaran infeksi bakteri dalam populasi makrofag dan oleh karena itu mempengaruhi tingkat keparahan infeksi secara keseluruhan. Sehingga semakin tinggi nilai laju infeksi makrofag maka menyebabkan semakin tinggi jumlah bakteri dan makrofag terinfeksi didalam tubuh.

- Pengaruh nilai laju aktivasi makrofag

Laju aktivasi makrofag dapat memengaruhi kecepatan dan efektivitas sistem kekebalan tubuh dalam membersihkan infeksi bakteri. Makrofag yang lebih cepat diaktifkan akan dapat mengurangi jumlah bakteri

terinfeksi lebih cepat. Sehingga semakin tinggi nilai laju aktivasi makrofag maka akan semakin rendah jumlah bakteri yang ada pada tubuh.

5.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya dapat dikembangkan dengan pertimbangan beberapa hal sebagai berikut:

1. Pada penelitian selanjutnya dapat mengembangkan model matematika yang lebih kompleks misalnya dengan menambahkan variabel sitokin seperti IFN- γ yang dihasilkan oleh sel Th1.
2. Melakukan analisis sensitivitas lanjutan pada parameter model untuk mengidentifikasi elemen-elemen yang paling mempengaruhi hasil simulasi. Hal ini dapat memberikan wawasan tentang kepekaan model terhadap variasi parameter.

DAFTAR PUSTAKA

- Agusti, ST., & Ardianto. (2023). Implementasi Matlab pada Metode Numerik. *Jawa Tengah: Eureka Media Aksara*
- Akmal, & Masyhuri. (2018). Konsep Syukur (Gratefulnes) (Kajian Empiris Makna Syukur bagi Guru Pon-Pes Daarunnahdhah Thawalib Bangkinang Seberang, Kampar, Riau). *Jurnal Komunikasi dan Pendidikan Islam*.
- Boyce, WE., & Diprima, R., C. (1997). Elementary Differential Equation and Boudaru Value Problema. *John Willey & Sons. Lnc*.
- Fahmi, NF., Utami, RT., Yuniati, NI., Shafrina, NR., Khasanah, NAH., Prasetyo, A., Husen, F., Ariani, R., Suzana, D., Haryanto, & Turnip, ON. (2023). *Dasar-Dasar Biomedik*.
- Flesch I.E.A., & Kaufmann, H.E., (1990). Activation of Tuberculostatic Macrophage Function by Gamma Interferon, Interleukin-4, and Tumor Necrosis Factor. *Infection and Immunity*
- Hadits Riwayat Bukhari no. 6856
- Hamidi, A., & Nuryansah, M. (2021). The Qashash Al-Qur'an: The Study Of The Prophet's Prayer In Surah Al-Anbiya 83-84 In The Pandemic Context. *Kontemplasi: Jurnal Ilmu-Ilmu Ushuluddin*
- He, D, Wang, Q, & Lo, W-C, (2018). Mathematical Analysis of Makrofag-Bacteria Interaction in Tuberculosis Infection. *Discrete and Continuous Dynamical System Series B*
- Jauhari, MRM. (2006). Keistimewaan Akhlak Islami, terj. Dadang Sobar Ali. *Bandung: Pustaka Setia*
- Kresno & Boedina, S. (2003). Imunologi: Diagnosis dan prosedur laboratorium. *FKUI*.
- Marino, S., & Kirschner, D. E. (2004). The human immune response to Mycobacterium tuberculosis in lung and lymph node. *Journal of Theoretical Biology*.
- Mar'iyah, K., & Zulkarnain, Z. (2021). Patofisiologi Penyakit Infeksi Tuberkulosis. *Prosiding Seminar Nasional Biologi*
- Miskahuddin, (2020). Konsep Sabar dalam Perspektif Al-Qur'an. *Jurnal Ilmiah Al-Mu'ashirah*.
- Mulazamah, S., Aziz, YM., & Taufikurrifan, A. (2022). Sabar ala Rasulullah dan Implementasinya dalam Kehidupan Sehari-hari. *Al-Bayan: Journal of Hadith Studies*.

- Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling (Aplikasi Pada Kedokteran, Imunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan)*. Malang: UIN Malang
- Qur'an Kemenag*. (2023). Kemenag.go.id.
- Rahmah, Hardiyanti. (2021). Konsep Berpikir Positif (Husnuzhon) dalam Meningkatkan Kemampuan Self Healing. *Al Qalam: Jurnal Ilmiah Keagamaan Dan Kemasyarakatan*
- Rahmah, Mamluatur. (2021). Husnuzan Dalam Perspektif Al-Qur'an Serta Implementasinya Dalam Memaknai Hidup. *Academic Journal of Islamic Principles and Philosophy*
- Ross, S. (1984). *Differential Equation*. John Willey & Sons. Lnc.
- Sejati, A., & Sofiana, L. (2015). Faktor-faktor Terjadinya Tuberkulosis. *KEMAS: Jurnal Kesehatan Masyarakat*
- Shihab, M. Q. (1997). *Wawasan al-Qur'an: Tafsir Tematik atas Pelbagai Persoalan Umat*. Bandung: PT Mizan Pustaka.
- Sugiyarto. (2015). *Persamaan Diferensial*. Binafsi Publisher.
- Varberg, D., Purcell, E J, & Rigdon, SE. (2010). *Kalkulus (Ed. 9, Jilid 1)*. Erlangga.
- Viola, A., Fabio Munari, Sanchez-Rodriguez, R., Scolaro, T., & Castegna, A. (2019). The Metabolic Signature of Macrophage Responses. *Frontiers in Immunology*, 10.
- World Health Organization. (2023). *Tuberculosis*.
- Widowati, W., & Sutimin, S. (2007). *Pemodelan Matematika*.
- Wigginton, J. E., & Kirschner, D. (2001). A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *The Journal of Immunology*.

LAMPIRAN

Lampiran 1 : Script Matlab Simulasi Interaksi Makrofag dengan Bakteri Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

```
clc;
clear all;

initial_A = (5*(10^(2)))/0.011;
initial_B = 0;
initial_C = 0;
initial_D = 100;
initial_E = 0;
initial_F = 0;

tspan = [0 3000]; % Rentang waktu simulasi
x0 = [initial_A; initial_B; initial_C; initial_D; initial_E;
initial_F]; % Kondisi awal

[t, x] = ode45(@dxdt_func, tspan, x0);

% Menampilkan hasil plot
figure;
plot(t, x(:, 1), 'r', 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Mr');
title('Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
legend('Makrofag Resting');
grid on;

figure;
plot(t, x(:, 2), 'g', 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Mi');
title('Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
legend('Makrofag Terinfeksi');
grid on;

figure;
plot(t, x(:, 4), 'm', 'LineWidth', 2);
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('B');
title('Kondisi Tanpa Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
legend('Bakteri');
grid on;

function dxdt = dxdt_func(t, x)
    dxdt = zeros(6, 1);
    A = x(1);
    B = x(2);
    C = x(3);
```

```

D = x(4);
E = x(5);
F = x(6);

a1 = 5*(10^(2));
a2 = 5*(10^(-2));
a3 = 0;
a4 = 0;
b1 = 0.04;
b2 = 0;
k1 = 0.5;
k2 = 0.1;
k3 = 2*(10^(-8));
y1 = 2 * (10^(-1));
y2 = 4 * (10^(-1));
y3 = 4 * (10^(-2));
u1 = 0.011;
u2 = 0.011;
u3 = 0.011;
u4 = 3.33 * (10^(-1));
u5 = 3.33 * (10^(-1));
o1 = 7.14;
o2 = 10;
o3 = 10;
k4 = 1 * (10^(7));
q1 = 1 * (10^(6));
k5 = 1;
k6 = 1 * (10^(5));
q2 = 1 * (10^(5));
q3 = 1 * (10^(2));
n1 = 50;
n2 = 10;

dxdt(1) = a1 + b1 * (B + (o1*C)) - k1*A * (D/(D+k4)) + y1
* C * (F/(F+q2)) - y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - u1*A;
dxdt(2) = k1 * A * (D/(D+k4)) - k2 * B *
(1+(k5/(B+(0.0001)))) - y3 * B - u2 * B ;
dxdt(3) = y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - y1 * C *
(F/(F+q2)) - u3 * C;
dxdt(4) = a2 * D - k3 * (A + (o2 * C)) * D - k1 * (n1/2)
* A * (D/(D+k4)) + k2 * n2 * B * (1+(k5/(B+(0.0001)))) + y3
* n1 * B;
dxdt(5) = a3 * (B + (o3 * C)) * (1/(1+(F/k6))) - u4 * E;
dxdt(6) = a4 * C + b2 * E - u5 * F;
end

```

Lampiran 2 : Script Matlab Simulasi Interaksi Makrofag dengan Bakteri Menggunakan sel Th1 dan sel Treg

```

clc;
clear all;

initial_A = (5*(10^(2)))/0.011;
initial_B = 0;
initial_C = 0;
initial_D = 100;
initial_E = 0;
initial_F = 0;

tspan = [0 3000]; % Rentang waktu simulasi
x0 = [initial_A; initial_B; initial_C; initial_D; initial_E;
initial_F]; % Kondisi awal

[t, x] = ode45(@dxdt_func, tspan, x0);

% Menampilkan hasil plot keseluruhan
figure;
plot(t, x(:, 1), 'r', 'LineWidth', 2);
hold on;
plot(t, x(:, 2), 'g', 'LineWidth', 2);
plot(t, x(:, 3), 'b', 'LineWidth', 2);
plot(t, x(:, 4), 'm', 'LineWidth', 2);
plot(t, x(:, 5), 'c', 'LineWidth', 2);
plot(t, x(:, 6), 'k', 'LineWidth', 2);
title('Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Sel');
legend('Makrofag Resting', 'Makrofag Terinfeksi', 'Makrofag Aktif', 'Bakteri', 'Sel Th1', 'Sel Treg');
grid on;

% Menampilkan hasil plot tiap variabel
figure;
plot(t, x(:, 1), 'r', 'LineWidth', 2);
title('Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Mr');
legend('Makrofag Resting');
grid on;

figure;
plot(t, x(:, 2), 'g', 'LineWidth', 2);
title('Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Mi');
legend('Makrofag Terinfeksi');
grid on;

```

```

figure;
plot(t, x(:, 3), 'b', 'LineWidth', 2);
title('Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Ma');
legend('Makrofag Aktif');
grid on;

figure;
plot(t, x(:, 4), 'm', 'LineWidth', 2);
title('Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('B');
legend('Bakteri');
grid on;

figure;
plot(t, x(:, 5), 'c', 'LineWidth', 2);
title('Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Th1');
legend('Sel Th1');
grid on;

figure;
plot(t, x(:, 6), 'k', 'LineWidth', 2);
title('Kondisi Menggunakan sel Th1 dan sel Treg');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Tr');
legend('Sel Treg');
grid on;

function dxdt = dxdt_func(t, x)
    dxdt = zeros(6, 1);
    A = x(1);
    B = x(2);
    C = x(3);
    D = x(4);
    E = x(5);
    F = x(6);

    a1 = 5*(10^(2));
    a2 = 5*(10^(-2));
    a3 = 5.2*(10^(-2));
    a4 = 0.1;
    b1 = 0.04;
    b2 = 0.1;
    k1 = 0.5;
    k2 = 0.1;
    k3 = 2*(10^(-8));
    y1 = 2 * (10^(-1));
    y2 = 4 * (10^(-1));
    y3 = 4 * (10^(-2));

```

```

u1 = 0.011;
u2 = 0.011;
u3 = 0.011;
u4 = 3.33 * (10^(-1));
u5 = 3.33 * (10^(-1));
o1 = 7.14;
o2 = 10;
o3 = 10;
k4 = 1 * (10^(7));
q1 = 1 * (10^(6));
k5 = 1;
k6 = 1 * (10^(5));
q2 = 1 * (10^(5));
q3 = 1 * (10^(2));
n1 = 50;
n2 = 10;

dxdt(1) = a1 + b1 * (B + (o1*C)) - k1*A * (D/(D+k4)) + y1
* C * (F/(F+q2)) - y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - u1*A;
dxdt(2) = k1 * A * (D/(D+k4)) - k2 * B *
(1+(k5/(B+(0.0001)))) - y3 * B - u2 * B ;
dxdt(3) = y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - y1 * C *
(F/(F+q2)) - u3 * C;
dxdt(4) = a2 * D - k3 * (A + (o2 * C)) * D - k1 * (n1/2)
* A * (D/(D+k4)) + k2 * n2 * B * (1+(k5/(B+(0.0001)))) + y3
* n1 * B;
dxdt(5) = a3 * (B + (o3 * C)) * (1/(1+(F/k6))) - u4 * E;
dxdt(6) = a4 * C + b2 * E - u5 * F;
end

```

Lampiran 3 : Script Matlab Simulasi Interaksi Makrofag dengan Bakteri Pengaruh Nilai Laju Infeksi Makrofag

```

function tiga
    clc;
    clear all;

    % Parameter inisialisasi awal
    initial_A = (5*(10^(2)))/0.011;
    initial_B = 0;
    initial_C = 0;
    initial_D = 100;
    initial_E = 0;
    initial_F = 0;

    % Rentang waktu simulasi
    tspan = [0 3000];

    % Kondisi awal
    x0 = [initial_A; initial_B; initial_C; initial_D;
initial_E; initial_F];

    % Memanggil ode45 dengan kedua fungsi
    [t, x] = ode45(@dxdt_func, tspan, x0);
    [t1, x1] = ode45(@dxdtturun, tspan, x0);

    % Menampilkan hasil plot tiap variabel
    figure;
    plot(t1, x1(:, 1), '-.', t, x(:, 1), '-. ');
    title('Mr(t) Kondisi pengaruh nilai laju infeksi
makrofag');
    xlabel('Waktu (hari)');
    ylabel('Mr');
    legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
    grid on;

    figure;
    plot(t1, x1(:, 2), '-.', t, x(:, 2), '-. ');
    title('Mi(t) Kondisi pengaruh nilai laju infeksi
makrofag');
    xlabel('Waktu (hari)');
    ylabel('Mi');
    legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
    grid on;

    figure;
    plot(t1, x1(:, 3), '-.', t, x(:, 3), '-. ');
    title('Ma(t) Kondisi pengaruh nilai laju infeksi
makrofag');
    xlabel('Waktu (hari)');
    ylabel('Ma');
    legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
    grid on;

```

```

figure;
plot(t1, x1(:, 4), '-.', t, x(:, 4), '-. ');
title('B(t) Kondisi pengaruh nilai laju infeksi
makrofag');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('B');
legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
grid on;

figure;
plot(t1, x1(:, 5), '-.', t, x(:, 5), '-. ');
title('T1(t) Kondisi pengaruh nilai laju infeksi
makrofag');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('T1');
legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
grid on;

figure;
plot(t1, x1(:, 6), '-.', t, x(:, 6), '-. ');
title('Tr(t) Kondisi pengaruh nilai laju infeksi
makrofag');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Tr');
legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
grid on;
end

function dxdt = dxdt_func(t, x)
    dxdt = zeros(6, 1);
    A = x(1);
    B = x(2);
    C = x(3);
    D = x(4);
    E = x(5);
    F = x(6);

    a1 = 5*(10^(2));
    a2 = 5*(10^(-2));
    a3 = 5.2*(10^(-2));
    a4 = 1*(10^(-1));
    b1 = 0.04;
    b2 = 1*(10^(-1));
    k1 = 0.9;
    k2 = 0.1;
    k3 = 2*(10^(-8));
    y1 = 2 * (10^(-1));
    y2 = 4 * (10^(-1));
    y3 = 4 * (10^(-2));
    u1 = 0.011;
    u2 = 0.011;
    u3 = 0.011;

```

```

u4 = 3.33 * (10^(-1));
u5 = 3.33 * (10^(-1));
o1 = 7.14;
o2 = 10;
o3 = 10;
k4 = 1 * (10^(7));
q1 = 1 * (10^(6));
k5 = 1;
k6 = 1 * (10^(5));
q2 = 1 * (10^(5));
q3 = 1 * (10^(2));
n1 = 50;
n2 = 10;

dxdt(1) = a1 + b1 * (B + (o1*C)) - k1*A * (D/(D+k4)) + y1
* C * (F/(F+q2)) - y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - u1*A;
dxdt(2) = k1 * A * (D/(D+k4)) - k2 * B *
(1+(k5/(B+(0.0001)))) - y3 * B - u2 * B ;
dxdt(3) = y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - y1 * C *
(F/(F+q2)) - u3 * C;
dxdt(4) = a2 * D - k3 * (A + (o2 * C)) * D - k1 * (n1/2)
* A * (D/(D+k4)) + k2 * n2 * B * (1+(k5/(B+(0.0001)))) + y3
* n1 * B;
dxdt(5) = a3 * (B + (o3 * C)) * (1/(1+(F/k6))) - u4 * E;
dxdt(6) = a4 * C + b2 * E - u5 * F;
end

function dxdt = dxdtturun(t1, x1)
dxdt = zeros(6, 1);
A = x1(1);
B = x1(2);
C = x1(3);
D = x1(4);
E = x1(5);
F = x1(6);

a1 = 5*(10^(2));
a2 = 5*(10^(-2));
a3 = 5.2*(10^(-2));
a4 = 1*(10^(-1));
b1 = 0.04;
b2 = 1*(10^(-1));
k1 = 0.1;
k2 = 0.1;
k3 = 2*(10^(-8));
y1 = 2 * (10^(-1));
y2 = 4 * (10^(-1));
y3 = 4 * (10^(-2));
u1 = 0.011;
u2 = 0.011;
u3 = 0.011;
u4 = 3.33 * (10^(-1));
u5 = 3.33 * (10^(-1));

```

```

o1 = 7.14;
o2 = 10;
o3 = 10;
k4 = 1 * (10^(7));
q1 = 1 * (10^(6));
k5 = 1;
k6 = 1 * (10^(5));
q2 = 1 * (10^(5));
q3 = 1 * (10^(2));
n1 = 50;
n2 = 10;

dxdt(1) = a1 + b1 * (B + (o1*C)) - k1*A * (D/(D+k4)) + y1
* C * (F/(F+q2)) - y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - u1*A;
dxdt(2) = k1 * A * (D/(D+k4)) - k2 * B *
(1+(k5/(B+(0.0001)))) - y3 * B - u2 * B ;
dxdt(3) = y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - y1 * C *
(F/(F+q2)) - u3 * C;
dxdt(4) = a2 * D - k3 * (A + (o2 * C)) * D - k1 * (n1/2)
* A * (D/(D+k4)) + k2 * n2 * B * (1+(k5/(B+(0.0001)))) + y3
* n1 * B;
dxdt(5) = a3 * (B + (o3 * C)) * (1/(1+(F/k6))) - u4 * E;
dxdt(6) = a4 * C + b2 * E - u5 * F;
end

```

Lampiran 4 : Script Matlab Simulasi Interaksi Makrofag dengan Bakteri Pengaruh Nilai Laju Aktivasi Makrofag

```

function tiga
    clc;
    clear all;

    % Parameter inisialisasi awal
    initial_A = (5*(10^(2)))/0.011;
    initial_B = 0;
    initial_C = 0;
    initial_D = 100;
    initial_E = 0;
    initial_F = 0;

    % Rentang waktu simulasi
    tspan = [0 3000];

    % Kondisi awal
    x0 = [initial_A; initial_B; initial_C; initial_D;
initial_E; initial_F];

    % Memanggil ode45 dengan kedua fungsi
    [t, x] = ode45(@dxdt_func, tspan, x0);
    [t1, x1] = ode45(@dxdtturun, tspan, x0);

    % Menampilkan hasil plot tiap variabel
    figure;
    plot(t1, x1(:, 1), '-.', t, x(:, 1), '-. ');
    title('Mr(t) Kondisi pengaruh nilai laju aktivasi
makrofag');
    xlabel('Waktu (hari)');
    ylabel('Mr');
    legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
    grid on;

    figure;
    plot(t1, x1(:, 2), '-.', t, x(:, 2), '-. ');
    title('Mi(t) Kondisi pengaruh nilai laju aktivasi
makrofag');
    xlabel('Waktu (hari)');
    ylabel('Mi');
    legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
    grid on;

    figure;
    plot(t1, x1(:, 3), '-.', t, x(:, 3), '-. ');
    title('Ma(t) Kondisi pengaruh nilai laju aktivasi
makrofag');
    xlabel('Waktu (hari)');
    ylabel('Ma');
    legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
    grid on;

```

```

figure;
plot(t1, x1(:, 4), '-.', t, x(:, 4), '-');
title('B(t) Kondisi pengaruh nilai laju aktivasi
makrofag');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('B');
legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
grid on;

figure;
plot(t1, x1(:, 5), '-.', t, x(:, 5), '-');
title('T1(t) Kondisi pengaruh nilai laju aktivasi
makrofag');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('T1');
legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
grid on;

figure;
plot(t1, x1(:, 6), '-.', t, x(:, 6), '-');
title('Tr(t) Kondisi pengaruh nilai laju aktivasi
makrofag');
xlabel('Waktu (hari)');
ylabel('Tr');
legend('Kmb=0,1', 'Kmb=0,9');
grid on;
end

function dxdt = dxdt_func(t, x)
    dxdt = zeros(6, 1);
    A = x(1);
    B = x(2);
    C = x(3);
    D = x(4);
    E = x(5);
    F = x(6);

    a1 = 5*(10^(2));
    a2 = 5*(10^(-2));
    a3 = 5.2*(10^(-2));
    a4 = 1*(10^(-1));
    b1 = 0.04;
    b2 = 1*(10^(-1));
    k1 = 0.5;
    k2 = 0.1;
    k3 = 2*(10^(-8));
    y1 = 2 * (10^(-1));
    y2 = 9 * (10^(-1));
    y3 = 4 * (10^(-2));
    u1 = 0.011;
    u2 = 0.011;
    u3 = 0.011;

```

```

u4 = 3.33 * (10^(-1));
u5 = 3.33 * (10^(-1));
o1 = 7.14;
o2 = 10;
o3 = 10;
k4 = 1 * (10^(7));
q1 = 1 * (10^(6));
k5 = 1;
k6 = 1 * (10^(5));
q2 = 1 * (10^(5));
q3 = 1 * (10^(2));
n1 = 50;
n2 = 10;

dxdt(1) = a1 + b1 * (B + (o1*C)) - k1*A * (D/(D+k4)) + y1
* C * (F/(F+q2)) - y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - u1*A;
dxdt(2) = k1 * A * (D/(D+k4)) - k2 * B *
(1+(k5/(B+(0.0001)))) - y3 * B - u2 * B ;
dxdt(3) = y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - y1 * C *
(F/(F+q2)) - u3 * C;
dxdt(4) = a2 * D - k3 * (A + (o2 * C)) * D - k1 * (n1/2)
* A * (D/(D+k4)) + k2 * n2 * B * (1+(k5/(B+(0.0001)))) + y3
* n1 * B;
dxdt(5) = a3 * (B + (o3 * C)) * (1/(1+(F/k6))) - u4 * E;
dxdt(6) = a4 * C + b2 * E - u5 * F;
end

function dxdt = dxdtturun(t1, x1)
dxdt = zeros(6, 1);
A = x1(1);
B = x1(2);
C = x1(3);
D = x1(4);
E = x1(5);
F = x1(6);

a1 = 5*(10^(2));
a2 = 5*(10^(-2));
a3 = 5.2*(10^(-2));
a4 = 1*(10^(-1));
b1 = 0.04;
b2 = 1*(10^(-1));
k1 = 0.5;
k2 = 0.1;
k3 = 2*(10^(-8));
y1 = 2 * (10^(-1));
y2 = 1 * (10^(-1));
y3 = 4 * (10^(-2));
u1 = 0.011;
u2 = 0.011;
u3 = 0.011;
u4 = 3.33 * (10^(-1));
u5 = 3.33 * (10^(-1));

```

```

o1 = 7.14;
o2 = 10;
o3 = 10;
k4 = 1 * (10^(7));
q1 = 1 * (10^(6));
k5 = 1;
k6 = 1 * (10^(5));
q2 = 1 * (10^(5));
q3 = 1 * (10^(2));
n1 = 50;
n2 = 10;

dxdt(1) = a1 + b1 * (B + (o1*C)) - k1*A * (D/(D+k4)) + y1
* C * (F/(F+q2)) - y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - u1*A;
dxdt(2) = k1 * A * (D/(D+k4)) - k2 * B *
(1+(k5/(B+(0.0001)))) - y3 * B - u2 * B ;
dxdt(3) = y2 * A * (D/(D+q1)) * (E/(E+q3)) - y1 * C *
(F/(F+q2)) - u3 * C;
dxdt(4) = a2 * D - k3 * (A + (o2 * C)) * D - k1 * (n1/2)
* A * (D/(D+k4)) + k2 * n2 * B * (1+(k5/(B+(0.0001)))) + y3
* n1 * B;
dxdt(5) = a3 * (B + (o3 * C)) * (1/(1+(F/k6))) - u4 * E;
dxdt(6) = a4 * C + b2 * E - u5 * F;
end

```

RIWAYAT HIDUP



Amelia Nurmadani, lahir di Banyuwangi pada tanggal 09 Desember 2001. Nama panggilan Amel, saat ini tinggal di Kota Denpasar, Bali. Putri satu-satunya atau Tunggal dari Bapak Sutrisno dan Ibu Sumarti. Pendidikan dasar yang ditempuh di SD Muhammadiyah 3 Denpasar dan lulus pada tahun 2014.

Setelah itu penulis melanjutkan pendidikan di SMP Muhammadiyah 2 Denpasar dan lulus pada tahun 2017, kemudian melanjutkan ke jenjang SMA di MA Al-Ma'ruf Denpasar dan lulus pada tahun 2020. Selanjutnya penulis melanjutkan pendidikan ke jenjang perguruan tinggi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim dan mengambil program studi Matematika.



BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Amelia Nurmadani
NIM : 200601110087
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisis Simulasi Model Matematika Interaksi Makrofag dengan Bakteri pada Tuberkulosis
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Mohammad Nafie Jauhari, M.Si.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	18 September 2023	Konsultasi Judul dan Bab I	1.
2.	17 Oktober 2023	Konsultasi Bab I, II, III	2.
3.	23 November 2023	Konsultasi Kajian Agama	3.
4.	27 November 2023	ACC Kajian Agama Bab I dan II	4.
5.	8 Desember 2023	ACC Bab I, II, dan III	5.
6.	11 Desember 2023	ACC Seminar Proposal	6.
7.	13 Maret 2024	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	7.
8.	15 Maret 2024	Konsultasi Bab IV dan V	8.
9.	18 Maret 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	9.
10.	18 Maret 2024	ACC Bab IV dan V	10.
11.	4 Juni 2024	ACC Kajian Agama Bab IV	11.
12.	15 Juni 2024	ACC Seminar Hasil	12.
13.	19 Juni 2024	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	13.
14.	20 Juni 2024	ACC Matriks Revisi Seminar Hasil	14.
15.	20 Juni 2024	ACC Sidang Skripsi	15.



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

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
16.	28 Juni 2024	ACC Keseluruhan	16. 

Malang, 28 Juni 2024
Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika





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