

**MODEL MATEMATIKA PADA SISTEM KEKEBALAN TUBUH  
TERHADAP INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*  
DENGAN PENGARUH USIA**

**SKRIPSI**

oleh:  
**ISROKHOTUL ADHIMAH**  
NIM. 07610019



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

**MODEL MATEMATIKA PADA SISTEM KEKEBALAN TUBUH  
TERHADAP INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*  
DENGAN PENGARUH USIA**

**SKRIPSI**

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

**oleh:  
ISROKHOTUL ADHIMAH  
NIM. 07610019**

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

**MODEL MATEMATIKA PADA SISTEM KEKEBALAN TUBUH  
TERHADAP INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*  
DENGAN PENGARUH USIA**

**SKRIPSI**

oleh:  
**ISROKHOTUL ADHIMAH**  
NIM. 07610019

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji  
Tanggal: 10 Januari 2011

Pembimbing I,

Pembimbing II,

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

Fachrur Rozi, M.Si  
NIP. 19800527 200801 1 012

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd  
NIP. 19751006 200312 1 001

**MODEL MATEMATIKA PADA SISTEM KEKEBALAN TUBUH  
TERHADAP INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis*  
DENGAN PENGARUH USIA**

**SKRIPSI**

oleh:  
**ISROKHOTUL ADHIMAH**  
NIM. 07610019

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

Tanggal: 24 Maret 2011

**Susunan Dewan Penguji**

**Tanda Tangan**

- |                       |  |       |
|-----------------------|--|-------|
| 1. Penguji Utama      | : <u>Hairur Rahman, M.Si</u><br>NIP. 19800429 200604 1 003   | ..... |
| 2. Ketua Penguji      | : <u>Drs. H. Turmudzi, M.Si</u><br>NIP. 19571005198203 1 006 | ..... |
| 3. Sekretaris Penguji | : <u>Usman Pagalay, M.Si</u><br>NIP. 19650414 200312 1 001   | ..... |
| 4. Anggota Penguji    | : <u>Fachrur Rozi, M.Si</u><br>NIP. 19800527 200801 1 012    | ..... |

**Mengetahui dan Mengesahkan,  
Ketua Jurusan Matematika**

Abdussakir, M.Pd  
NIP. 19751006 200312 1 001

**PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Isrokhotul Adhimah

NIM : 07610019

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilalihan data, tulisan atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri.

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

Malang, 10 Januari 2011

Yang membuat pernyataan

Isrokhotul Adhimah  
NIM. 07610019

## *Motto*

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ  
إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ<sup>ط</sup>

*Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri  
(QS. Ar.Ra'd [13]:11)*



## *PERSEMBAHAN*

*Karya ini penulis persembahkan untuk*

*Ayahanda tercinta Muhammad Nasich*

*Ibunda terkasih Chanifah*

*Kakak-kakak penulis*

*(Mazidatun Nikmah, Maslukhatul lailah, Maidatul Husnah)*

*yang telah memberikan segala dukungan, yang selalu mendoakan  
dan berjuang untuk membuat penulis menjadi orang yang berarti.*





## KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Segala puji syukur bagi Allah SWT atas limpahan rahmat, taufiq dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana Sains dalam bidang Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penulis menyadari bahwa banyak pihak yang telah berpartisipasi dan membantu dalam menyelesaikan penulisan skripsi ini. Oleh sebab itu, iringan do'a dan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya penulis sampaikan, terutama kepada:

1. Bapak Prof. Dr. H. Imam Suprayogo, selaku Rektor Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Bapak Prof. Drs. Sutiman Bambang Sumitro, SU., D.Sc, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Bapak Abdussakir, M.Pd, selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Bapak Usman Pagalay, M.Si, selaku Dosen Pembimbing I yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulisan skripsi.



5. Bapak Fachrur Rozi, M.Si, selaku Dosen Pembimbing II yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulisan skripsi.
6. Ibu Evawati Alisah, M.Pd, selaku Dosen Wali yang telah memberikan pengarahan dan nasihat yang penulis butuhkan.
7. Seluruh dosen matematika Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang, yang senantiasa memberikan ilmu, membimbing dan memberikan pengarahan selama perkuliahan.
8. Ayah, Ibu tercinta dan segenap keluarga yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan yang terbaik bagi penulis.
9. Teman-teman Matematika, terutama angkatan 2007 khususnya Madinatuz Zuhroh, Ariesta Desiana Fithri dan Khoirul Haniyah dan seluruh teman-teman kos beserta semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini.

Semoga skripsi ini bermanfaat dan dapat menambah wawasan keilmuan khususnya Matematika. Amin.

Malang, 10 Januari 2011

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b>	
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b>	
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	
<b>HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b>	
<b>HALAMAN MOTTO</b>	
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b>	
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>i</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>iii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR .....</b>	<b>vi</b>
<b>DAFTAR TABEL .....</b>	<b>vii</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>ix</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>x</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	5
1.4 Batasan Masalah.....	5
1.5 Manfaat Penelitian .....	5
1.6 Metode Penelitian.....	5

1.7 Sistematika Penulisan .....	6
---------------------------------	---

## **BAB II KAJIAN TEORI**

2.1 Persamaan Diferensial.....	7
2.2 Sistem Persamaan Diferensial.....	7
2.3 Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier .....	8
2.4 Sistem Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier .....	10
2.5 Model Logistik.....	11
2.6 Fungsi Pertumbuhan Monod.....	12
2.7 Fungsi Hill.....	12
2.8 Metode Numerik untuk Persamaan Diferensial Biasa .....	13
2.9 Model Matematika .....	14
2.10 Tuberkulosis.....	17
2.10.1 Patogenesis Tuberkulosis Paru.....	19
2.10.2 Penularan Tuberkulosis.....	21
2.10.3 Gejala dan Tanda Penderita Tuberkulosis.....	22
2.11 Imunologi Bakteri .....	22
2.11.1 Imunologi Bakteri Ekstraseluler .....	22
2.11.2 Imunologi Bakteri Intraseluler .....	23
2.12 Makrofag .....	23
2.13 Sitokin .....	25
2.13.1 Sifat Sitokin.....	27
2.13.2 Fungsi Sitokin .....	27
2.14 Limfosit T atau Sel T .....	28

2.15 Pengaruh Usia terhadap Perubahan Sistem Kekebalan Tubuh ....	30
2.16 Pemodelan Matematika dalam Perspektif Islam.....	33
2.16.1 Konsep Matematika dalam Al-Qur'an.....	33
2.16.2 Kesehatan dalam Wawasan Keislaman.....	35
<b>BAB III PEMBAHASAN</b>	
3.1 Identifikasi Model Matematika.....	39
3.2 Interpretasi Model Matematika.....	51
3.3 Nilai Variabel dan Parameter Model.....	55
3.4 Solusi Numerik dan Interpretasi Grafik.....	58
3.5 Urgensi Akhlak Terhadap Diri Sendiri.....	71
<b>BAB IV PENUTUP</b>	
4.1 Kesimpulan.....	77
4.2 Saran.....	78
<b>DAFTAR PUSTAKA.....</b>	<b>79</b>
<b>LAMPIRAN</b>	

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Tahap-tahapan Membangun Model .....	15
Gambar 3.1 Alur Perubahan dan Interaksi antara Setiap Populasi Sel dengan Sitokin pada Model.....	39
Gambar 3.2 Grafik Bakteri Total terhadap Waktu $t$ .....	59
Gambar 3.3 Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi terhadap Waktu $t$ .....	60
Gambar 3.4 Grafik Populasi Makrofag Teraktivasi terhadap Waktu $t$ .....	61
Gambar 3.5 Konsentrasi $IFN - \gamma$ terhadap Waktu $t$ .....	62
Gambar 3.6 Konsentrasi IL-12 terhadap Waktu $t$ .....	63
Gambar 3.7 Konsentrasi IL-2 terhadap Waktu $t$ .....	64
Gambar 3.8 Konsentrasi IL-10 terhadap Waktu $t$ .....	65
Gambar 3.9 Grafik Populasi Sel T $CD4^+$ terhadap Waktu $t$ .....	66
Gambar 3.10 Grafik Populasi Sel T $CD8^+$ terhadap Waktu $t$ .....	67
Gambar 3.11 Grafik Populasi Sel T Total terhadap Waktu $t$ .....	68
Gambar 3.12 Simulasi Percobaan pada Tikus Tua dengan Meningkatkan $k_{13}$ .....	69
Gambar 3.13 Simulasi Percobaan pada Tikus Tua dengan Meningkatkan $\lambda_z$ .....	70

## DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Nilai Awal Variabel Model untuk Tikus Muda dan Tua ..... 55

Tabel 3.2 Nilai Parameter Model untuk Tikus Muda dan Tua ..... 56



## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Daftar Istilah.....	81
Lampiran 2. Daftar Singkatan.....	83
Lampiran 3. Program Matlab Model pada Tikus Muda dan Tua.....	84
Lampiran 4. Program Matlab Model pada Tikus Tua dengan Nilai $k_{13} = 0,14789$ ; $k_{13} = 0,1848625$ ; $k_{13} = 0,221835$ ; $k_{13} = 0,251413$ .....	90
Lampiran 5. Program Matlab Model pada Tikus Tua dengan Nilai $\lambda_z = 0,010532$ ; $\lambda_z = 0,013165$ ; $\lambda_z = 0,015798$ ; $\lambda_z = 0,021064$ .....	98



## ABSTRAK

Adhimah, Isrokhotul. 2011. **Model Matematika pada Sistem Kekebalan Tubuh terhadap Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan Pengaruh Usia**. Program S1 Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: Usman Pagalay, M.Si  
Fachrur Rozi, M.Si

**Kata Kunci:** Sistem Persamaan Diferensial, Model Matematika, *Mycobacterium tuberculosis*, Pengaruh Usia.

Model interaksi yang terjadi antara makrofag, sitokin, limfosit T dengan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) merupakan model matematika yang berbentuk sistem persamaan diferensial tak linier. Peran limfosit T khususnya sel T  $CD4^+$  sangat penting dalam menekan infeksi Mtb. Kerentanan orang tua terhadap meningkatnya penyakit tuberkulosis disebabkan oleh keterlambatan antigen sel T Cluster of differentiation 4 ( $CD4^+$ ). Di mana sel tersebut dapat menghasilkan Interferon-gamma ( $IFN - \gamma$ ) yang penting dalam mengendalikan infeksi Mtb. Banyaknya bakteri tergantung pada jumlah sel T  $CD4^+$ . Berdasarkan masalah di atas maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui model interaksi makrofag, sitokin, limfosit T dengan Mtb.

Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan dengan menampilkan argumentasi penalaran keilmuan yang memaparkan hasil kajian literatur dan hasil olah pikir peneliti mengenai permasalahan model interaksi makrofag, sitokin, limfosit T dengan Mtb dan pengaruh sel T  $CD4^+$  terhadap infeksi Mtb.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah makrofag, sitokin, limfosit T dan bakteri lebih banyak dimiliki di usia tua dan peningkatan jumlah sel T  $CD4^+$  di usia tua mempengaruhi populasi bakteri.

## ABSTRACT

Adhimah, Isrokhotul. 2011. **Mathematics Model of Immunity to Infection on *Mycobacterium tuberculosis* with the Influence of Age**. Thesis. Mathematics Department, Faculty of Science and Technology, Islamic State University Maulana Malik Ibrahim Malang.

Advisors : Usman Pagalay, M.Si  
Fachrur Rozi, M.Si

**Keywords:** Differential Equation System, Mathematics Model, *Mycobacterium tuberculosis*, The Influence of Age.

Model interaction between macrophages, cytokines, T lymphocytes with *Mycobacterium tuberculosis* is a form of nonlinear differential equation system of mathematics model. The role of T lymphocytes, especially T cells Cluster of differentiation 4 ( $CD4^+$ ) is very important to control *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) infection. Increasing susceptibility of the elderly is highly especially tuberculosis caused by the delay in the generation of antigen specific  $CD4^+$  T cells, where these cells derived  $IFN - \gamma$  is essential to control Mtb infection. The number of bacteria depends on the number of T cells  $CD4^+$ . Based on the above problems, this study aims to determine the interaction model of macrophages, cytokines, T lymphocytes with *Mycobacterium tuberculosis*.

This research using library research by presenting arguments that explain reasoning scholarly literature and the results of the review process to think about model interaction between macrophages, cytokines, T lymphocytes with *Mycobacterium tuberculosis* and the influence of  $CD4^+$  T cells against Mtb infection.

Result of this research indicates that the number of macrophages, cytokines, T lymphocytes and bacteria owned more in the elderly and increasing the number of  $CD4^+$  T cells in the elderly affects the population of bacteria.

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Matematika merupakan alat untuk menyederhanakan penyajian dan pemahaman masalah. Matematika mempunyai bahasa dan aturan yang jelas, sistematis dan keterkaitan antar konsep yang kuat. Oleh karena itu, banyak permasalahan di luar bidang matematika yang bisa diselesaikan dengan menggunakan matematika. Sebagaimana firman Allah surat Al-Insyirah ayat 5-6:

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

*Artinya: "Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan" (QS. Al-Insyirah[94]:5-6).*

Sesungguhnya kemudahan itu didapat jika dan hanya jika bersama kesulitan. Apabila masalah menjadi sebegitu berat maka Allah melapangkan yang memberatkan bagimu itu menjadi ringan. Kesenangan senantiasa menemani kesusahan untuk meringankan tekanan dan beratnya dalam menghadapi suatu masalah. Allah menyandingkan janji akan ada kemudahan yang diberikan ketika kesulitan datang dengan anjuran untuk bekerja terus menerus. Harapannya, manusia yang diberi akal dan fikiran mau berusaha atau bekerja sungguh-sungguh tanpa putus dengan keyakinan bahwa Allah selalu memberi kemudahan. Begitu pula dengan ilmu matematika yaitu ilmu yang tersusun secara sistematis, dimulai dari definisi, teorema, dalil, postulat, aksioma dan aturan-aturan lain sebagai proses atau dalam pembuktian serta penyelesaian persoalan matematika.

Salah satu cabang dari ilmu matematika adalah pemodelan matematika. Model matematika adalah himpunan dari rumus dan persamaan berdasarkan fenomena nyata dan model matematika itu dibuat dengan harapan bisa merepresentasikan dengan baik fenomena nyata menurut ilmu yang melatar belaknginya. Melalui model matematika, matematika berusaha merepresentasikan fenomena yang terjadi di alam ini. Dalam perkembangannya model matematika telah digunakan dalam ilmu biologi, fisika dan bahkan ilmu-ilmu sosial.

Dalam kehidupan sehari-hari tanpa disadari manusia selalu berhubungan dengan jasad renik dari alam dunia yang tidak tampak dengan mata biasa. Sebagian dari manusia hidup dengan bergantung kepada mikroorganisme. Oleh karena itu, pengetahuan mengenai peranan mikroorganisme dalam kehidupan manusia tersebut sangat penting untuk dimengerti dan dipahami. Sebagaimana firman Allah yang terdapat dalam surat An-Nahl ayat 13

وَمَا ذَرَأَ لَكُمْ فِي الْأَرْضِ مُخْتَلِفًا أَلْوَانُهُ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ  
يَذْكُرُونَ ﴿١٣﴾

*Artinya: Dan Dia (menundukkan pula) apa yang Dia ciptakan untuk kamu di bumi ini dengan berlain-lainan macamnya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang mengambil pelajaran (QS. An-Nahl[16]:13).*

Dari ayat di atas dapat disimpulkan bahwa Allah telah menundukkan bagi kalian manusia seluruh makhluk-makhluk-Nya di muka bumi ini, mulai dari binatang-binatang, pepohonan, sampai makhluk atau benda lainnya dari segi bentuk, jenis, dan rasanya. Penciptaan tersebut dengan semua perbedaan jenis dan pengelompokannya merupakan nasihat bagi yang mau menerima nasehat dan mau

mengambil pelajaran. Itu semua adalah sebagian bukti yang sangat agung atas ke-Esa-an Allah, bahwa Allah semata yang berhak di-Esa-kan dalam peribadatan.

Salah satu organisme yang termasuk ke dalam golongan mikroorganisme adalah bakteri. Mikroorganisme cenderung diasosiasikan dengan penyakit-penyakit infeksi. Penyakit tuberkulosis merupakan penyakit infeksi yang kronis menular yang masih menjadi masalah kesehatan yang besar di semua negara berkembang karena angka kesakitan dan kematiannya yang relatif tinggi dalam waktu yang relatif singkat.

Berdasarkan laporan WHO disimpulkan bahwa sebanyak 3 juta orang per tahun meninggal karena penyakit tuberkulosis. Dari seluruh kematian tersebut sebanyak 75 % dari penderita berusia 15-50 tahun (usia produktif). Gambaran di seluruh dunia menunjukkan bahwa morbiditas dan mortalitas meningkat sesuai dengan bertambahnya umur. Dan pada pasien berusia lanjut ditemukan bahwa penderita laki-laki lebih banyak daripada wanita (Widoyono, 2008:14).

Bertambahnya usia menyebabkan berkurangnya sistem kekebalan tubuh manusia. Yang paling signifikan adalah peningkatan proporsi antigen yang dialami sel-sel di permukaan yang dapat menyebabkan penyimpangan dalam fungsi sel. Paling signifikan adalah perubahan yang terjadi dalam ruang bagian sel T CD4<sup>+</sup> yang diperkirakan meningkatkan kerentanan orang tua terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Tapi di satu sisi model tikus tua memiliki populasi sel T CD8<sup>+</sup> yang dapat mengeluarkan IFN- $\gamma$  yang berkontribusi terhadap pengendalian infeksi Mtb dalam paru-paru. Di usia tua, sel T CD4<sup>+</sup> terganggu dan dalam keadaan ini, karena kurangnya kekebalan, orang tua sangat rentan terhadap



berkembangnya penyakit tuberkulosis. Sistem imun yang berperan dalam menekan infeksi Mtb adalah makrofag, sitokin dan limfosit T. Penelitian mengenai tuberkulosis primer pada tikus muda dan tua dianggap sebagai model infeksi primer pada manusia. Dalam penulisan ini, penulis mengembangkan model matematika untuk pengendalian infeksi tuberkulosis di paru-paru hewan muda (3 bulan) dan tua (18 bulan). Model matematika infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada manusia dan tikus sebelumnya telah dikembangkan oleh Wigginton (2001) dan Sud (2006) (Friedman dkk, 2008:275-285).

Dalam penelitian ini dibahas tentang identifikasi model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi Mtb dengan pengaruh usia. Model ini digambarkan dalam sistem persamaan matematika. Sistem persamaan yang digunakan adalah sistem persamaan diferensial non linier.

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis melakukan kajian lebih mendalam dari aspek interaksi antara populasi sel dan sitokin. Oleh karena itu penulis memilih judul “MODEL MATEMATIKA PADA SISTEM KEKEBALAN TUBUH TERHADAP INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis* DENGAN PENGARUH USIA”.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana identifikasi model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan pengaruh usia?

### 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui identifikasi model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan pengaruh usia.

### 1.4 Batasan Masalah

Dalam penelitian ini, penulis hanya membahas pengaruh bertambahnya usia terhadap perkembangan penyakit tuberkulosis dan menggunakan model matematika yang dirumuskan oleh Avner Friedman, Joanne Turner dan Barbara Szomolay dalam karya tulis yang berjudul *A Model in The Influence of Age on Immunity to Infection with Mycobacterium tuberculosis*.

### 1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan mampu mengetahui, menelaah, memahami dan menganalisis pemodelan matematika serta mengetahui, memperdalam pengetahuan tentang model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan pengaruh usia.

### 1.6 Metode Penelitian

Dalam hal ini penulis menggunakan penelitian kepustakaan atau studi kepustakaan. Penelitian kepustakaan merupakan penelitian yang dilakukan dengan cara mendalami, mencermati, menelaah dan mengidentifikasi pengetahuan yang ada dalam kepustakaan untuk menghasilkan kesimpulan dan saran. Sumber kajian pustaka dapat berupa jurnal penelitian, skripsi, dan laporan penelitian.

Adapun langkah-langkah yang dilakukan penulis dalam membahas penelitian ini adalah sebagai berikut:



1. Mengidentifikasi model matematika pada interaksi populasi sel, makrofag, sitokin dan *Mycobacterium tuberculosis*.
2. Menginterpretasikan model matematika pada interaksi populasi sel, makrofag, sitokin dan *Mycobacterium tuberculosis*.
3. Mengestimasi nilai parameter dari model matematika.
4. Menyelesaikan model matematika pada interaksi populasi sel, makrofag, sitokin dan *Mycobacterium tuberculosis* dengan bantuan Matlab.
5. Menginterpretasikan grafik hasil solusi numerik.
6. Kesimpulan

### **1.7 Sistematika Penulisan**

Untuk mempermudah pembaca memahami skripsi ini, maka penulis membagi skripsi ini ke dalam empat bab sebagai berikut:

**BAB I PENDAHULUAN.** Berisi latar belakang masalah, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian dan sistematika penulisan.

**BAB II KAJIAN TEORI.** Mencakup hal-hal yang mendasari dalam teori yang dikaji.

**BAB III PEMBAHASAN.** Berisi tentang paparan hasil kajian yang meliputi identifikasi model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan pengaruh usia.

**BAB IV PENUTUP.** Berisi kesimpulan akhir penelitian dan saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya yang lebih baik.

## BAB II

### KAJIAN TEORI

#### 2.1 Persamaan Diferensial

##### Definisi 1.

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat turunan satu (atau beberapa) fungsi yang tidak diketahui (Finizio dan Ladas, 1988:1).

##### Definisi 2.

Sebuah persamaan yang mengandung derivatif atau diferensial dari suatu atau lebih variabel terikat terhadap satu atau lebih variabel bebas disebut persamaan diferensial (PD). Jika hanya satu variabel bebasnya, maka persamaannya disebut persamaan diferensial biasa. (Baiduri, 2002:2).

##### Contoh 1:

- 1)  $y' + xy = 3$
- 2)  $y'' + 5y' + 6y = \cos x$
- 3)  $y'' = (1 + y'^2)(x^2 + y^2)$

(Finizio dan Ladas, 1988:1).

#### 2.2 Sistem Persamaan Diferensial

##### Definisi 3.

Sistem persamaan diferensial adalah suatu sistem yang memuat  $n$  buah persamaan diferensial dengan  $n$  buah fungsi yang tidak diketahui, dimana  $n$  merupakan bilangan bulat positif yang lebih besar sama dengan 2 (Finizio dan Ladas, 1988:132).

Bentuk umum dari suatu sistem  $n$  persamaan orde pertama mempunyai bentuk sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= g_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= g_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n)\end{aligned}\quad (2.1)$$

Dengan  $x_1, x_2, \dots, x_n$  adalah variabel bebas dan  $t$  adalah variabel terikat, sehingga  $x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), \dots, x_n = x_n(t)$ , di mana  $\frac{dx_n}{dt}$  merupakan derivatif fungsi  $x_n$  terhadap  $t$ , dan  $g_i$  adalah fungsi yang tergantung pada variabel  $x_1, x_2, \dots, x_n$  dan  $t$  (Aliyah, 2007:12).

### 2.3 Persamaan Diferensial Linier dan Persamaan Diferensial Tak Linier

#### Definisi 4.

Persamaan diferensial linier adalah persamaan diferensial yang berpangkat dalam peubah bebas dan turunan-turunannya (Aliyah, 2007:10).

#### Definisi 5.

Persamaan diferensial linier pada orde  $n$ , dalam variabel bergantung  $y$  dan variabel bebas  $x$ , persamaanya berbentuk:

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

Dimana  $a_0$  tidak nol. Diasumsikan  $a_0, a_1, \dots, a_n$  dan  $F$  adalah fungsi-fungsi kontinu pada interval  $a \leq x \leq b$  dan  $a_0(x) \neq 0$  untuk setiap  $x$  pada  $a \leq x \leq b$ .  $F(x)$  disebut

bentuk *nonhomogen*. Jika  $F$  sama dengan nol maka disebut persamaan *homogen* (Ross, 1984:102-103).

**Contoh 2:**

$$1) xy' - 2y = x^3, x \neq 0$$

$$2) y'' + 2y' + 3y = \cos x$$

(Finizio dan Ladas, 1988:58).

Sebuah persamaan diferensial dikatakan linier bila memenuhi 2 hal berikut:

1. Variabel-variabel terikat dan turunannya paling tinggi pangkat satu.
2. Tak mengandung bentuk perkalian antara sebuah variabel terikat dengan variabel terikat lainnya, atau turunan yang satu dengan turunan lainnya, atau variabel terikat dengan sebuah turunan (Aliyah, 2007:10).

**Definisi 6.**

Persamaan diferensial tak linier adalah persamaan diferensial yang bukan persamaan diferensial linier (Ross, 1984:5).

**Contoh 3:**

$$1) y'' + y^2 = \sin x$$

$$2) y''' + yy' = x$$

Persamaan diferensial tersebut tak linier karena suku  $y^2$ , variabel bergantung  $y$  berderajat dua dan karena suku  $yy'$  merupakan perkalian antara variabel bergantung dan turunannya (Finizio dan Ladas, 1988:58).

## 2.4 Sistem Persamaan Diferensial Linier dan Sistem Persamaan Diferensial Tak Linier

### Definisi 7.

Sistem persamaan diferensial linier adalah persamaan yang terdiri lebih dari satu persamaan yang saling terkait. Sistem dari dua persamaan diferensial dengan dua fungsi yang tak diketahui berbentuk:

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + f_1(t) \\ \dot{y}_1 &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + f_2(t)\end{aligned}\quad (2.3)$$

Di mana koefisien  $a_{11}, a_{12}, a_{21}, a_{22}$  dan  $f_1, f_2$  merupakan fungsi  $t$  yang kontinu pada suatu selang  $I$  dan  $x_1, x_2$  adalah fungsi  $t$  yang tak diketahui (Finizio dan Ladas, 1988:132).

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

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \cdots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t) \\ \dot{x}_2 &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \cdots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t) \\ &\vdots \\ \dot{x}_n &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \cdots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t)\end{aligned}$$

Atau secara singkat:

$$\dot{x}_i = \sum_{j=1}^n a_{ij}(t)x_j + f_i(t), \quad i = 1, 2, \dots, n \quad (2.4)$$

(Finizio dan Ladas, 1988:132-133).

**Definisi 8.**

Sistem persamaan diferensial tak linier adalah persamaan yang terdiri atas lebih dari satu persamaan yang saling terkait. Sistem dari dua persamaan diferensial tak linier dengan dua fungsi yang tak diketahui berbentuk:

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

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

di mana  $ad - bc \neq 0$  (Aliyah, 2007:12).

Dalam menyelesaikan sistem persamaan diferensial linier dan sistem persamaan diferensial tak linier dapat juga menggunakan metode eksplisit yang diperluas sesuai dengan tingkat kesukaran, yaitu dengan metode eliminasi (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial dalam dua fungsi yang tak diketahui dan dengan koefisien konstan) dan dengan metode matriks (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial dalam  $n$  buah fungsi yang tak diketahui dan dengan koefisien konstan). Persamaan diferensial tak linier dan sistem persamaan diferensial tak linier seringkali muncul dalam penerapan. Tetapi, hanya beberapa tipe persamaan diferensial tak linier (sebagai contoh: terpisah, homogen, eksak) yang dapat diselesaikan secara eksplisit (Aliyah, 2007:12).

**2.5 Model Logistik**

Model logistik adalah model yang menggambarkan pertumbuhan populasi.

Model tersebut dideskripsikan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) \quad (2.5)$$



di mana  $r, K$  adalah konstanta positif. Konstanta  $r$  adalah laju pertumbuhan intrinsik karena perbandingan laju pertumbuhan untuk  $N$  diperkirakan sama dengan  $r$ . Konstanta positif  $K$  biasanya mengarah pada daya kapasitas kesehatan lingkungan yaitu kemampuan menahan populasi agar tetap maksimum (Claudia, 2004:486).

## 2.6 Fungsi Pertumbuhan Monod

Fungsi pertumbuhan Monod merupakan fungsi yang digunakan untuk menggambarkan tingkat pertumbuhan populasi yang bergantung pada konsentrasi beberapa nutrisi dan dapat mengalami kejenuhan (saturasi) jika konsentrasi nutrisi yang diberikan cukup besar. Konsentrasi nutrisi ditunjukkan oleh  $x$  dan laju tumbuh  $r(x)$  diberikan oleh fungsi pertumbuhan Monod berikut:

$$r(x) = \frac{ax}{k + x}, \quad x \geq 0 \quad (2.6)$$

di mana  $a$  dan  $k$  adalah konstanta positif. Konstanta  $a$  adalah laju pertumbuhan maksimal dan  $k$  adalah konstanta *half* saturasi (Claudia, 2004:25).

## 2.7 Fungsi Hill

Fungsi Hill dapat dikatakan sebagai gabungan dari fungsi logistik dan fungsi pertumbuhan Monod yang dideskripsikan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left( 1 - \frac{N^2}{k + N^2} \right) \quad (2.7)$$

di mana  $N$  adalah populasi dan  $r$  merupakan laju tumbuh dari populasi  $N$  sedangkan  $k$  adalah konstanta positif. Koefisien dari fungsi hill adalah 2 dan  $k$  merupakan konstanta fungsi Hill (Claudia, 2004:487).



## 2.8 Metode Numerik untuk Persamaan Diferensial Biasa

Penyelesaian persamaan diferensial adalah suatu fungsi yang memenuhi persamaan diferensial dan juga memenuhi kondisi awal yang diberikan pada persamaan tersebut. Di dalam penyelesaian persamaan diferensial secara analitis biasanya dicari penyelesaian umum yang mengandung konstanta sebarang dan kemudian mengevaluasi konstanta tersebut sedemikian hingga hasilnya sesuai dengan kondisi awal. Metode penyelesaian persamaan diferensial terbatas pada persamaan-persamaan dengan bentuk tertentu dan biasanya hanya untuk menyelesaikan persamaan linier dengan koefisien konstan (Abadiyah, 2009:24).

Metode penyelesaian numerik tidak ada batasan mengenai bentuk persamaan diferensial. Penyelesaian berupa tabel nilai-nilai numerik dari fungsi untuk berbagai variabel bebas. Penyelesaian suatu persamaan diferensial dilakukan titik-titik yang ditentukan secara berurutan. Untuk mendapatkan hasil yang lebih teliti maka jarak (interval) antara titik-titik yang berurutan tersebut dibuat semakin kecil (Abadiyah, 2009:24).

Metode numerik untuk persamaan diferensial memainkan peranan sangat penting bagi rekayasawan, karena dalam prakteknya sebagian besar persamaan diferensial tidak dapat diselesaikan secara analitik. Metode numerik dipakai para rekayasawan untuk memperoleh solusi persamaan diferensial. Bila metode analitik memberikan solusi persamaan diferensial dalam bentuk fungsi terus menerus, maka metode numerik memberikan solusi persamaan diferensial dalam bentuk terdiskritisasi dalam bentuk beda hingga (Munir, 2006:365).

Bentuk baku persamaan diferensial biasa orde satu dengan nilai awal ditulis sebagai

$$y' = f(x, y)$$

dengan nilai awal  $y(x_0) = y_0$ .

Secara umum persamaan diferensial biasa orde-n dinyatakan dalam bentuk:

$$F(x, y, y', y'', \dots, y^{(n)}) = 0$$

Dimana F merupakan fungsi dengan variabel bebas x, variabel terikat y dan derivatif y terhadap x. dalam banyak kasus kita dapat menyatakan persamaan diferensial untuk  $y^{(n)}$  dalam bentuk:

$$y^{(n)} = f(x, y, y', y'', \dots, y^{(n-1)})$$

beserta dengan kondisi awal  $y(x_0) = y_0, y'(x_0) = y_1, \dots, y^{(n-1)}(x_0) = y_{n-1}$  dimana  $y_0, y_1, \dots, y_{n-1}$  adalah konstanta (Baiduri, 2002:4-10).

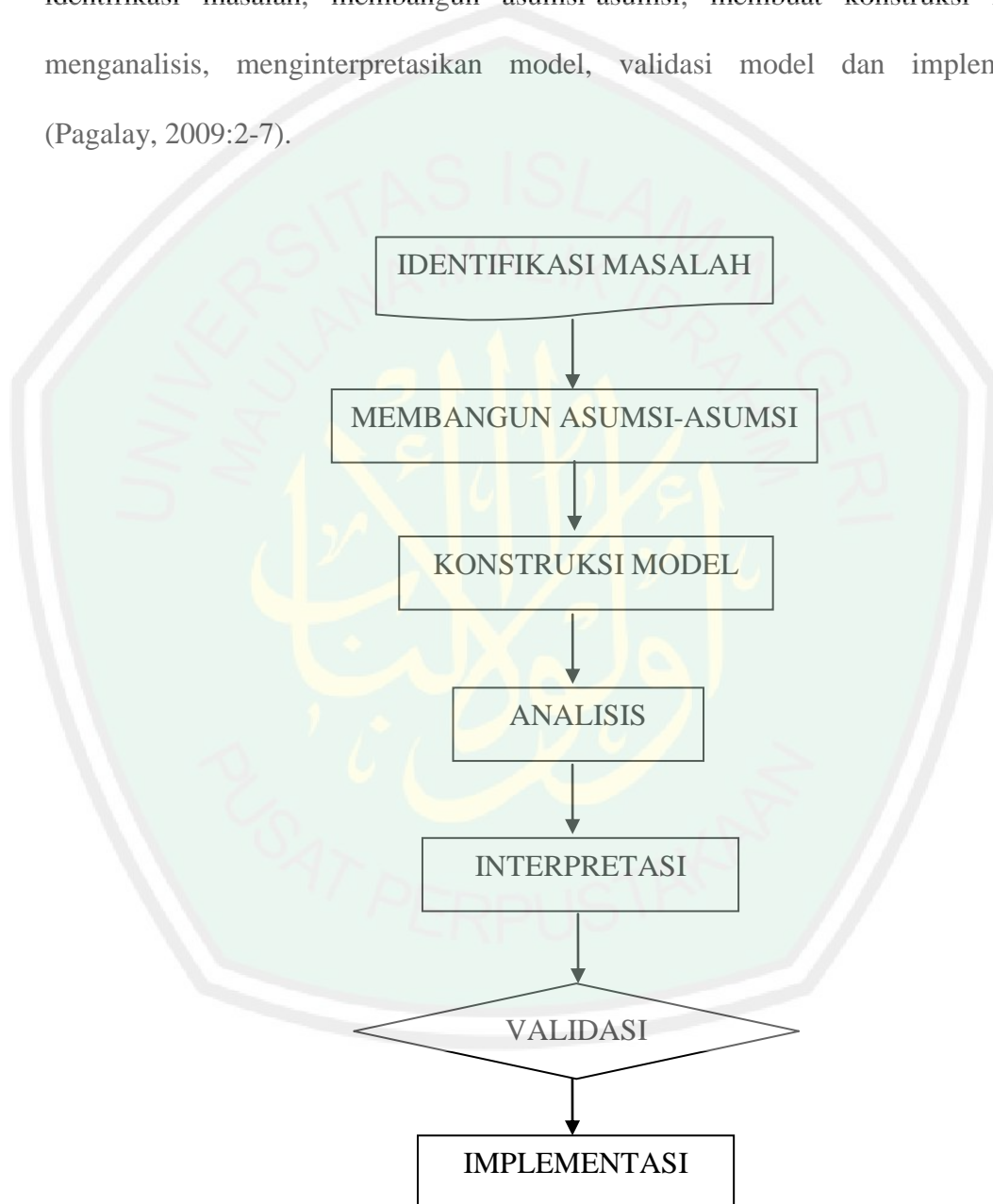
## 2.9 Model Matematika

Model adalah representasi suatu realitas dari seorang pemodel atau dengan kata lain model adalah jembatan antara dunia nyata (*real world*) dengan dunia berpikir (*thinking*) untuk memecahkan suatu masalah. Proses penjabaran atau merepresentasikan ini disebut sebagai *modelling* atau pemodelan yang tidak lain merupakan proses berpikir melalui sekuen yang logis (Pagalay, 2009:3).

Pemodelan matematika adalah suatu proses yang menjalani tiga tahap berikut:

- a. Perumusan model matematika
- b. Penyelesaian dan analisis model matematika
- c. Penginterpretasian hasil ke situasi nyata (Abadiyah, 2009:25).

Dalam membangun sebuah model diperlukan beberapa tahapan agar dihasilkan model yang realibel. Secara umum tahapan-tahapan tersebut meliputi: identifikasi masalah, membangun asumsi-asumsi, membuat konstruksi model, menganalisis, menginterpretasikan model, validasi model dan implementasi (Pagalay, 2009:2-7).



Gambar 2.1 Tahap-tahapan Membangun Model

1. Identifikasi masalah

Pemodel harus mempunyai kemampuan memahami masalah yang akan dirumuskan sehingga dapat ditranslasikan ke dalam bahasa matematika.

2. Membangun asumsi-asumsi

Hal ini diperlukan karena model adalah penyederhanaan realitas yang kompleks. Oleh karena itu, setiap penyederhanaan memerlukan asumsi, sehingga ruang lingkup model berada dalam koridor permasalahan yang akan dicari solusi atau jawabannya.

3. Membuat konstruksi model

Hal ini dapat dilakukan melalui hubungan fungsional dengan cara membuat diagram, alur, maupun persamaan-persamaan matematika. Konstruksi ini dapat dilakukan baik dengan bantuan komputer software maupun secara analitik.

4. Analisis

Inti tahap ini adalah mencari solusi yang sesuai untuk menjawab pertanyaan yang dibangun pada tahap identifikasi. Di dalam pemodelan, analisis ini dilakukan dengan dua cara, pertama dengan melakukan optimalisasi, kedua dengan melakukan simulasi. Optimalisasi dirancang untuk mencari solusi "*what should happen*" (apa yang seharusnya terjadi), sementara simulasi dirancang untuk mencari solusi "*what would happen*" (apa yang akan terjadi).

5. Interpretasi

Interpretasi ini penting dilakukan untuk mengetahui apakah hasil tersebut memang masuk akal atau tidak. Interpretasi juga diperlukan untuk

mengkomunikasikan keinginan si pemodel dengan hasil analisis yang dilakukan oleh komputer ataupun alat pemecah model lainnya.

#### 6. Validasi

Pada tahap ini tidak hanya menginterpretasikan model, tetapi juga melakukan verifikasi atau keabsahan model yang dirancang dengan asumsi yang dibangun sebelumnya. Model yang valid tidak hanya mengikuti kaidah-kaidah teoritis yang shahih, namun juga memberikan interpretasi atas hasil yang diperoleh mendekati kesesuaian dalam hal besaran, uji-uji standar seperti statistic, dan prinsip-prinsip matematika lainnya, seperti *first order conditional*, *second order conditional*, dan sebagainya. Jika sebagian besar standar verifikasi ini bisa dilalui, model dapat diimplementasikan. Sebaliknya, jika tidak, konstruksi model harus dirancang ulang.

#### 7. Implementasi

Jika hasil validasi memenuhi syarat, baru kemudian dilakukan implementasi komputasi melalui “*hard system*” seperti komputer maupun alat bantu lainnya. Keseluruhan hasil implementasi komputer, baik melalui optimisasi maupun simulasi, harus diverifikasi terlebih dahulu sebelum diinterpretasikan dan diimplementasikan. Setelah itu, keseluruhan proses tersebut baru bisa digunakan untuk mengimplementasikan permasalahan awal yang telah dibangun sebelumnya.

### 2.10 Tuberkulosis

Salah satu penyebab penyakit tuberkulosis adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Kuman tersebut mempunyai ukuran 0,5-4 mikron x 0,3-0,6 mikron



dengan bentuk batang tipis, lurus atau agak bengkok, bergranular atau tidak mempunyai selubung, tetapi mempunyai lapisan luar tebal yang terdiri dari lipid (terutama asam mikolat) (Widoyono, 2008:15).

Bakteri ini mempunyai sifat istimewa, yaitu dapat bertahan terhadap pencucian warna dengan asam dan alkohol, sehingga sering disebut basil tahan asam (BTA), serta tahan terhadap zat kimia dan fisik. Kuman tuberkulosis juga tahan dalam keadaan kering dan dingin, bersifat dorman dan aerob (Widoyono, 2008:15).

Tuberkulosis termasuk jenis bakteri intraseluler tahan asam, yang masuk dan kemudian menyebar dalam tubuh manusia melalui saluran getah bening, pembuluh darah, pernafasan, dan pencernaan serta secara langsung menyerang organ dan jaringan tubuh lainnya (Pagalay, 2009:116).

Tuberkulosis terjadi di mana saja dalam tubuh namun kebanyakan timbul sebagai infeksi jaringan paru. Berbagai manifestasi yang timbul akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis* menggambarkan adanya keseimbangan antara *Mtb* dengan mekanisme pertahanan tubuh, di mana mekanisme pertahanan tubuh menentukan hasil akhir yang ditimbulkan. Terdapat peran penting makrofag sebagai eksekutor nonspesifik dan sel T sebagai mediator spesifik dalam menghancurkan *Mtb*. Makrofag teraktivasi infeksi *Mtb* memproduksi sitokin terutama Interleukin 12 (Pagalay, 2009:101).

### **2.10.1 Patogenesis Tuberkulosis Paru**

#### **1. Tuberkulosis Primer**

Tuberkulosis primer terjadi pada individu yang terpapar pertama kali dengan kuman tuberkulosis, sedangkan tuberkulosis kronik (reaktivasi atau pasca primer)

adalah reaktivasi infeksi tuberkulosis pada suatu fokes dorman yang terjadi beberapa tahun lalu (Pagalay, 2009:79).

Patogenesis tuberkulosis dimulai dari masuknya basil tuberkulosis melalui saluran pernapasan dan bersarang di dalam jaringan paru-paru, dimana basil tersebut akan membentuk suatu sarang pneumonik (sarang primer/afek primer). Afek primer bersama limfangitis dan limfadenitis regional dikenal sebagai kompleks primer (Aliyah, 2007:26). Kompleks primer ini akan mengalami keadaan sebagai berikut:

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang *Ghon*, garis-garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus).
3. Berkomplikasi dan menyebar, dengan cara:
  - a) Perkontinuitatum yaitu menyebar ke sekitarnya. Salah satu contoh epituberkulosis yaitu suatu kejadian dimana terdapat penekanan bronkus, biasanya bronkus lobus medius oleh kelenjar hilus yang membesar hingga menimbulkan obstruksi pada saluran pernafasan. Basil tuberkulosis akan menjalar sepanjang bronkus yang tersumbat ke lobus yang atelektatis dan menimbulkan peradangan pada lobus yang atelektatis tersebut.
  - b) Penyebaran secara bronkogen, baik di paru yang bersangkutan maupun paru sebelahnya. Dengan tertelannya aputum bersama ludah, penyebaran ini dapat terjadi ke dalam usus.
  - c) Penyebaran melalui pembuluh getah bening dan pembuluh darah. Kejadian penyebaran ini sangat bersangkutan dengan daya taha tubuh, jumlah dan virulensi basil. Komplikasi dan penyebaran ini mungkin berakhir dengan



sembuh dan meninggalkan sekuele (misalnya pertumbuhan terbelakang pada anak) atau menyebabkan kematian.

## 2. Tuberkulosis Post-Primer

Dari tuberkulosis primer akan muncul bertahun-tahun kemudian tuberkulosis post-primer biasanya muncul pada umur 15-40 tahun. Tuberkulosis post-primer dimulai dengan sarang dini, yang umumnya terletak di segmen apikal dari lobus superior maupun lobus inferior. Sarang dini ini mula-mula berbentuk suatu sarang pneumonik kecil (Aliyah, 2007:27-28). Keadaan pneumonik ini akan mengikuti salah satu jalan sebagai berikut:

1. Diresorpsi kembali dan sembuh dengan tidak meninggalkan cacat.
2. Sarang tadi mula-mula meluas tetapi segera terjadi proses penyembuhan dengan penyembuhan jaringan fibrosis.
3. Sarang pneumonik meluas membentuk jaringan keju (jaringan kaseosa). Kavitas akan muncul dengan dibatukannya jaringan keju ke luar. Kavitas mula-mula berdinding tipis, lama-lama dindingnya akan menjadi tebal (kavitas sklerotik).

### 2.10.2 Penularan Tuberkulosis

Penyakit tuberkulosis yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* ditularkan melalui udara (*droplet nuclei*) saat seorang pasien tuberkulosis batuk dan percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernafas. Bila penderita batuk, bersin atau berbicara saat berhadapan dengan orang lain, basil tuberkulosis tersembur dan terhisap ke dalam paru orang yang sehat. Masa inkubasinya selama 3-6 bulan (Widoyono, 2008:15).

Risiko terinfeksi berhubungan dengan lama dan kualitas paparan dengan sumber infeksi dan tidak berhubungan dengan faktor genetik dan faktor pejamu lainnya. Risiko tertinggi berkembangnya penyakit tuberkulosis yaitu pada anak usia di bawah 3 tahun, risiko rendah pada masa kanak-kanak, dan meningkat lagi pada masa remaja, dewasa muda dan usia lanjut. Bakteri masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernafasan dan bisa menyebar ke bagian tubuh lain melalui peredaran darah, pembuluh limfe, atau langsung ke organ terdekatnya (Widoyono, 2008:15).

Setiap satu BTA (+) positif akan menularkan kepada 10-15 orang lainnya, sehingga kemungkinan setiap kontak untuk tertular tuberkulosis adalah 17%. Hasil studi lainnya melaporkan bahwa kontak terdekat (misalnya keluarga serumah) akan dua kali lebih beresiko dibandingkan kontak biasa (tidak serumah) (Widoyono, 2008:15).

Seorang penderita dengan BTA (+) yang derajat positifnya tinggi berpotensi menularkan penyakit ini. Sebaliknya, penderita dengan BTA (-) dianggap tidak menularkan. Angka resiko penularan infeksi tuberkulosis di Amerika Serikat adalah sekitar 10/100.000 populasi. Di Indonesia angka ini sebesar 1-3% yang berarti di antara 100 penduduk terdapat 1-3 warga yang akan terinfeksi tuberkulosis. Setengah dari mereka BTA-nya akan positif (0,5%) (Widoyono, 2008:15).

### **2.10.3 Gejala dan Tanda Penderita Tuberkulosis**

Seseorang ditetapkan sebagai penderita tuberkulosis paru apabila ditemukan gejala klinis utama pada dirinya.

Gejala utama pada penderita tuberkulosis adalah:

1. Batuk berdahak lebih dari tiga minggu.
2. Batuk berdahak.
3. Sesak nafas
4. Nyeri dada.

Gejala lainnya adalah berkeringat pada malam hari, demam tidak tinggi/meriang, dan penurunan berat badan (Widoyono, 2008:16).

Dengan strategi yang baru (DOTS, *directly observed treatment shortcourse*), gejala utamanya adalah batuk berdahak dan /atau terus menerus selama 3 minggu atau lebih. Berdasarkan keluhan tersebut, seseorang sudah dapat ditetapkan sebagai tersangka penderita tuberkulosis. Gejala lainnya adalah gejala tambahan. Dahak penderita harus diperiksa dengan mikroskopis (Widoyono, 2008:16).

## **2.11 Imunologi Bakteri**

### **2.11.1 Imunologi Bakteri Ekstraseluler**

Bakteri ekstraseluler dapat hidup dan berkembangbiak di luar sel pejamu misalnya dalam sirkulasi, jaringan ikat dan rongga-rongga jaringan seperti lumen saluran napas dan saluran cerna. Banyak di antaranya merupakan bakteri patogenik. Penyakit yang ditimbulkan bakteri ekstraseluler dapat berupa inflamasi yang menimbulkan destruksi jaringan di tempat infeksi dengan membentuk nanah/infeksi supuratif (Baratawidjaja, 2009:405).

### **2.11.2 Imunologi Bakteri Intraseluler**

Ciri utama bakteri intraseluler adalah kemampuannya untuk hidup bahkan berkembangbiak dalam fagosit. Mikroba tersebut mendapat tempat tersembunyi

yang tidak dapat ditemukan oleh antibodi dalam sirkulasi, sehingga untuk eliminasinya memerlukan mekanisme imun selular (Baratawidjaja, 2009:407).

## 2.12 Makrofag

Makrofag berasal dari monosit sel induk dalam sumsum tulang dan memiliki umur lebih panjang daripada fagosit granulosit yang beredar, serta tetap aktif pada pH yang lebih rendah (Aliyah, 2007:35). Pada hakekatnya makrofag terlibat dalam semua stadium respon imun, dimulai dengan makrofag menangkap antigen, memprosesnya, lalu menyajikan antigen yang telah diproses dan “diikat” pada MHC kelas II kepada sel Th; dengan demikian makrofag berfungsi mengaktifasi limfosit (Kresno, 2003:130).

Populasi makrofag terdiri dari makrofag non-aktif (*resting*), makrofag teraktivasi dan makrofag terinfeksi, berturut-turut dinyatakan sebagai  $M_R(t)$ ,  $M_A(t)$ ,  $M_I(t)$ . Makrofag non-aktif dapat menjadi aktif pada respons  $IFN-\gamma$  juga dapat menjadi infeksi kronis. Makrofag teraktivasi cukup efektif membunuh *Mycobacterium Tuberculosis*. Di samping menghasilkan oksigen radikal dan molekul antimikrobal juga memproduksi phagosom dan lisosom. Populasi makrofag yang terinfeksi kronik merupakan populasi kelas makrofag yang penting karena berisi sejumlah besar bakteri tetapi belum menerima stimulasi yang cukup untuk pengaktifan. Sehingga makrofag tersebut dapat teraktivasi kembali dan membersihkan bakteri (Pagalay, 2009:59-60).

Makrofag berperan ganda selama terjadi infeksi *Mtb*. Di satu sisi makrofag merupakan tempat perkembangan yang disukai oleh bakteri. Di sisi lain membantu sistem imun dalam menghancurkan bakteri. Makrofag juga berperan pada reaksi

imunologis tubuh, dengan menelan, memproses, dan menyimpan antigen serta menyampaikan informasi kepada sel-sel berdekatan secara imunologis kompeten (limfosit dan sel plasma). Makrofag mempunyai reseptor yang mengikat antibodi dan makrofag bersenjata demikian sanggup mencari dan menghancurkan antigen yang khas terhadap antibodi itu (Pagalay, 2009:104-105).

Makrofag mempunyai fungsi antara lain:

1. Fungsi utama adalah menelan partikel dan mencernakannya oleh lisosom dan mengalarkan sederetan substansi yang berperan dalam fungsi pertahanan dan perbaikan.
2. Dalam sistem imun tubuh sel ini berperan serta dalam mempengaruhi aktivitas dari respon imun, mereka menelan, memproses dan menyimpan antigen dan menyampaikan informasi pada sel-sel berdekatan secara imunologis kompeten (limfosit dan sel plasma).
3. Makrofag yang aktif juga merupakan sel sektori yang dapat mengeluarkan beberapa substansi penting, termasuk enzim-enzim, elastase, kolagenase, dua protein dari sistem komplemen dan gen anti virus penting, interferon (Pagalay, 2009:105-106).

### 2.13 Sitokin

Sitokin merupakan *messenger* kimia atau perantara dalam komunikasi intraseluler yang sangat poten, 18 aktif pada kadar yang sangat rendah ( $10^{-10}$  –  $10^{-15}$  mol/l) dapat merangsang sel sasaran. Sitokin disusun oleh suatu peptid atau glikoprotein yang terutama disekresi oleh sel makrofag, sel limfosit *T helper* dan sel endotel ke ekstraseluler serta mempunyai efek pada sel yang sama (aktiviti otokrin)



atau pada sel yang lain (aktiviti parakrin). Sembilan sitokin yang diproduksi oleh sel limfosit *T helper* disebut limfokin sedangkan yang diproduksi monosit dan makrofag disebut monokin (Pagalay, 2009:125).

Sitokin dapat memberikan efek langsung dan tidak langsung. Langsung: lebih dari satu efek terhadap berbagai jenis sel (pleitropi), autoregulasi (fungsi autokrin), terhadap sel yang letaknya tidak jauh (fungsi parakrin). Tidak langsung: Menginduksi ekspresi reseptor untuk sitokin lain dalam merangsang sel (sinergisme), mencegah ekspresi reseptor atau produksi sitokin (antagonisme) (Baratawidjaja, 2009:219).

Sitokin berperan dalam imunitas nonspesifik dan spesifik dan mengawali, mempengaruhi dan meningkatkan respon imun nonspesifik. Makrofag dirangsang oleh  $IFN-\gamma$ ,  $TNF-\alpha$  dan IL-1 di samping juga memproduksi sitokin-sitokin tersebut. IL-1, IL-6 dan  $TNF-\alpha$  merupakan sitokin pro-inflamasi dan inflamasi spesifik. Di samping itu dikenal sitokin-sitokin yang berfungsi dalam diferensiasi dan fungsi serta mengontrol sel sistem imun dan jaringan (Baratawidjaja, 2009:234-238).

#### 1. Interleukin-2

Interleukin-2 (IL-2) merupakan faktor pertumbuhan untuk sel T yang teraktivasi oleh antigen dan bertanggung jawab atas ekspansi klonal sel T setelah pengenalan antigen.

#### 2. Interleukin-10

Fungsi utama interleukin-10 (IL-10) adalah menghambat produksi beberapa jenis sitokin (TNF, IL-1, kemokin, dan IL-12) dan menghambat fungsi makrofag dalam



membantu aktivasi sel T. IL-10 dapat bekerja sama dengan sitokin lain untuk merangsang proliferasi sel B dan sel mastosit pada mukosa.

### 3. Interleukin-12

Interleukin-12 merupakan penginduksi yang poten untuk produksi  $IFN-\gamma$  oleh sel T dan sel NK. Beberapa aktivasi biologik IL-12 dapat dilihat pada populasi sel T maupun sel NK, yaitu: 1). IL-12 menyebabkan sel NK dan sel T mensekresikan  $IFN-\gamma$ . 2). IL-12 bertindak sebagai faktor diferensiasi sel T, meningkatkan spesialisasi sel T ini sebagai sel yang memproduksi  $IFN-\gamma$ , menghasilkan sel seperti sel T yang membantu respon imun sel fagosit; 3). Meningkatkan fungsi sitolitik sel NK dan sel T  $CD8^+$  teraktivasi.

### 4. Interferon Gamma ( $IFN-\gamma$ )

Interferon merupakan sekelompok sitokin yang berfungsi sebagai kurir (pembawa berita) antar sel. Interferon dilepaskan berbagai macam sel bila distimulasi oleh berbagai macam penyebab seperti polinukleotida, beberapa sitokin lain serta ekstrak virus, jamur, dan bakteri. Berdasarkan sifatnya terhadap antigen. IFN manusia terbagi menjadi 3 tipe utama yaitu: a (diproduksi lekosit), b (diproduksi fibroblas) dan g (diproduksi limfosit T). interferon a dan b struktur dan fungsinya mirip selanjutnya disebut interferon tipe I. interferon g mempunyai reseptor berbeda dan secara fungsional berbeda dengan IFN a dan b selanjutnya disebut IFN tipe II (Pagalay, 2009:127).

#### 2.13.1 Sifat Sitokin

Sitokin biasanya berupa glikoprotein dengan sifat-sifat sebagai berikut: biasanya diproduksi oleh sel sebagai respons terhadap rangsangan, sitokin yang

dibentuk segera dilepas dan tidak disimpan dalam sel, sitokin yang sama diproduksi berbagai sel, satu sitokin bekerja terhadap berbagai jenis sel (pleiotropik) dan dapat menimbulkan efeknya melalui berbagai mekanisme, banyak fungsi yang sama dimiliki berbagai sitokin (efek redundan), sering mempengaruhi sintesis dan efek sitokin yang lain, efeknya terjadi melalui ikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel sasaran dan cenderung menjadi sangat potensi (Pagalay, 2009:126).

### 2.13.2 Fungsi Sitokin

Sitokin adalah *messenger* molekuler yang berfungsi sebagai berikut:

1. Mengawali dan meningkatkan respon imun dengan cara merekrut dan mengaktivasi sel
2. Mengatur aktivasi dan diferensiasi limfosit T dan B

Sitokin tidak spesifik untuk penyakit tertentu, maka kenaikan kadar suatu sitokin bias terjadi pada berbagai keadaan patologi.

Sitokin dibagi menjadi empat kelompok besar sesuai dengan fungsinya, yaitu:

- 1). Mediator imuniti bawaan (IFN tipe 1, TNF, IL-1, IL-6 dan kemokin)
- 2). Mengatur aktivasi, pertumbuhan dan diferensiasi limfosit (IL-2, IL-4)
- 3). Mengatur *immune-mediate inflammation* (IFN- $\gamma$ , limfotoksin, IL-5, IL-10, IL-12)
- 4). Merangsang pertumbuhan dan diferensiasi lekosit imatur (IL-3, IL-7).

Klasifikasi tersebut berdasarkan pada aksi biologik utama sitokin tertentu tanpa melupakan bahwa banyak sitokin yang mempunyai fungsi lebih banyak dari yang disebutkan dalam klasifikasi (Pagalay, 2009:127).

## 2.14 Limfosit T atau Sel T

Sel T adalah suatu sel yang diturunkan dari timus yang ikut serta dalam berbagai reaksi imun berperantara sel. Dalam timus, sel progenitor sel T mengalami diferensiasi (di bawah pengaruh hormon timus) menjadi subpopulasi sel T. Sel T berdiferensiasi dalam timus menjadi sel yang terlibat dalam pengekspresian reseptor sel spesifik dan menjadi CD4<sup>+</sup> atau CD8<sup>+</sup>. CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup> adalah protein permukaan sel yang menentukan subpopulasi utama sel T, sel T penolong CD4<sup>+</sup> dan sel T CD8<sup>+</sup>. Setelah diferensiasi di dalam sel timus, sel T mengalami proses seleksi yang mengakibatkan retensi hanya sel-sel tersebut dengan reseptor yang paling berguna. Akibat dari proses seleksi adalah terdapat sekitar 95% timosit mati dalam timus. Hanya sedikit sel T berkembang yang mengekspresi reseptor yang sesuai (Aliyah, 2007:32).

Sel-sel T terdiri dari CD4<sup>+</sup> dan CD8<sup>+</sup>. Sel CD4<sup>+</sup> banyak terdapat dalam timus manusia, tonsil dan darah, sedangkan sel CD8<sup>+</sup> banyak terdapat pada sumsum tulang manusia dan jaringan limfoid usus. Jumlah sel T yang khusus untuk satu antigen tunggal hanya sekitar 1 dalam 10<sup>5</sup> untuk mencapai reaktivasi imun, sedikit sel ini mengeluarkan limfokin yang dapat larut, yang mengaktifkan sejumlah besar limfosit lain. Sel T merupakan 65%-80% dari kelompok limfosit kecil beredar kembali. Masa hidupnya relatif panjang sampai beberapa bulan atau beberapa tahun (Aliyah, 2007:33-34).

1. Limfosit CD4<sup>+</sup>: limfosit ini mencakup subpopulasi utama sebagai berikut:
  - a. Sel-sel penolong bagi sel B untuk berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.

- b. Sel-sel penolong bagi sel T CD8<sup>+</sup> untuk menjadi matang secara fungsional dan mampu melakukan sitolitik.
  - c. Sel-sel yang mengkativasi makrofag berisi bakteri intraseluler, sehingga memudahkan menghancurkan sel-sel bakteri.
  - d. Sel-sel efektor untuk reaksi hipersensitivitas tipe lambat.
2. Limfosit CD8<sup>+</sup>: limfosit ini mencakup subpopulasi utama sebagai berikut:
- a. Sel-sel sitotoksik yang dapat membunuh sel yang terinfeksi virus, sel tumor dan sel alograf.
  - b. Sel-sel supresor yang menghambat produksi antibody dan reaksi hipersensitivitas lambat.

### 2.15 Pengaruh Usia Terhadap Perubahan Sistem Kekebalan Tubuh

Sistem kekebalan tubuh memiliki fungsi yaitu membantu perbaikan DNA manusia, mencegah infeksi yang disebabkan oleh jamur, bakteri, virus, dan organisme lain, serta menghasilkan antibody (sejenis protein yang disebut imunoglobulin) untuk memerangi serangan bakteri dan virus asing ke dalam tubuh. Tugas sistem imun adalah mencari dan merusak *invader* (penyerbu) yang membahayakan tubuh manusia (Fatmah, 2006:48).

Fungsi sistem kekebalan tubuh (*immunocompetence*) menurun sesuai umur. Kemampuan imunitas tubuh melawan infeksi menurun termasuk kecepatan respons imun dengan peningkatan usia. Hal ini bukan berarti manusia lebih sering terserang penyakit, tetapi saat menginjak usia tua maka resiko kesakitan meningkat seperti penyakit infeksi, kanker, kelainan autoimun, atau penyakit kronik. Hal ini disebabkan oleh perjalanan alamiah penyakit yang berkembang secara lambat dan

gejala-gejalanya tidak terlihat sampai beberapa tahun kemudian. Di samping itu, produksi imunoglobulin yang dihasilkan oleh tubuh orang tua juga berkurang jumlahnya sehingga vaksinasi yang diberikan pada kelompok lansia kurang efektif melawan penyakit. Masalah lain yang muncul adalah tubuh orang tua kehilangan kemampuan untuk membedakan benda asing yang masuk ke dalam tubuh atau memang benda itu bagian dari dalam tubuhnya sendiri (Fatmah, 2006:48).

Salah satu perubahan besar yang terjadi seiring pertambahan usia adalah proses *thymic involution*. *Thymus* yang terletak di atas jantung di belakang tulang dada adalah organ tempat sel T menjadi matang. Sel T sangat penting sebagai limfosit untuk membunuh bakteri dan membantu tipe sel lain dalam sistem imun. Seiring perjalanan usia, maka banyak sel T atau limfosit T kehilangan fungsi dan kemampuannya melawan penyakit. Volume jaringan timus kurang dari 5% daripada saat lahir. Saat itu tubuh mengandung jumlah sel T yang lebih rendah dibandingkan sebelumnya (saat usia muda), dan juga tubuh kurang mampu mengontrol penyakit dibandingkan dengan masa-masa sebelumnya. Jika hal ini terjadi, maka dapat mengarah pada penyakit autoimun yaitu sistem imun tidak dapat mengidentifikasi dan melawan kanker atau sel-sel jahat. Inilah alasan mengapa resiko penyakit kanker meningkat sejalan dengan usia (Fatmah, 2006:48).

Salah satu komponen utama sistem kekebalan tubuh adalah sel T, suatu bentuk sel darah putih (limfosit) yang berfungsi mencari jenis penyakit pathogen lalu merusaknya. Limfosit dihasilkan oleh kelenjar limfe yang penting bagi tubuh untuk menghasilkan antibodi melawan infeksi. Secara umum, limfosit tidak berubah banyak pada usia tua, tetapi konfigurasi limfosit dan reaksinya melawan infeksi



berkurang. Manusia memiliki jumlah sel T yang banyak dalam tubuhnya, namun seiring peningkatan usia maka jumlahnya akan berkurang yang ditunjukkan dengan rentannya tubuh terhadap serangan penyakit (Fatmah, 2006:48).

Kelompok lansia kurang mampu menghasilkan limfosit untuk sistem imun. Sel perlawanan infeksi yang dihasilkan kurang cepat bereaksi dan kurang efektif daripada sel yang ditemukan pada kelompok dewasa muda. Ketika antibodi dihasilkan, durasi respons kelompok lansia lebih singkat dan lebih sedikit sel yang dihasilkan. Sistem imun kelompok dewasa muda termasuk limfosit dan sel lain bereaksi lebih kuat dan cepat terhadap infeksi daripada kelompok dewasa tua. Di samping itu, kelompok dewasa tua khususnya berusia di atas 70 tahun cenderung menghasilkan autoantibodi yaitu antibodi yang melawan antigennya sendiri dan mengarah pada penyakit autoimmune. Autoantibodi adalah faktor penyebab rheumatoid arthritis dan atherosklerosis. Hilangnya efektivitas sistem imun pada orang tua biasanya disebabkan oleh perubahan kompartemen sel T yang terjadi sebagai hasil involusi timus untuk menghasilkan interleukin 10 (IL-10). Perubahan substansial pada fungsional dan fenotip profil sel T dilaporkan sesuai dengan peningkatan usia (Fatmah, 2006:48-49).

Fenotip resiko imun dikenalkan oleh Dr. Anders Wikby yang melaksanakan suatu studi imunologi longitudinal untuk mengembangkan faktor-faktor prediktif bagi usia lanjut. Fenotip resiko imun ditandai dengan ratio  $CD4^+:CD8^+ < 1$ , lemahnya proliferasi sel T in vitro, peningkatan jumlah sel-sel  $CD8^+$ ,  $CD28^+$ , sedikitnya jumlah sel B, dan keberadaan sel-sel T  $CD8^+$  adalah CMV



(Cytomegalovirus). Efek infeksi CMV pada sistem imun lansia juga didiskusikan oleh Prof. Paul Moss dengan sel T *clonal expansion* ( $T CD8^+$ ) (Fatmah, 2006:49).

Secara khusus jumlah sel  $T CD8^+$  berkurang pada usia lanjut. Sel  $T CD8^+$  mempunyai 2 fungsi yaitu: untuk mengenali dan merusak sel yang terinfeksi atau sel abnormal, serta untuk menekan aktivitas sel darah putih lain dalam rangka perlindungan jaringan normal. Para ahli percaya bahwa tubuh akan meningkatkan produksi berbagai jenis sel  $T CD8^+$  sejalan dengan bertambahnya usia. Sel ini disebut TCE (*T cell clonal expansion*) yang kurang efektif dalam melawan penyakit. TCE mampu berakumulasi secara cepat karena memiliki rentang hidup yang panjang dan dapat mencegah hilangnya populasi TCE secara normal dalam organisme. Sel-sel TCE dapat tumbuh lebih banyak 80% dari total populasi  $CD8^+$ . Perbanyak populasi sel TCE memakan ruang lebih banyak daripada sel lainnya, yang ditunjukkan dengan penurunan efektifitas sistem imunitas dalam memerangi bakteri patogen. Hal itu telah dibuktikan dengan suatu studi yang dilakukan terhadap tikus karena hewan ini memiliki fungsi sistem imunitas mirip manusia. Ilmuwan menemukan tikus berusia lanjut mempunyai tingkat TCE lebih besar daripada tikus normal, populasi sel  $T CD8^+$  yang kurang beragam, dan penurunan kemampuan melawan penyakit. Peningkatan sel TCE pada tikus normal menggambarkan berkurangnya kemampuan melawan penyakit. Ilmuwan menyimpulkan bahwa jika produksi TCE dapat ditekan pada saat terjadi proses penuaan, maka efektifitas sistem imunitas tubuh dapat ditingkatkan dan kemampuan melawan penyakit lebih baik lagi (Fatmah, 2006:49).

## 2.16 Pemodelan Matematika dalam Perspektif Islam

### 2.16.1 Konsep Matematika dalam Al-Qur'an

Matematika pada dasarnya berkaitan dengan pekerjaan menghitung, sehingga tidak salah jika matematika disebut ilmu hitung atau *ilmu al-hisab*. Dalam urusan menghitung, Allah adalah rajanya. Allah sangat cepat dalam menghitung dan sangat teliti (Abdusysyahir, 2007:83).

Matematika bersifat abstrak, yang berarti bahwa objek-objek matematika diperoleh melalui abstraksi dari fakta-fakta atau fenomena dunia nyata. Karena objek matematika merupakan hasil abstraksi dunia nyata, maka matematika dapat ditelusuri kembali berdasarkan proses abstraksinya. Hal inilah yang mendasari bagaimana cara mempelajari matematika (Abdusysyahir, 2007:83).

Belajar matematika perlu dilakukan secara bertahap menuju level abstraksi. Dengan demikian matematika perlu dipelajari melalui tahapan nyata (konkret), setengah nyata (semi konkret), dan abstrak. Penyajian matematika secara konkret dapat berupa masalah yang berkaitan dengan kehidupan nyata (realistik/kontekstual). Bahasa yang digunakan adalah bahasa sehari-hari yang dekat dengan kehidupan. Masalah yang disajikan perlu diselesaikan untuk menemukan suatu konsep atau prinsip. Jadi aktivitas matematika adalah aktivitas penemuan (discovery) melalui pemecahan masalah (problem solving). Sehingga dikatakan bahwa inti kegiatan belajar matematika adalah pemecahan masalah (Abdusysyahir, 2007:16).

Bentuk-bentuk dan konsep matematika juga termuat dalam alam semesta, meskipun alam semesta tercipta sebelum matematika itu ada. Alam semesta serta segala isinya diciptakan Allah dengan ukuran-ukuran yang cermat dan teliti, dengan

perhitungan-perhitungan yang mapan, dan dengan rumus-rumus serta persamaan yang seimbang dan rapi. Sungguh, tidak salah kiranya jika disimpulkan bahwa Allah Maha Matematis. Sebagaimana firman Allah dalam Al-Qur'an surat Al-Qamar ayat 49:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

Artinya: “*Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran*” (QS. Al-Qamar[54]:49).

Demikian juga dalam Al-Qur'an surat Al-Furqan ayat 2

وَخَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا ﴿٢﴾

Artinya: “*Dan Dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya*” (QS. Al-Furqan[25]:2).

Semua yang ada di alam ini ada ukurannya, ada hitungan-hitungannya, ada rumusnya, atau ada persamaannya. Ahli matematika tidak membuat rumus sedikitpun. Mereka hanya menemukan rumus atau persamaan. Albert Einstein tidak membuat rumus  $e = mc^2$ , dia hanya menemukan dan menyimbolkannya. Rumus-rumus yang ada sekarang bukan diciptakan manusia, tetapi sudah disediakan. Manusia hanya menemukan dan menyimbolkan dalam bahasa matematika (Abdusysyakir, 2007:80).

Pada masa-masa mutakhir ini, pemodelan-pemodelan matematika yang dilakukan manusia sebenarnya bukan membuat sesuatu yang baru. Pada hakekatnya mereka hanya mencari persamaan-persamaan atau rumus-rumus yang berlaku pada suatu fenomena. Bahkan wabah seperti demam berdarah, malaria, tuberkulosis, bahkan flu burung ternyata mempunyai aturan-aturan yang matematis. Sungguh

segala sesuatu telah diciptakan dengan ukuran, perhitungan, rumus, atau persamaan tertentu yang rapi dan teliti (Abdusysyahir, 2007:80).

### 2.16.2 Kesehatan Dalam Wawasan Keislaman

Dalam ilmu kesehatan terkenal dengan istilah-istilah kesehatan fisik dan kesehatan ruhiyah (Shihab, 2007:240-252).

#### 1. Kesehatan Fisik

MUI merumuskan kesehatan sebagai ketahanan jasmaniah, ruhaniah, dan sosial yang dimiliki manusia, sebagai karunia Allah yang wajib disyukuri dengan mengamalkan (tuntunan-Nya), dan memelihara serta mengembangkannya.

Dalam konteks kesehatan fisik, misalnya sabda Nabi Muhammad SAW yang artinya:

*“Sesungguhnya badanmu mempunyai hak atas dirimu”*

Demikian Nabi SAW. menegur beberapa sahabatnya yang bermaksud melampaui batas beribadah, sehingga kebutuhan jasmaniahnya terabaikan dan kesehatannya terganggu.

Pembicaraan literatur keagamaan tentang kesehatan fisik, dimulai dengan meletakkan prinsip:

*“Pencegahan lebih baik daripada pengobatan”*

Karena itu, dalam konteks kesehatan ditemukan sekian banyak petunjuk Al-Qur'an dan Sunnah Nabi SAW. yang pada dasarnya mengarah pada upaya pencegahan. Islam juga memerintahkan agar berobat pada saat ditimpa penyakit, sebagaimana hadits berikut:

*“Berobatlah, karena tiada satu penyakit yang diturunkan Allah, Kecuali diturunkan pula obat penangkalnya, selain dari satu penyakit, yaitu ketuaan (HR. Abu Daud dan At-Tirmidzi dari sahabat Nabi, Usamah bin Syuraik)”*.

Bahkan seandainya tidak ada perintah rinci dari hadits tentang keharusan berobat, maka prinsip-prinsip pokok yang diangkat dari Al-Qur’an dan hadits cukup untuk dijadikan dasar dalam upaya kesehatan dan pengobatan (Shihab, 2007:240-252).

## 2. Kesehatan Ruhiyah

Hati merupakan unsur penting dalam diri setiap manusia. Hati membutuhkan makanan sebagaimana fisik membutuhkannya (Shihab, 2007:240-252).

Ibadah merupakan makanan pokok bagi hati dan ruhiyah kita. Bahkan makanan ruhiyah ini tidak memiliki batasan kuantitas. Semakin banyak ibadah seseorang, semakin ia rindu untuk melaksanakan ibadah lainnya. Semakin ia dekat dengan Allah, semakin ia ingin lebih dekat dan dekat lagi. Makanan ruhiyah ini akan dapat membersihkan hati dan menentramkan jiwa. Seseorang yang memiliki kualitas ibadah yang baik, ia akan senantiasa merasa tenang, sejuk dan damai. Ibadah-ibadah yang harus dilakukannya, selain yang wajib adalah yang sunnah. Diantaranya adalah, memperbanyak membaca dan mentadaburi Al-Qur’an, shalat lail, shadaqah, mendatangi majlis-majlis ilmu, tafakur alam dan lain sebagainya (Shihab, 2007:240-252).

Al-Qur’an Al-Karim memang banyak berbicara tentang penyakit hati. Mereka yang lemah iman dinilai oleh Al-Qur’an sebagai orang yang memiliki penyakit di dalam dadanya (Shihab, 2007:240-252).

Penyakit-penyakit hati pun beraneka ragam dan bertingkat-tingkat. Sikap angkuh, benci, dendam, fanatisme, loba dan kikir yang antara lain disebabkan bentuk



keberlebihan seseorang. Sedangkan rasa takut, cemas, pesimisme, rendah diri dan lain-lain adalah karena kekurangannya (Shihab, 2007:240-252).

Yang akan memperoleh keberuntungan di hari kemudian adalah mereka yang terbebas dari penyakit-penyakit tersebut, seperti bunyi firman Allah dalam surat Asy-Syu'ara': 88-89

يَوْمَ لَا يَنْفَعُ مَالٌ وَلَا بَنُونَ ﴿٨٨﴾ إِلَّا مَنْ أَتَى اللَّهَ بِقَلْبٍ سَلِيمٍ ﴿٨٩﴾

Artinya: “(yaitu) di hari harta dan anak-anak laki-laki tidak berguna. Kecuali orang-orang yang menghadap Allah dengan hati yang bersih” (QS. Asy-Syu'ara'[26]:88-89).

Islam mendorong manusia agar memiliki hati yang sehat dari segala macam penyakit dengan jalan bertobat, dan mendekatkan diri kepada tuhan, karena:

أَلَا بِذِكْرِ اللَّهِ تَطْمَئِنُّ الْقُلُوبُ ﴿٢٨﴾

Artinya: “(yaitu) orang-orang yang beriman dan hati mereka manjadi tenteram dengan mengingat Allah. Ingatlah, hanya dengan mengingati Allah-lah hati menjadi tenteram” (QS. Ar-Ra'd[13]:28).

Itulah sebagai tuntunan Al-Qur'an dan Hadits Nabi SAW. tentang kesehatan (Shihab, 2007:240-252).

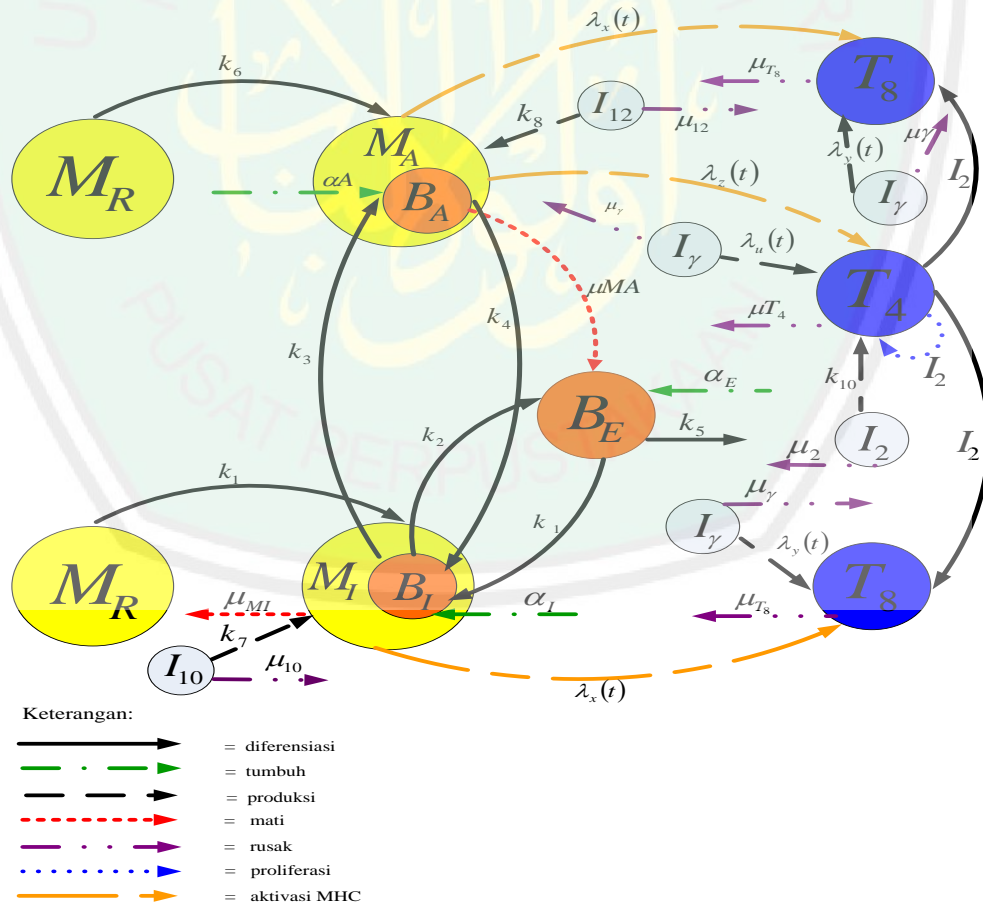


### BAB III PEMBAHASAN

#### 3.1 Identifikasi Model Matematika

Model matematika yang digunakan pada pembahasan ini meliputi interaksi antara tiga populasi bakteri, dua populasi makrofag, empat populasi sitokin, dan dua populasi limfosit T yaitu sel T  $CD4^+$  dan sel T  $CD8^+$ .

Berikut adalah alur perubahan dan interaksi antara setiap populasi sel dengan sitokin pada model



Gambar 3.1 Alur Perubahan dan Interaksi antara Setiap Populasi Sel dengan Sitokin pada Model

Berikut ini adalah gambaran singkat tentang makrofag, bakteri, sitokin dan populasi sel T yang disajikan dalam Gambar 3.1. Makrofag didefinisikan menjadi tiga subpopulasi yaitu makrofag *resting*, terinfeksi dan teraktivasi. Sebuah makrofag *resting* menjadi teraktivasi oleh sejumlah kecil bakteri dengan laju  $k_6$ . Makrofag teraktivasi mampu mengendalikan pertumbuhan mikobakteri dan penyajian antigen ke sel T  $CD8^+$  melalui MHCI dengan laju aktivasi  $\lambda_x(t)$ . Sedangkan penyajian antigen ke sel T  $CD4^+$  melalui MHCII dengan laju aktivasi  $\lambda_z(t)$ . Kedua sel T tersebut memproduksi  $IFN - \gamma$  yang dapat merangsang makrofag teraktivasi untuk membatasi pertumbuhan Mtb sehingga jumlah bakteri tetap rendah. Namun  $IFN - \gamma$  dapat mengalami kerusakan dengan sendirinya dengan laju *decay* sebesar  $\mu_\gamma$ . Sebuah makrofag *resting* menjadi makrofag terinfeksi apabila terinfeksi oleh sejumlah kecil bakteri dengan laju  $k_1$  dan karena tanpa adanya  $IFN - \gamma$ . Kegagalan untuk mengaktifkan makrofag dengan  $IFN - \gamma$  dapat memicu meningkatnya pertumbuhan Mtb. Sebuah makrofag yang terinfeksi gagal untuk mengontrol pertumbuhan mikobakteri dan dapat meledak ketika melebihi kapasitas maksimal N (25 mikobakteri), sedangkan untuk penyajian antigen ke sel T  $CD8^+$  melalui MHCI dengan laju aktivasi  $\lambda_x(t)$ . Makrofag yang terinfeksi dan teraktivasi juga akan mengalami kematian secara alami pada laju masing-masing  $\mu_{MI}$  dan  $\mu_{MA}$ . Makrofag yang terinfeksi akan mengalami deaktivasi oleh interleukin 10 (IL-10) dengan laju  $k_7$ . Jumlah makrofag *resting* tetap tidak berubah selama perkembangan penyakit (konstan), yaitu ketika beberapa makrofag *resting* menjadi teraktivasi ataupun terinfeksi. Populasi bakteri dibagi menurut tempat tinggal mereka. Bakteri teraktivasi berada di dalam makrofag yang teraktivasi dan tumbuh dengan laju  $\alpha_A$ , bakteri

intraseluler berada di dalam makrofag yang terinfeksi dan tumbuh dengan laju  $\alpha_I$  sedangkan bakteri ekstraseluler berada di luar makrofag dengan laju tumbuh  $\alpha_E$ . Model di sini hanya meliputi sel T  $CD4^+$  dan sel T  $CD8^+$ , tidak termasuk sel-sel yang lain. Makrofag yang teraktivasi dan terinfeksi mensekresi interleukin 12 (IL-12) yang dikombinasikan dengan presentasi antigen melalui MHC dan dapat mengaktifkan sel T  $CD4^+$  dan sel T  $CD8^+$ . IL-12 dapat mengaktifkan sel T  $CD8^+$  dan sel T  $CD4^+$  mensekresi IL-12 yang dapat meningkatkan respon sel T (proliferasi).

Adapun variabel-variabel yang digunakan adalah:

1. *Populasi bakteri intraseluler* ( $B_I$ )
2. *Populasi bakteri teraktivasi* ( $B_A$ )
3. *Populasi bakteri ekstraseluler* ( $B_E$ )
4. *Populasi makrofag terinfeksi* ( $M_I$ )
5. *Populasi makrofag teraktivasi* ( $M_A$ )
6. *Populasi sel T  $CD4^+$*  ( $T_4$ )
7. *Populasi sel T  $CD8^+$*  ( $T_8$ )
8. *Konsentrasi IL-10* ( $I_{10}$ )
9. *Konsentrasi IL-12* ( $I_{12}$ )
10. *Konsentrasi IL-2* ( $I_2$ )
11. *Konsentrasi IFN -  $\gamma$*  ( $I_\gamma$ )

Setelah mengetahui variabel-variabel yang digunakan dalam model matematika, maka selanjutnya mengestimasi parameter-parameter untuk memenuhi

variabel-variabel tersebut. Parameter-parameter yang digunakan pada model matematika ini adalah sebagai berikut:

$\alpha_I$  = laju pertumbuhan  $B_I$

$\alpha_E$  = laju pertumbuhan  $B_E$

$\alpha_A$  = laju pertumbuhan  $B_A$

$k_1$  = laju terinfeksi pada makrofag *resting*

$k_2$  = laju ledakan pada makrofag terinfeksi

$k_3$  = laju aktivasi pada makrofag terinfeksi

$k_4$  = laju deaktivasi pada makrofag teraktivasi

$k_5$  = laju pengambilan  $B_E$  oleh makrofag teraktivasi

$k_6$  = laju aktivasi pada makrofag *resting*

$k_7$  = laju produksi IL-10 oleh makrofag terinfeksi

$k_8$  = laju produksi IL-12 oleh makrofag teraktivasi

$k_9$  = laju produksi IL-12 oleh makrofag *resting*

$k_{10}$  = laju produksi IL-2 oleh sel  $T CD4^+$

$k_{11}$  = hilangnya IL-2 untuk proliferasi sel  $T CD4^+$

$k_{12}$  = hilangnya IL-2 untuk proliferasi sel  $T CD8^+$

$k_{13}$  = laju proliferasi sel  $T CD4^+$  oleh IL-2

$k_{14}$  = laju proliferasi sel  $T CD8^+$  oleh IL-2

$c_1$  = konstanta saturasi untuk infeksi pada makrofag *resting*

$c_2$  = konstanta saturasi untuk aktivasi pada makrofag terinfeksi

$c_3$  = hambatan  $IFN - \gamma$  untuk deaktivasi pada makrofag teraktivasi

$c_4$  = konstanta saturasi untuk deaktivasi pada makrofag teraktivasi

- $c_5$  = konsatanta saturasi Mtb untuk aktivasi pada makrofag *resting*  
 $c_6$  = konsatanta saturasi  $IFN - \gamma$  untuk aktivasi pada makrofag *resting*  
 $c_7$  = konsatanta saturasi untuk terhambatnya IL-10 oleh IL-10  
 $c_8$  = konsatanta saturasi untuk terhambatnya IL-12 oleh IL-10  
 $c_9$  = konsatanta saturasi untuk produksi IL-12 oleh makrofag *resting*  
 $c_{10}$  = konsatanta saturasi untuk proliferasi sel T oleh IL-2  
 $c_{11}$  = konsatanta saturasi untuk produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel T dan IL-12  
 $N$  = kapasitas maksimum bakteri pada makrofag terinfeksi  
 $n_1$  = rata-rata jumlah  $B_I$  dalam makrofag terinfeksi  
 $n_2$  = rata-rata jumlah  $B_A$  dalam makrofag teraktivasi  
 $n_3$  = batas ambang makrofag *resting* menjadi terinfeksi  
 $\mu_{MA}$  = laju kematian pada makrofag teraktivasi  
 $\mu_{MI}$  = laju kematian pada makrofag terinfeksi  
 $\mu_{10}$  = laju decay IL-10  
 $\mu_{12}$  = laju decay IL-12  
 $\mu_2$  = laju decay IL-2  
 $\mu_\gamma$  = laju decay  $IFN - \gamma$   
 $\mu_{T_4}$  = laju kematian sel T  $CD4^+$   
 $\mu_{T_8}$  = laju kematian sel T  $CD8^+$   
\*  $\lambda_u$  = laju produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel T  $CD4^+$   
\*  $\lambda_y$  = laju produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel T  $CD8^+$   
\*  $\lambda_z$  = laju aktivasi MHCII  
\*  $\lambda_x$  = laju aktivasi MHCI



Dimulai dari identifikasi model pada populasi bakteri intraseluler. Diasumsikan bahwa bakteri intraseluler tumbuh pada laju maksimal  $\alpha_I$ . Bakteri ini tumbuh dengan berkurangnya persamaan Hill, dengan 2 adalah koefisien Hill dan  $NM_I$  merupakan jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri. Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\alpha_I B_I \left( 1 - \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \right) \quad (3.1)$$

Ketika bakteri ekstraseluler masuk dan makrofag gagal untuk membunuh bakteri, maka sebuah makrofag resting menjadi terinfeksi oleh bakteri ekstraseluler. Jumlah bakteri intraseluler tergantung pada populasi atau jumlah bakteri ekstraseluler yang menginfeksi makrofag resting. Sehingga perkembangannya adalah

$$k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} \quad (3.2)$$

Dinamika bakteri intraseluler dipengaruhi oleh pembebasan bakteri akibat lisis (pecah) dari makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang meledak dan mengakibatkan kerugian pada bakteri intraseluler di mana bakteri ini akan dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler. Perkembangan meledaknya makrofag terinfeksi adalah

$$k_2 NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \quad (3.3)$$

Selain itu pembebasan bakteri intraseluler terjadi akibat aktivasi dari makrofag yang terinfeksi oleh  $IFN - \gamma$

$$n_1 k_3 B_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} \quad (3.4)$$



Sedangkan gambaran dari deaktivasi (penurunan kemampuan untuk aktif kembali) bakteri dalam makrofag aktif oleh IL-10 adalah

$$n_2 k_4 B_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} \quad (3.5)$$

Dari persamaan (3.1)-(3.5) maka persamaan model dinamika populasi bakteri intraseluler adalah

$$\begin{aligned} \frac{dB_I}{dt} = & \underbrace{\alpha_1 B_I \left( 1 - \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \right)}_{\text{pertumbuhan}} + \underbrace{k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1}}_{\text{makrofag resting yang terinfeksi bakteri}} \\ & - \underbrace{k_2 NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2}}_{\text{peledakan makrofag terinfeksi}} - \underbrace{n_1 k_3 B_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2}}_{\text{aktivasi } M_1 \text{ oleh IFN-}\gamma} \\ & + \underbrace{n_2 k_4 B_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4}}_{\text{deaktivasi } B_A \text{ oleh IL-10}} \end{aligned} \quad (3.6)$$

Bakteri di dalam makrofag aktif tumbuh pada laju maksimal  $\alpha_A$ . Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\alpha_A B_A \quad (3.7)$$

Bakteri ini akan berkurang karena mengalami deaktivasi (penurunan kemampuan untuk aktif kembali) dalam makrofag aktif oleh IL-10

$$n_2 k_4 B_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} \quad (3.8)$$

Pertumbuhan bakteri di dalam makrofag aktif juga dipengaruhi oleh terjadinya aktivasi dari makrofag yang terinfeksi oleh  $IFN - \gamma$ . Sehingga pertumbuhannya adalah

$$n_1 k_3 B_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} \quad (3.9)$$

Akan tetapi, bakteri ini akan hilang karena kematian makrofag aktif secara alami

$$n_2 \mu_{MA} B_A \quad (3.10)$$

Dari persamaan (3.7)-(3.10) maka persamaan model untuk dinamika populasi bakteri di dalam makrofag teraktivasi adalah

$$\frac{dB_A}{dt} = \underbrace{\alpha_A B_A}_{\text{pertumbuhan}} - \underbrace{n_2 k_4 B_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4}}_{\text{deaktivasi } B_A \text{ oleh } IL-10} + \underbrace{n_1 k_3 B_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2}}_{\text{aktivasi } M_I \text{ oleh } IFN-\gamma} - \underbrace{n_2 \mu_{MA} B_A}_{\text{hilangnya } B_A \text{ karena kematian } M_A} \quad (3.11)$$

Bakteri ekstraseluler tumbuh pada laju maksima  $\alpha_E$ . Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\alpha_E B_E \quad (3.12)$$

Berkurangnya makrofag *resting* juga mempengaruhi pertumbuhan dari bakteri ekstraseluler. Makrofag ini akan menjadi terinfeksi oleh bakteri ketika bakteri ekstraseluler masuk dan makrofag gagal untuk membunuhnya. Sehingga perkembangannya adalah

$$k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} \quad (3.13)$$

Kebalikan dari bakteri intraseluler, dinamika bakteri ekstraseluler dipengaruhi oleh bakteri yang pecah dari makrofag terinfeksi. Di mana makrofag akan meledak yang mengakibatkan bertambahnya bakteri ekstraseluler. Perkembangan meledaknya makrofag yang terinfeksi adalah

$$k_2 N M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (N M_I)^2} \quad (3.14)$$

Pengambilan bakteri ekstraseluler oleh makrofag aktif menyebabkan berkurangnya bakteri

$$k_5 M_A B_E \quad (3.15)$$

Selain itu, bakteri ekstraseluler juga tumbuh disebabkan oleh kematian dari bakteri aktif dengan pertumbuhannya adalah

$$n_2 \mu_{MA} B_A \quad (3.16)$$

Dari persamaan (3.12)-(3.16) maka persamaan model dinamika populasi bakteri ekstraseluler adalah

$$\begin{aligned} \frac{dB_E}{dt} = & \underbrace{\alpha_E B_E}_{\text{pertumbuhan}} - \underbrace{k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1}}_{\text{makrofag resting yang terinfeksi bakteri}} + \underbrace{k_2 N M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (N M_I)^2}}_{\text{peledakan makrofag terinfeksi}} \\ & - \underbrace{k_5 M_A B_E}_{\text{pengambilan } B_E \text{ oleh } M_A} + \underbrace{n_2 \mu_{MA} B_A}_{\text{hilangnya } B_A \text{ karena kematian } M_A} \end{aligned} \quad (3.17)$$

Populasi makrofag terinfeksi berasal dari makrofag *resting* yang terinfeksi oleh bakteri ekstraseluler, bakteri ini akan masuk ke dalam tubuh dan berkembangbiak. Sehingga perkembangannya adalah

$$k_1 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} \quad (3.18)$$

Bakteri yang masuk akan terus menerus berkembangbiak di dalam makrofag, ketika jumlah bakteri mencapai kapasitas maksimum  $N$ , makrofag yang terinfeksi ini akan meledak karena adanya peningkatan jumlah bakteri dengan perkembangannya adalah

$$k_2 M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (N M_I)^2} \quad (3.19)$$

Makrofag yang terinfeksi akan berubah menjadi makrofag aktif oleh  $IFN - \gamma$

$$k_3 M_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} \quad (3.20)$$

Makrofag ini juga akan mengalami deaktivasi (penurunan kemampuan untuk aktif kembali) oleh IL-10

$$k_4 M_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} \quad (3.21)$$

Dan akan mengalami kematian secara alami pada laju  $\mu_{M_I}$

$$\mu_{M_I} M_I \quad (3.22)$$

Dari persamaan (3.18)-(3.22) maka persamaan model dinamika populasi makrofag terinfeksi adalah

$$\begin{aligned} \frac{dM_I}{dt} = & \underbrace{k_1 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1}}_{\text{makrofag resting yang terinfeksi bakteri}} - \underbrace{k_2 M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (N M_I)^2}}_{\text{peledakan makrofag terinfeksi}} - \underbrace{k_3 M_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2}}_{\text{aktivasi } M_I \text{ oleh } IFN-\gamma} \\ & + \underbrace{k_4 M_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4}}_{\text{deaktivasi } M_A \text{ oleh IL-10}} - \underbrace{\mu_{M_I} M_I}_{\text{kematian makrofag terinfeksi}} \end{aligned} \quad (3.23)$$

Untuk populasi makrofag teraktivasi, sumber dari makrofag teraktivasi adalah berkurangnya deaktivasi makrofag oleh IL-10

$$k_4 M_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} \quad (3.24)$$

Makrofag teraktivasi juga berasal dari aktivasi makrofag oleh  $IFN - \gamma$

$$k_3 M_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} \quad (3.25)$$

Dan makrofag akan mengalami kematian secara alami pada laju  $\mu_{M_A}$

$$\mu_{M_A} M_A \quad (3.26)$$

Selain itu, populasi makrofag teraktivasi dapat diperoleh dari makrofag *resting* yang terinfeksi oleh bakteri ekstraseluler yang masuk ke dalam tubuh dan berkembangbiak. Perkembangannya juga dibantu oleh  $IFN - \gamma$

$$k_6 M_R \frac{B_E}{B_E + c_5 I_\gamma + c_6} \quad (3.27)$$

Dari persamaan (3.24)-(3.27) maka persamaan dinamika populasi makrofag teraktivasi adalah

$$\begin{aligned} \frac{dM_A}{dt} = & - \underbrace{k_4 M_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4}}_{\text{deaktivasi } M_A \text{ oleh IL-10}} + \underbrace{k_3 M_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2}}_{\text{aktivasi } M_I \text{ oleh IFN-}\gamma} - \underbrace{\frac{\mu_{M_A} M_A}{\text{kematian makrofag teraktivasi}}}_{\text{kematian makrofag teraktivasi}} \\ & + \underbrace{k_6 M_R \frac{B_E}{B_E + c_5 I_\gamma + c_6}}_{\text{aktivasi makrofag resting}} \end{aligned} \quad (3.28)$$

Dinamika populasi sitokin IL-10 tergantung pada banyaknya IL-10 yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi yang dihambat oleh IL-10 dan rusaknya IL-10 sendiri. Sehingga diperoleh persamaan dinamika populasi sitokin IL-10

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \underbrace{k_7 M_I \frac{c_7}{I_{10} + c_7}}_{\text{produksi IL-10 oleh makrofag terinfeksi}} - \underbrace{\frac{\mu_{10} I_{10}}{\text{kerusakan IL-10}}}_{\text{kerusakan IL-10}} \quad (3.29)$$

Dinamika populasi sitokin IL-12 tergantung pada banyaknya IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag teraktivasi yang dihambat oleh IL-10 dan dihasilkan oleh makrofag *resting* dalam bakteri ekstraseluler dan rusaknya IL-12 sendiri. Sehingga diperoleh persamaan dinamika populasi sitokin IL-12

$$\frac{dI_{12}}{dt} = \underbrace{k_8 M_A \frac{c_8}{I_{10} + c_8}}_{\text{produksi IL-12 oleh makrofag teraktivasi}} + \underbrace{k_9 M_R \frac{B_E}{B_E + c_9}}_{\text{produksi IL-12 oleh makrofag resting}} - \underbrace{\frac{\mu_{12} I_{12}}{\text{kerusakan IL-12}}}_{\text{kerusakan IL-12}} \quad (3.30)$$



Dinamika populasi sitokin IL-2 tergantung pada banyaknya IL-2 yang dihasilkan sel  $T CD4^+$  dan proliferasi pada sel  $T$ , baik itu sel  $T CD4^+$  maupun sel  $T CD8^+$  serta rusaknya IL-2 sendiri.

$$\frac{dI_2}{dt} = \underbrace{\frac{k_{10}T_4}{\text{produksi IL-2 oleh sel T CD4}^+}}_{\text{produksi IL-2 oleh sel T CD4}^+} - \underbrace{\frac{(k_{11}T_4 + k_{12}T_8)I_2}{I_2 + c_{10}}}_{\text{proliferasi pada sel T}} - \underbrace{\mu_2 I_2}_{\text{kerusakan IL-2}} \quad (3.31)$$

Dinamika populasi sitokin  $IFN-\gamma$  tergantung pada banyaknya  $IFN-\gamma$  yang dihasilkan oleh sel  $T CD4^+$  dan sel  $T CD8^+$  serta rusaknya  $IFN-\gamma$  sendiri.

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = \underbrace{\frac{(\lambda_u(t)T_4 + \lambda_y(t)T_8)I_{12}}{I_{12} + c_{11}}}_{\text{produksi IFN-}\gamma \text{ oleh sel T CD4}^+ \text{ dan CD8}^+} - \underbrace{\mu_\gamma I_\gamma}_{\text{kerusakan IFN-}\gamma} \quad (3.32)$$

Dinamika populasi sel  $T CD4^+$  tergantung pada aktivasi makrofag pada MHCII yang berinteraksi dengan IL-12 dengan fungsi  $\lambda_z$  yang bergantung pada waktu

$$\lambda_z(t)M_A I_{12} \quad (3.33)$$

Selain itu, dinamika populasi sel  $T CD4^+$  juga tergantung pada proliferasi oleh IL-2

$$k_{13}T_4 \frac{I_2}{I_2 + c_{10}} \quad (3.34)$$

Dan dihambat oleh kematian sel  $T CD4^+$  sendiri secara alami pada laju  $\mu_{T_4}$

$$\mu_{T_4}T_4 \quad (3.35)$$

Dari persamaan (3.33)-(3.35) maka persamaan model dinamika populasi sel

$T CD4^+$  adalah

$$\frac{dT_4}{dt} = \underbrace{\frac{\lambda_z(t)M_A I_{12}}{\text{aktivasi MHCII}}}_{\text{aktivasi MHCII}} + \underbrace{\frac{k_{13}T_4 I_2}{I_2 + c_{10}}}_{\text{proliferasi oleh IL-2}} - \underbrace{\mu_{T_4}T_4}_{\text{kerusakan sel T}} \quad (3.36)$$



Dinamika populasi sel  $T CD8^+$  tergantung pada aktivasi dari makrofag aktif dan makrofag yang terinfeksi pada MHCI yang berinteraksi dengan IL-12

$$\lambda_x(t)(M_A + M_I)I_{12} \quad (3.37)$$

Selain itu, populasi sel  $T CD8^+$  juga tergantung pada proliferasi oleh IL-12

$$k_{14}T_8 \frac{I_2}{I_2 + c_{10}} \quad (3.38)$$

Dan dihambat oleh kematian sel  $T CD4^+$  sendiri alami

$$\mu_{T8}T_8 \quad (3.39)$$

Dari persamaan (3.37)-(3.39) maka persamaan dinamika populasi sel  $T CD8^+$  adalah

$$\frac{dT_8}{dt} = \underbrace{\lambda_x(t)(M_A + M_I)I_{12}}_{\text{aktivasi MHCI}} + \underbrace{k_{14}T_8 \frac{I_2}{I_2 + c_{10}}}_{\text{proliferasi oleh IL-2}} - \underbrace{\mu_{T8}T_8}_{\text{kerusakan sel T}} \quad (3.40)$$

### 3.2 Interpretasi Model Matematika

Interaksi yang terjadi antara tiga populasi bakteri, dua populasi makrofag, empat populasi sitokin, sel  $T CD4^+$  dan sel  $T CD8^+$  membentuk model matematika sebagai berikut:

$$(1). \frac{dB_I}{dt} = \alpha_I B_I \left( 1 - \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \right) + k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} - k_2 NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} - n_1 k_3 B_I \frac{I_Y}{I_Y + c_2} + n_2 k_4 B_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_Y + c_4}$$

Perubahan populasi bakteri intraseluler yang bergantung waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: pertumbuhan bakteri pada laju maksimal  $\alpha_I$  dikurangi dengan persamaan Hill yang bergantung pada daya ledak bakteri  $N$  dalam makrofag

terinfeksi, bertambahnya makrofag *resting* yang berubah menjadi terinfeksi dengan laju  $k_1$ , pembebasan bakteri intraseluler akibat lisis (pecah) dari makrofag terinfeksi dengan laju  $k_2$  yang bergantung pada daya ledak bakteri  $N$  dan pembebasan bakteri intraseluler karena aktivasi makrofag terinfeksi oleh  $IFN-\gamma$  dengan laju  $k_3$  serta deaktivasi makrofag aktif oleh  $IL-10$  dan  $IFN-\gamma$  dengan laju  $k_4$ .

$$(2). \frac{dB_A}{dt} = \alpha_A B_A - n_2 k_4 B_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} + n_1 k_3 B_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} - n_2 \mu_{MA} B_A$$

Perubahan populasi bakteri teraktivasi yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: pertumbuhan bakteri pada laju maksimal  $\alpha_A$  dikurangi dengan deaktivasi makrofag teraktivasi oleh  $IL-10$  dengan laju  $k_4$ , bertambahnya bakteri intraseluler karena aktivasi makrofag yang terinfeksi oleh  $IFN-\gamma$  dengan laju  $k_3$ . Dan hilangnya bakteri teraktivasi karena kematian makrofag aktif dengan laju  $\mu_{MA}$ .

$$(3). \frac{dB_E}{dt} = \alpha_E B_E - k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} + k_2 N M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (N M_I)^2} - k_5 M_A B_E + n_2 \mu_{MA} B_A$$

Perubahan populasi bakteri ekstraseluler yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: pertumbuhan bakteri pada laju maksimal  $\alpha_E$  yang diambil oleh makrofag *resting* yang berubah menjadi terinfeksi dengan laju  $k_1$ , bertambahnya bakteri intraseluler yang pecah dari makrofag terinfeksi dengan laju  $k_2$  yang bergantung pada daya ledak bakteri  $N$ , pengambilan bakteri oleh makrofag teraktivasi pada laju  $k_5$  serta penambahan bakteri akibat kematian makrofag teraktivasi dengan laju  $\mu_{MA}$ .

$$(4). \frac{dM_I}{dt} = k_1 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} - k_2 M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} - k_3 M_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} \\ + k_4 M_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} - \mu_{MI} M_I$$

Perubahan populasi makrofag terinfeksi yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: makrofag *resting* yang terinfeksi dengan laju  $k_1$  dikurangi dengan ledakan makrofag yang terinfeksi dengan laju  $k_2$  dan aktivasi makrofag yang terinfeksi oleh IFN- $\gamma$  dengan laju  $k_3$ . Deaktivasi makrofag aktif oleh IL-10 dengan laju  $k_4$  dan kematian makrofag yang terinfeksi dengan laju  $\mu_{MI}$

$$(5). \frac{dM_A}{dt} = -k_4 M_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} + k_3 M_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} - \mu_{MA} M_A \\ + k_6 M_R \frac{B_E}{B_E + c_5 I_\gamma + c_6} \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2}$$

Perubahan populasi makrofag teraktivasi yang bergantung waktu itu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: kegagalan deaktivasi makrofag aktif oleh IL-10 dengan laju  $k_4$ , bertambahnya aktivasi makrofag yang terinfeksi oleh IFN- $\gamma$  dengan laju  $k_3$ , kematian makrofag teraktivasi pada laju  $\mu_{MA}$  dan penambahan aktivasi makrofag *resting* oleh bakteri ekstraseluler yang datang pada IFN- $\gamma$  dengan laju  $k_6$ .

$$(6). \frac{dI_{10}}{dt} = k_7 M_I \frac{c_7}{I_{10} + c_7} - \mu_{10} I_{10}$$

Perubahan konsentrasi IL-10 yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh produksi IL-10 oleh makrofag yang terinfeksi dengan konstanta saturasi  $c_7$  dengan laju  $k_7$  dan rusak pada rata-rata  $\mu_{10}$

$$(7). \frac{dI_{12}}{dt} = k_8 M_A \frac{c_8}{I_{10} + c_8} + k_9 M_R \frac{B_E}{B_E + c_9} - \mu_{12} I_{12}$$

Perubahan konsentrasi IL-12 yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh produksi IL-12 oleh makrofag teraktivasi dengan konstanta saturasi  $c_8$  dengan laju  $k_8$ . Dan diproduksi juga oleh makrofag *resting* yang bergantung konstanta saturasi  $c_9$  dengan laju  $k_9$  dan rusak pada rata-rata  $\mu_{12}$

$$(8). \frac{dI_2}{dt} = k_{10}T_4 - (k_{11}T_4 + k_{12}T_8) \frac{I_2}{I_2 + c_{10}} - \mu_2 I_2$$

Perubahan konsentrasi IL-2 yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh produksi IL-2 oleh sel T CD4<sup>+</sup> pada laju  $k_{10}$  dan proliferasi pada sel T CD4<sup>+</sup> dengan laju  $k_{11}$  dan sel T CD8<sup>+</sup> dengan laju  $k_{12}$  dan rusak pada rata-rata  $\mu_2$

$$(9). \frac{dI_\gamma}{dt} = (\lambda_u(t)T_4 + \lambda_y(t)T_8) \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{11}} - \mu_\gamma I_\gamma$$

Perubahan konsentrasi IFN- $\gamma$  yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh produksi IFN- $\gamma$  oleh sel T CD4<sup>+</sup> dengan laju  $\lambda_u$  dan sel T CD8<sup>+</sup> dengan laju  $\lambda_y$  yang bergantung pada konstanta saturasi  $c_{11}$  dan rusak pada rata-rata  $\mu_\gamma$

$$(10). \frac{dT_4}{dt} = \lambda_z(t)M_A I_{12} + k_{13}T_4 \frac{I_2}{I_2 + c_{10}} - \mu_{T4} T_4$$

Perubahan populasi sel T CD4<sup>+</sup> yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh makrofag teraktivasi dan IL-12 yang dikombinasikan dengan antigen yang disajikan dalam konteks pada aktivasi MHCII dengan laju  $\lambda_z$  dan penambahan proliferasi sel T oleh IL-2 yang bergantung pada konstanta saturasi  $c_{10}$  dan dengan laju  $k_{13}$  dan sel T CD4<sup>+</sup> rusak pada rata-rata  $\mu_{T4}$

$$(11). \frac{dT_8}{dt} = \lambda_x(t)(M_A + M_I)I_{12} + k_{14}T_8 \frac{I_2}{I_2 + c_{10}} - \mu_{T8} T_8$$

Perubahan populasi sel T CD8<sup>+</sup> yang bergantung waktu dipengaruhi oleh makrofag teraktivasi dan makrofag terinfeksi dan IL-12 yang dikombinasikan dengan antigen

yang disajikan dalam konteks pada aktivasi MHCI dengan laju  $\lambda_x$  dan penambahan proliferasi sel T oleh IL-2 yang bergantung pada konstanta saturasi  $c_{10}$  dan dengan laju  $k_{14}$  dan sel T CD8<sup>+</sup> yang rusak pada rata-rata  $\mu_{T8}$ .

### 3.3 Nilai Variabel dan Parameter Model

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Avner Friedman, Joanne Turner dan Barbara Szomolay (2008), diperoleh estimasi untuk setiap parameter model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan pengaruh usia.

Tabel 3.1 Nilai Awal Variabel Model untuk Tikus Muda dan Tua

Variabel	Nilai		Satuan
	Muda	Tua	
$B_I$	36000	4000	sel/ml
$B_A$	1000	9000	sel/ml
$B_E$	1000	1000	sel/ml
$M_I$	1800	200	sel/ml
$M_A$	200	1800	sel/ml
$I_{10}$	100	50	pg/ml
$I_{12}$	50	200	pg/ml
$I_2$	10	5	pg/ml
$I_\gamma$	5	5	pg/ml
$T_4$	200000	100000	sel/ml
$T_8$	80000	80000	sel/ml

Tabel 3.2 Nilai Parameter Model untuk Tikus Muda dan Tua

Parameter	Nilai		Satuan
	Muda	Tua	
$\alpha_I$	0,5	0,5	per hari
$\alpha_A$	0,0001	0,0001	per hari
$\alpha_E$	0,0001	0,0001	per hari
$k_1$	0,4	0,4	per hari
$k_2$	0,81139	0,81139	per hari
$k_3$	0,023415	0,025440	per hari
$k_4$	0,28876	0,61707	per hari
$k_5$	0,000081301	0,000081301	ml/sel hari



$k_6$	0,077068	0,13539	per hari
$k_7$	0,50610	0,55044	pg/ml sel
$k_8$	0,28503	0,53162	pg/sel hari
$k_9$	0,0005	0,001	pg/sel hari
$k_{10}$	0,00021873	0,00017301	pg/sel hari
$k_{11}$	0,00016383	0,00014788	pg/sel hari
$k_{12}$	0,000016383	0,00001413	pg/sel hari
$k_{13}$	0,1638	0,14789	ml/pg hari
$k_{14}$	0,01638	0,01413	ml/pg hari
$c_1$	1000000	1000000	sel/ml
$c_2$	50	50	pg/ml
$c_3$	3	3	pg/ml
$c_4$	1	1	pg/ml
$c_5$	100000	100000	sel/ml
$c_6$	20	20	pg/ml
$c_7$	5000	5000	pg/ml
$c_8$	200	200	pg/ml
$c_9$	5000	5000	sel/ml
$c_{10}$	50	50	pg/ml
$c_{11}$	50	50	sel/ml
$M_R$	500000	500000	sel/ml
$N$	25	25	sel/ml
$n_1$	20	20	sel/ml
$n_2$	5	5	sel/ml
$n_3$	10	10	sel/ml
$\mu_{MA}$	0,015	0,015	per hari
$\mu_{MI}$	0,2	0,2	per hari
$\mu_{10}$	7,23	7,23	per hari
$\mu_{12}$	1,188	1,188	per hari
$\mu_2$	1,188	1,188	per hari
$\mu_\gamma$	3	3	per hari
$\mu_{T4}$	0,33	0,33	per hari
$\mu_{T8}$	0,33	0,33	per hari
* $\lambda_u$	0,000124	0,000124	pg/sel hari
* $\lambda_y$	0,0000124	0,000124	pg/sel hari
* $\lambda_z$	0,010532	0,010532	pg/sel hari
* $\lambda_x$	0,005266	0,0022854	pg/sel hari

Beberapa parameter yang tercantum dalam Tabel 3.2 terdapat perbedaan antara tikus muda dan tikus tua. Nilai laju aktivasi pada makrofag terinfeksi ( $k_3$ ), laju deaktivasi pada makrofag teraktivasi ( $k_4$ ) dan laju aktivasi pada makrofag

*resting* ( $k_6$ ), ketiga nilainya untuk tikus tua lebih besar daripada tikus muda yaitu masing-masing sebesar 0,025440/hari, 0,61707/hari, 0,13539/hari. Peningkatan ini didasarkan pada peningkatan awal produksi  $IFN - \gamma$  dan IL-12 yang keduanya meningkat di dalam paru-paru tikus tua sebagai respon terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis*. Begitu juga dengan makrofag yang mensekresikan IL-12 lebih banyak terjadi di paru-paru tikus tua.

Laju produksi IL-10 oleh makrofag terinfeksi ( $k_7$ ) dan laju produksi IL-12 oleh makrofag teraktivasi ( $k_8$ ), nilai keduanya untuk tikus tua lebih besar daripada tikus muda yaitu masing-masing sebesar 0,5504pg/ml sel dan 0,53162 pg /sel hari. Laju produksi IL-12 oleh makrofag *resting* ( $k_9$ ) juga lebih besar untuk tikus tua daripada tikus muda.

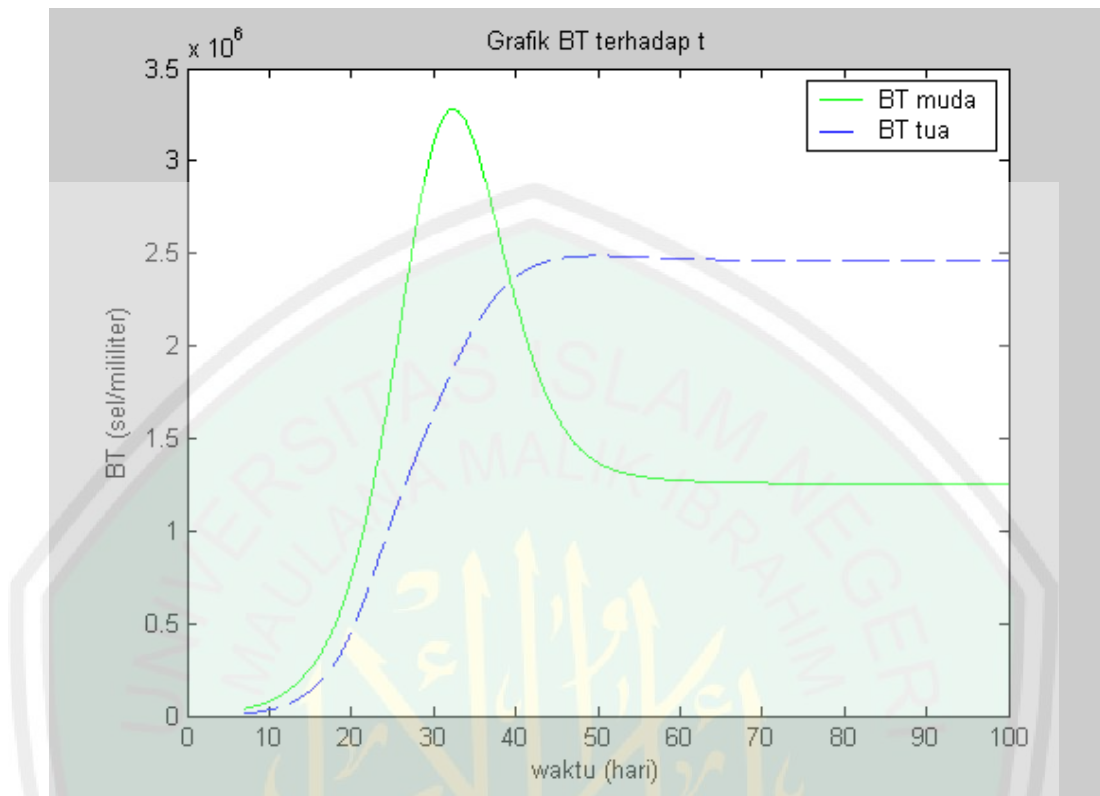
Laju produksi IL-2 oleh sel T  $CD4^+$  ( $k_{10}$ ) lebih besar untuk tikus muda dibanding tikus tua. Kekurangan dalam produksi IL-2 terjadi di usia tua karena di usia ini pertumbuhan sel T terganggu yang menyebabkan orang tua sangat rentan terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Laju hilangnya IL-2 untuk proliferasi sel T  $CD4^+$  ( $k_{11}$ ) dan sel T  $CD8^+$  ( $k_{12}$ ) lebih besar untuk tikus muda dibanding tikus tua yaitu masing-masing sebesar 0,00016383 pg/sel hari dan 0,000016383 pg/sel hari. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan jumlah sel T di paru-paru tikus muda. Selain itu, laju proliferasi sel T  $CD4^+$  oleh IL-2 ( $k_{13}$ ) dan laju proliferasi sel T  $CD8^+$  oleh IL-2 ( $k_{14}$ ) lebih besar untuk tikus muda dibanding tikus tua yaitu masing-masing sebesar 0,1638 ml/pg hari dan 0,01638 ml/pg hari.

Laju produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel T  $CD8^+$  ( $\lambda_y(t)$ ) lebih besar untuk tikus tua dibanding tikus muda yaitu sebesar 0,000124 pg/sel hari. Akan tetapi, untuk laju aktivasi MHCI ( $\lambda_x(t)$ ) lebih besar untuk tikus muda dibanding tikus tua yaitu sebesar 0,005266 ml/pg hari.

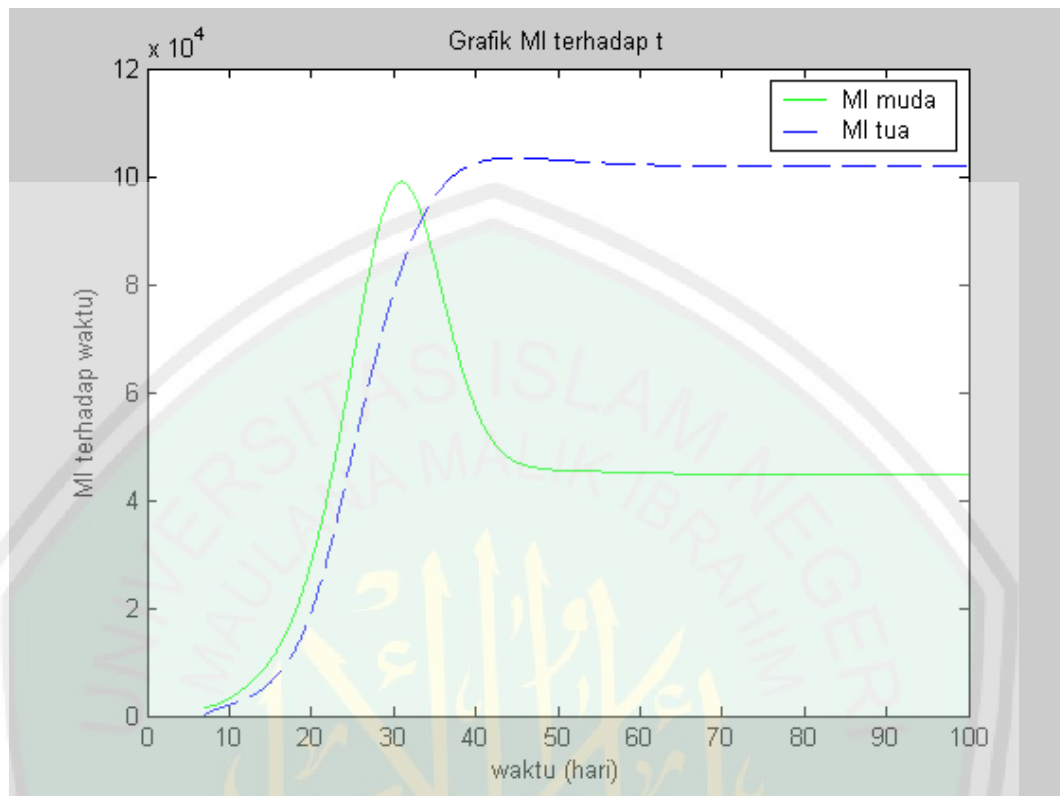
### 3.4 Solusi Numerik dan Interpretasi Grafik

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Avner Friedman, Joanne Turner dan Barbara Szomolay (2008), diperoleh estimasi untuk setiap variabel dengan nilai awal yang tersaji pada Tabel 3.1 dan nilai parameter yang tersaji pada Tabel 3.2 dengan menggunakan bantuan program MATLAB 6.5. Di bawah ini dipaparkan grafik solusi dari sistem persamaan diferensial nonlinier pada sistem persamaan (1)-(11).



**Gambar 3.2 Grafik Bakteri Total terhadap Waktu  $t$**

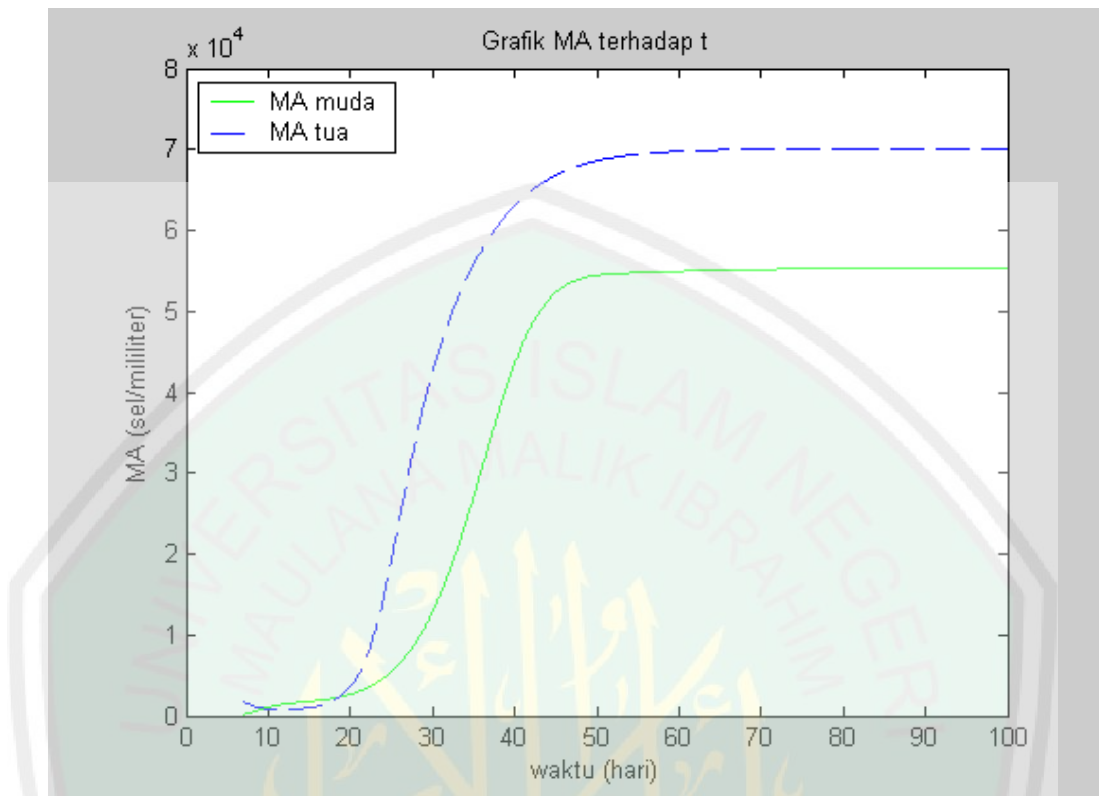
Gambar 3.2 di atas menggambarkan tentang total bakteri dari bakteri intraseluler, bakteri aktif, dan bakteri ekstraseluler pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.2 dan nilai awal pada Tabel 3.1. Tikus tua yang memiliki ledakan awal  $IFN - \gamma/IL-12$  sebagai respon terhadap infeksi yang menyebabkan makrofag teraktivasi, pada awalnya memiliki beban bakteri yang lebih kecil. Akan tetapi, setelah 40 hari beban bakteri pada tikus tua menjadi lebih besar dibanding tikus muda. Kedua beban bakteri stabil setelah 45 hari.



**Gambar 3.3 Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi ( $M_I$ ) terhadap Waktu  $t$**

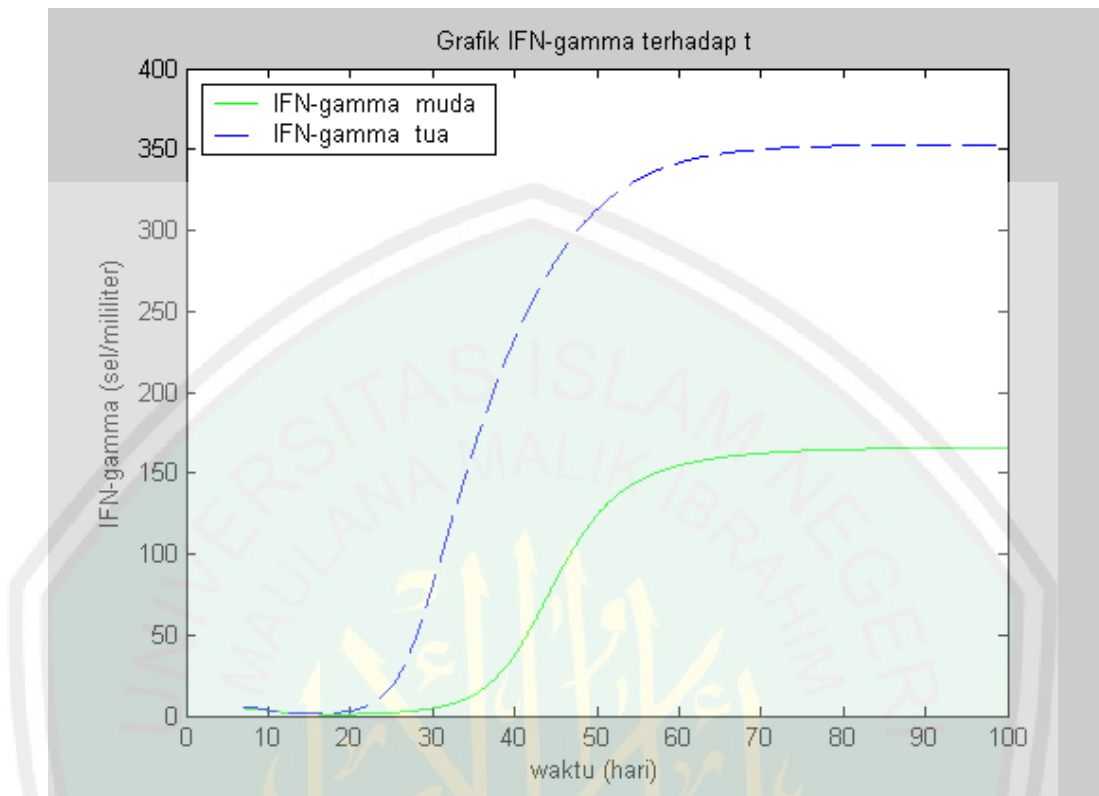
Gambar 3.3 di atas menunjukkan makrofag terinfeksi pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.2 dan nilai awal pada Tabel 3.1. Gambar kepadatan makrofag terinfeksi pada tikus muda dan tua hampir sama dengan gambar dari beban bakteri pada kedua tikus. Pada awalnya tikus muda memiliki makrofag terinfeksi yang lebih banyak dibanding tikus tua. Akan tetapi setelah 30 hari makrofag terinfeksi pada tikus tua lebih tinggi dibanding tikus muda. Kemudian kedua tikus stabil setelah sekitar 40 hari.





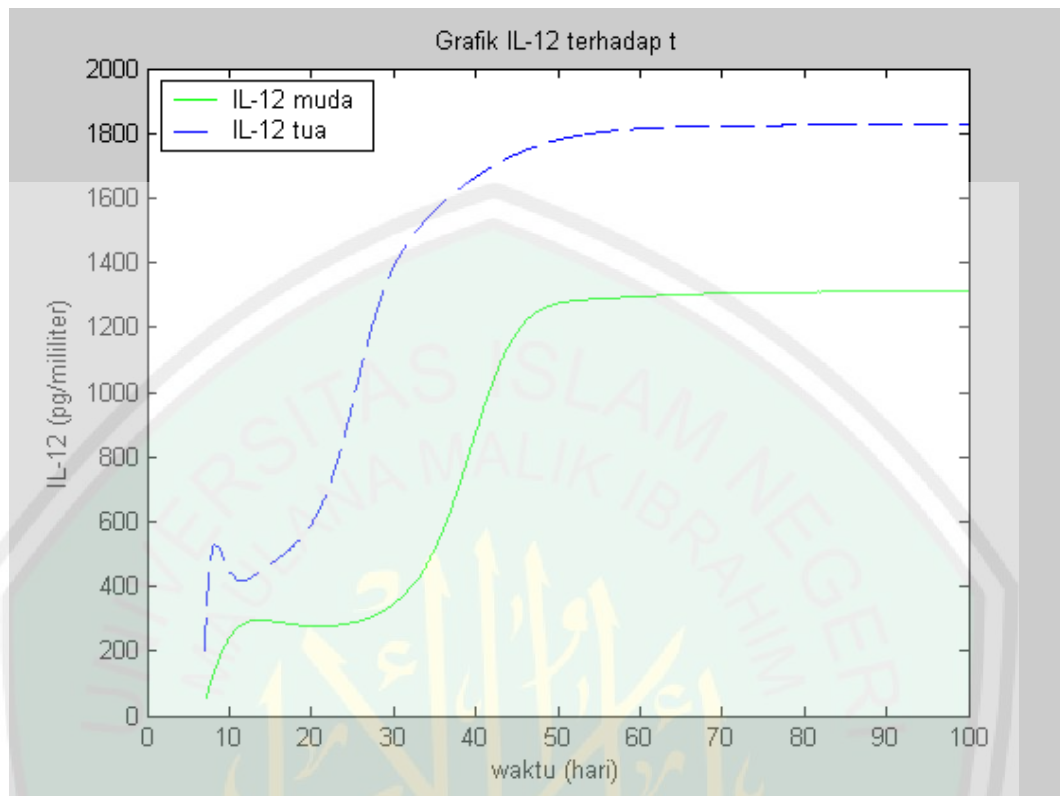
**Gambar 3.4 Grafik Populasi Makrofag Teraktivasi ( $M_A$ ) terhadap Waktu  $t$**

Gambar 3.4 di atas menunjukkan makrofag teraktivasi pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.2 dan nilai awal pada Tabel 3.1. Tikus tua memiliki makrofag teraktivasi yang lebih di paru-paru dibanding tikus muda. Grafik populasi makrofag teraktivasi untuk tikus muda bergerak naik sampai mencapai 55000 sel/mililiter dan 70000 sel/mililiter untuk tikus tua. Dan setelah 40 hari populasi makrofag teraktivasi pada kedua tikus stabil.



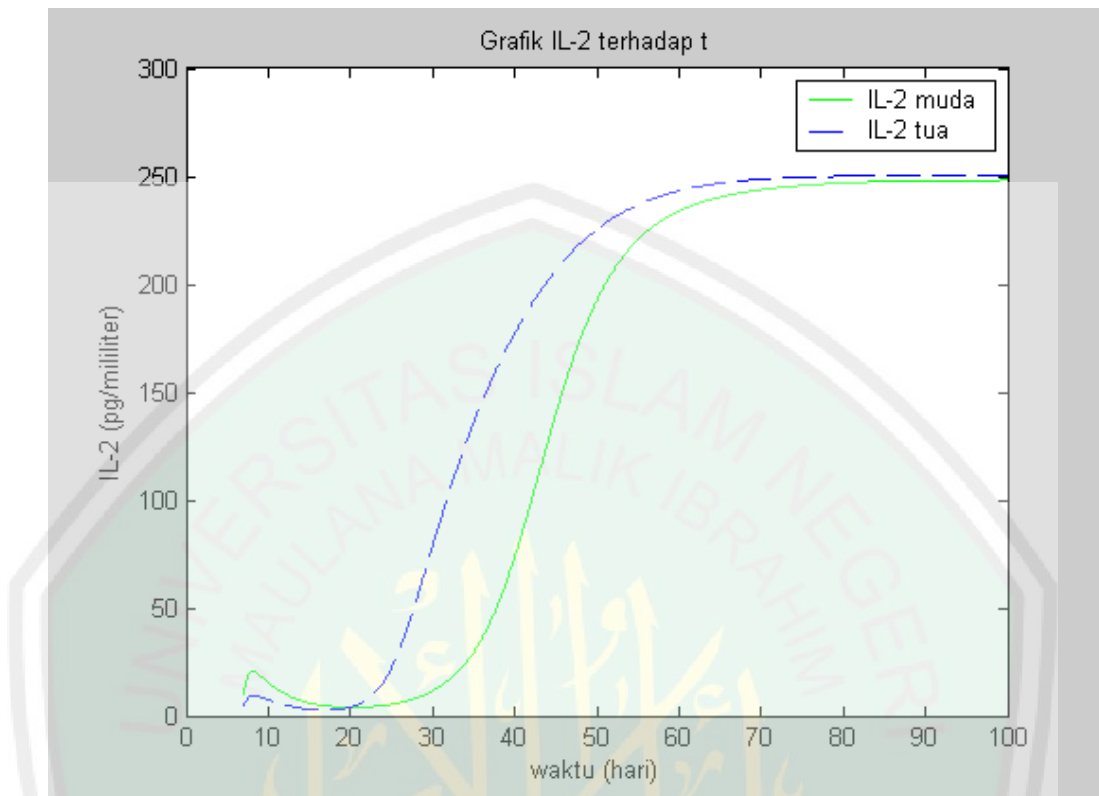
**Gambar 3.5** Konsentrasi  $IFN - \gamma$  terhadap Waktu  $t$

Gambar 3.5 di atas menunjukkan konsentrasi  $IFN - \gamma$  pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.2 dan nilai awal pada Tabel 3.1. Grafik konsentrasi  $IFN - \gamma$  bergerak naik sampai mencapai sekitar 150 pg/mililiter untuk tikus muda dan 350 pg/mililiter untuk tikus tua. Tikus tua memiliki konsentrasi  $IFN - \gamma$  lebih dalam paru-paru dibanding tikus muda. Dan pada tikus tua ini aktivitas sel T  $CD8^+$  ditingkatkan sehingga menyebabkan konsentrasi  $IFN - \gamma$  lebih tinggi daripada tikus muda mulai di sekitar 20 hari kemudian setelah hari 50 kedua tikus stabil.



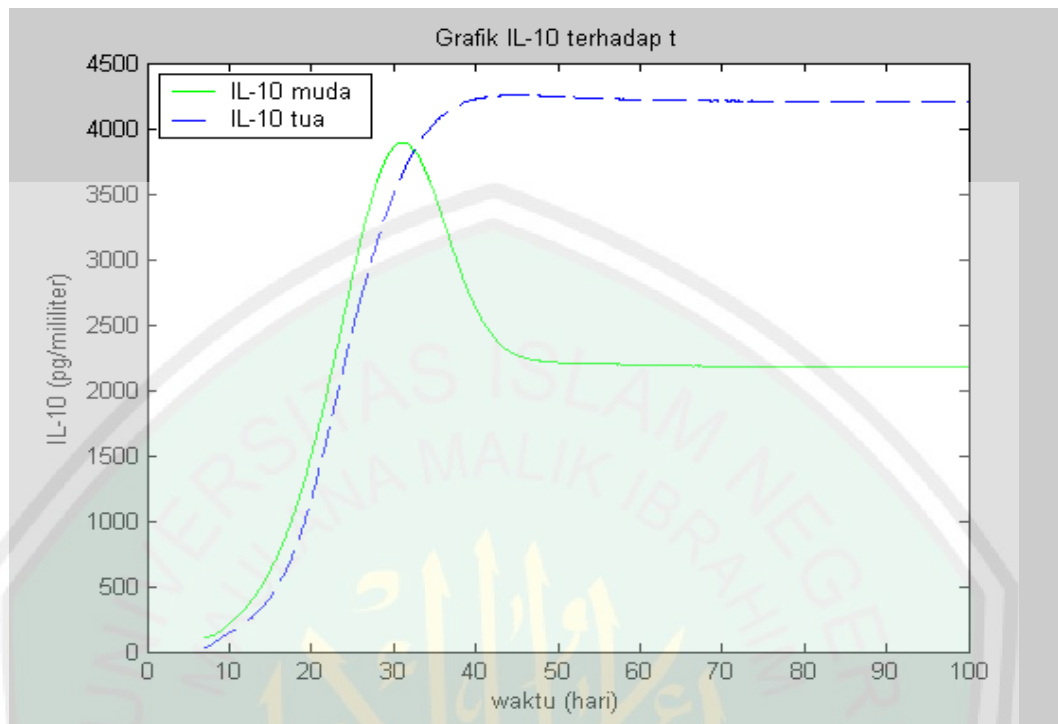
**Gambar 3.6** Konsentrasi IL-12 terhadap Waktu  $t$

Gambar 3.6 di atas menggambarkan tentang konsentrasi IL-12 pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang disajikan pada Tabel 3.2 dan nilai awal pada Tabel 3.1. Grafik konsentrasi IL-12 bergerak naik sampai mencapai sekitar 1200 pg/mililitar untuk tikus muda dan 1800 pg/mililitar untuk tikus tua. Peningkatan awal dalam memproduksi IL-12 secara signifikan terjadi pada tikus tua dibandingkan dengan tikus muda. Kemudian setelah 45 hari konsentrasi IL-12 pada kedua tikus stabil.



**Gambar 3.7** Konsentrasi IL-2 terhadap Waktu  $t$

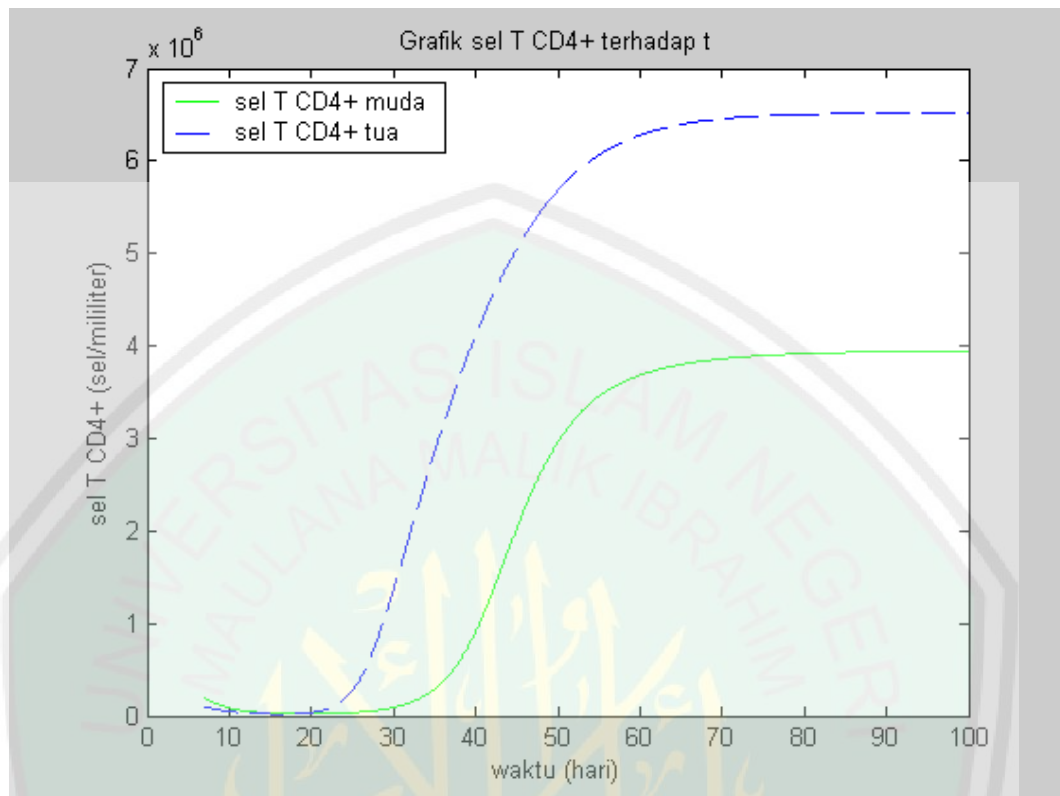
Gambar 3.7 di atas menggambarkan tentang konsentrasi IL-2 pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang disajikan pada Tabel 3.2. Dengan nilai awal  $I_2(0) = 10$  untuk tikus muda dan  $I_2(0) = 5$  untuk tikus tua, grafik konsentrasi IL-2 bergerak naik sampai mencapai sekitar 250 pg/mililitar untuk tikus tua dan 240 pg/mililitar untuk tikus muda. Dalam hal ini, produksi IL-2 lebih banyak terjadi pada tikus tua dibandingkan dengan tikus muda. Kemudian setelah 50 hari konsentrasi IL-2 pada kedua tikus stabil.



**Gambar 3.8** Konsentrasi IL-10 terhadap Waktu  $t$

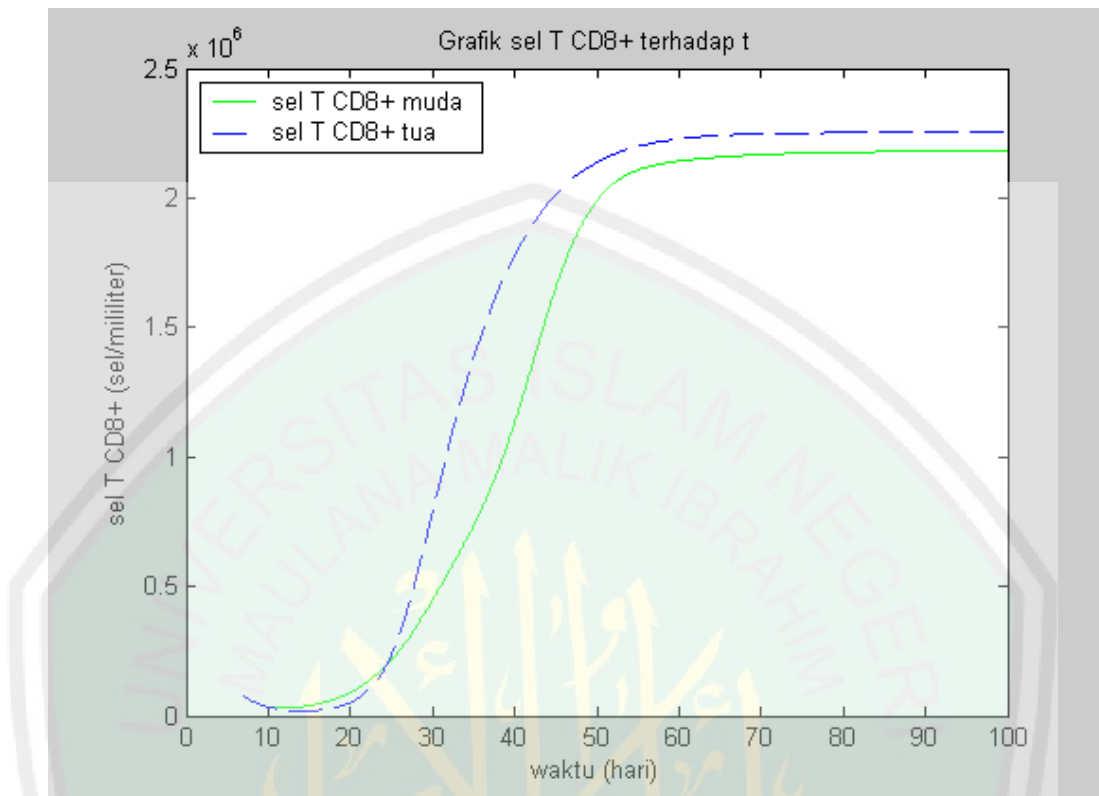
Gambar 3.8 di atas menggambarkan tentang konsentrasi IL-10 pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang disajikan pada Tabel 3.2. Dengan nilai awal  $I_{10}(0) = 100$  untuk tikus muda dan  $I_{10}(0) = 50$  untuk tikus tua, grafik konsentrasi IL-10 bergerak naik sampai mencapai puncak sekitar 3800 pg/mililitar untuk tikus muda kemudian berangsur turun dan stabil setelah 40 hari. Sedangkan pada tikus tua, grafik konsentrasi IL-10 bergerak naik sampai mencapai sekitar 4300 pg/mililitar kemudian stabil setelah 30 hari. Dalam hal ini, produksi IL-10 pada awalnya lebih banyak terjadi pada tikus muda, berbanding sedikit dengan tikus tua. Akan tetapi, setelah 25 hari produksinya menurun dan digantikan oleh tikus tua, produksi IL-10 pada tikus tua jauh lebih tinggi dibanding tikus muda.





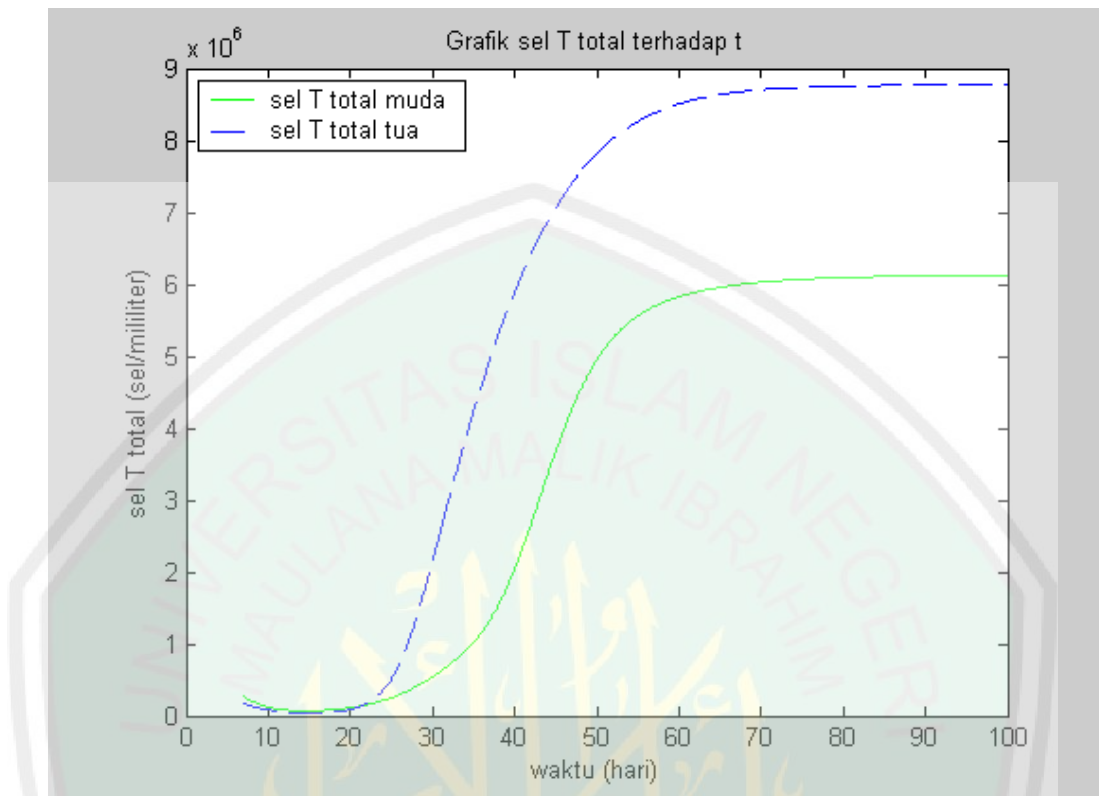
**Gambar 3.9** Grafik Populasi Sel T  $CD4^+$  terhadap Waktu  $t$

Gambar 3.9 di atas menggambarkan tentang populasi sel T  $CD4^+$  pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang disajikan pada Tabel 3.2. Dengan nilai awal  $T_4(0) = 200000$  untuk tikus muda dan  $T_4(0) = 100000$  untuk tikus tua, grafik populasi sel T  $CD4^+$  bergerak naik sampai mencapai sekitar 6000000 sel/mililiter untuk tikus tua kemudian stabil setelah 50 hari. Sedangkan pada tikus muda, grafik populasi sel T  $CD4^+$  bergerak naik sampai mencapai sekitar 3000000 sel/mililiter kemudian stabil setelah 50 hari. Dalam hal ini, populasi sel T  $CD4^+$  lebih banyak terjadi pada tikus tua dibanding tikus muda.



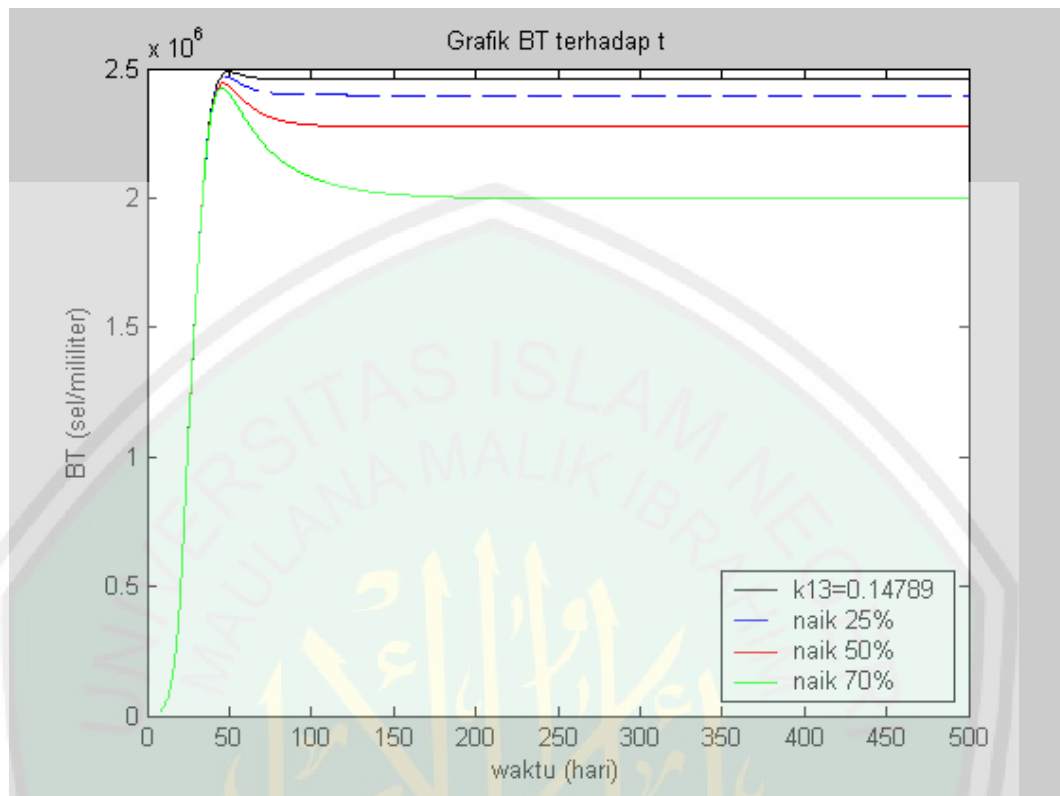
**Gambar 3.10** Grafik Populasi Sel T  $CD8^+$  terhadap Waktu  $t$

Gambar 3.10 di atas menggambarkan tentang populasi sel T  $CD8^+$  pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang disajikan pada Tabel 3.2. Dengan nilai awal  $T_8(0) = 80000$  untuk kedua tikus, pada awalnya tikus muda mempunyai lebih banyak populasi sel T  $CD8^+$  sampai 25 hari kemudian keadaan berbalik, terjadi peningkatan pada tikus tua sampai mencapai sekitar 22000000 sel/mililiter dan kedua tikus stabil setelah 50 hari. Dalam hal ini, populasi sel T  $CD8^+$  lebih banyak terjadi pada tikus tua dibanding tikus muda.



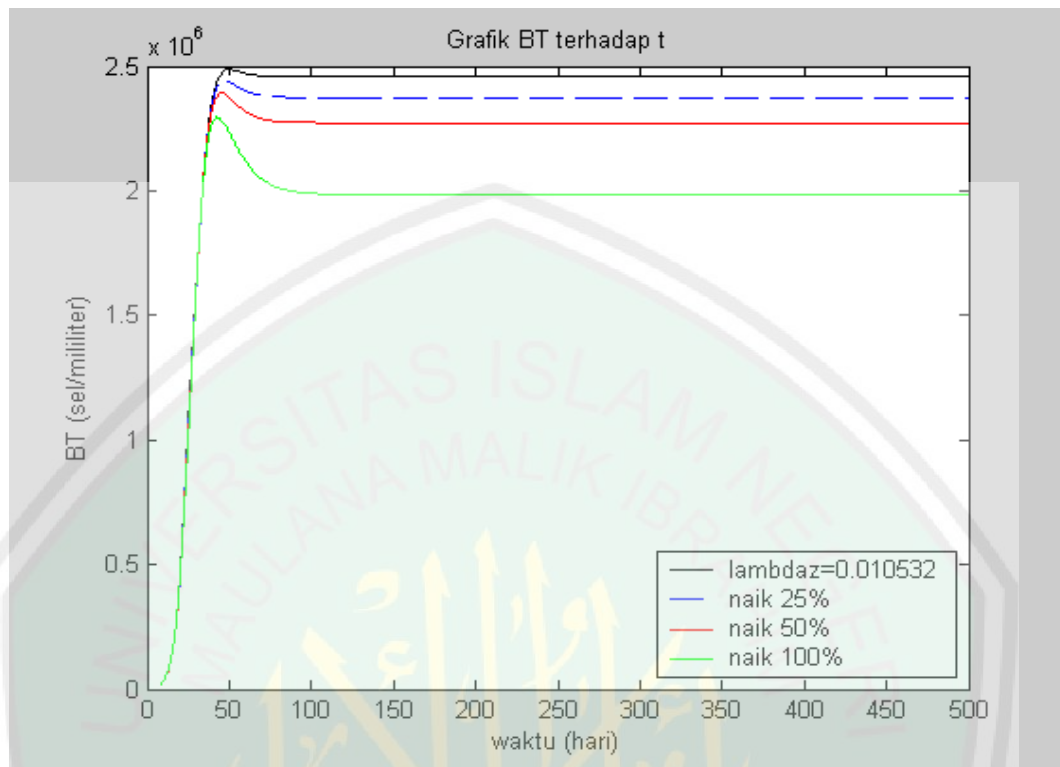
**Gambar 3.11 Grafik Populasi Sel T Total terhadap Waktu  $t$**

Gambar 3.11 di atas menggambarkan tentang total sel T dari sel T  $CD4^+$  dan sel T  $CD8^+$  pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.2 dan nilai awal pada Tabel 3.1. Grafik sel T total bergerak naik sampai mencapai sekitar  $6 \times 10^6$  sel/mililiter untuk tikus muda dan  $8,9 \times 10^6$  sel/mililiter untuk tikus tua. Tikus muda pada awalnya memiliki sel T total lebih besar dibanding tikus tua. Akan tetapi, setelah 20 hari sel T total pada tikus tua menjadi lebih besar dibanding tikus muda. Kedua sel T total stabil setelah 60 hari.



**Gambar 3.12 Simulasi Percobaan pada Tikus Tua dengan Meningkatkan  $k_{13}$**

Gambar 3.12 di atas menggambarkan tentang simulasi percobaan pada tikus tua selama 500 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.2 dan nilai awal pada Tabel 3.1. dan dengan meningkatkan laju proliferasi populasi sel T  $CD4^+$  oleh IL-2. Dengan meningkatkan laju  $k_{13}$  sebesar 25%, 50% dan 70% mengakibatkan pengurangan beban bakteri dalam paru-paru tikus tua (semakin besar nilai  $k_{13}$  maka akan semakin menurun bakteri totalnya). Artinya kekebalan tubuh pada tikus tua terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat ditingkatkan dengan meningkatkan proliferasi sel T  $CD4^+$  di dalam paru-paru yang dapat menyebabkan meningkatnya produksi  $IFN - \gamma$  dan mengaktifasi makrofag.



**Gambar 3.13 Simulasi Percobaan pada Tikus Tua dengan Meningkatkan  $\lambda_z$**

Gambar 3.13 di atas menggambarkan tentang simulasi percobaan pada tikus tua selama 500 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.2 dan nilai awal pada Tabel 3.1. dan dengan meningkatkan laju aktivasi MHCII. Dengan meningkatkan laju  $\lambda_z$  sebesar 25%, 50% dan 100% mengakibatkan pengurangan beban bakteri dalam paru-paru tikus tua (semakin besar nilai  $\lambda_z$  maka akan semakin menurun bakteri totalnya). Artinya kekebalan tubuh pada tikus tua terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat ditingkatkan dengan meningkatkan laju aktivasi MHCII di dalam paru-paru yang dapat mempresentasikan antigen ke sel T  $CD4^+$  dan mengaktivasi sel.



### 3.5 Urgensi Akhlak Terhadap Diri Sendiri

Sebagai seorang mu'min sudah seharusnya dapat mencerminkan akhlaqul karimah terhadap dirinya sendiri, sebelum berakhlak terhadap orang lain. Sebab seorang mu'min adalah pemimpin bagi dirinya sendiri sebelum menjadi pemimpin bagi orang lain. Oleh karena itu, seorang mu'min akan berakhlak dengan baik terhadap dirinya sendiri.

Berakhlak terhadap diri sendiri adalah bagaimana ia memperlakukan dirinya sendiri sesuai dengan tuntutan Al-Qur'an dan Hadits yaitu dengan cara menunaikan hak-hak dirinya, tidak mendzaliminya, dan berbuat adil terhadapnya.

Salah satu bagian dari akhlak terhadap diri sendiri adalah akhlak terhadap fisiknya. Dalam setiap tubuh manusia terdapat hak-hak dan hal-hal yang perlu diperhatikan dan dipenuhi oleh setiap mu'min. Seorang mu'min perlu merawat dan menjaga dirinya agar dapat menjalankan aktivitas sebagaimana yang diharapkan. Tubuh (jasad) merupakan amanah yang Allah titipkan pada dirinya. Oleh karena itulah perlu menjaga titipan Allah tersebut dengan baik.

Allah berfirman dalam surat An-Nisa' ayat 79:

مَا أَصَابَكَ مِنْ حَسَنَةٍ فَمِنَ اللَّهِ وَمَا أَصَابَكَ مِنْ سَيِّئَةٍ فَمِنْ نَفْسِكَ وَأَرْسَلْنَاكَ  
لِلنَّاسِ رَسُولًا وَكَفَى بِاللَّهِ شَهِيدًا ﴿٧٩﴾

*Artinya: "Apa saja nikmat yang kamu peroleh adalah dari Allah, dan apa saja bencana yang menimpamu, Maka dari (kesalahan) dirimu sendiri. Kami mengutusmu menjadi Rasul kepada segenap manusia. dan cukuplah Allah menjadi saksi" (QS. An-Nisa' [4]:79).*

Ayat di atas menjelaskan bahwa sakit bukan karena Allah, melainkan karena ulah manusia sendiri, yang menjadi kekuasaan Allah adalah menyembuhkannya.

Seseorang dapat menjadi sakit karena kelebihan atau kekurangan zat tertentu di dalam tubuhnya, ataupun karena masuknya unsur yang merugikan ke dalam tubuhnya. Kerugian atau kelebihan zat tertentu di dalam tubuh erat hubungannya dengan konsumsi makanan dan masuknya unsur yang merugikan seperti kuman atau bakteri erat hubungannya dengan faktor kebersihan atau perlindungan terhadap tubuh. Cara mengkonsumsi makanan dan melindungi tubuh adalah ulah manusia.

Dalam upaya penyembuhan, Allahlah yang berkuasa menyembuhkan penyakit manusia yang timbul karena kecerobohnya sendiri. Obat yang tepat pasti dapat menyembuhkan penyakit tertentu. Hal ini dapat disimpulkan bahwa penyembuhan yang dijanjikan Allah hanya bisa terwujud bila manusia menemukan obat yang tepat.

Penyakit yang murni bersifat fisik hanya bisa sembuh dengan obat sedangkan penyakit yang bersifat psikologis dapat disembuhkan lewat Al-Qur'an, dan karena penyakit psikologis dapat menimbulkan penyakit fisik, dengan demikian Al-Qur'an tidak menyembuhkan penyakit tersebut secara langsung, tetapi membenahi faktor penyebabnya dari dasar.

Oleh karena itu, penyembuhan ditentukan oleh dua faktor yaitu obat yang tepat dan izin dari Allah. Di samping berobat, manusia juga perlu mendekatkan diri kepada Allah dan berdoa. Bila belum sembuh juga, perlu berusaha lebih keras dan mendekatkan diri serta berdoa kepada Allah dengan tidak boleh berputus asa. Apabila seseorang tidak juga kunjung sembuh dari sakitnya, itu adalah takdir sebab tiada yang abadi di dunia ini.

Cobaan dan penyakit merupakan tanda kecintaan Allah kepada hamba-Nya. Rasulullah SAW bersabda, "*Sesungguhnya Allah SWT jika mencintai suatu kaum, maka Dia akan memberi mereka cobaan.*" (HR. Tirmidzi, shohih). Penyakit yang menimpa tubuh seseorang merupakan ujian teringan yang diberikan oleh Allah. Ujian pada tubuh ini mempunyai tujuan untuk menguji kesabaran, kerelaan dalam menerima qodlo' dan qodar dari Allah SWT. Jika memang sabar, maka Allah akan menetapkan kepadanya pahala dan dihapuskan dari sebagian dosa atau pun diangkat derajatnya, hingga ujian itu menjadi sebuah rasa nikmat baginya. Kesabaran dalam menghadapi ujian dan cobaan merupakan tanda keimanan dan ketakwaan kepada Allah SWT.

Oleh karena itu, dalam keadaan apapun, sebagai hamba yang beriman kepada Allah SWT harus senantiasa baik sangka kepada Allah dan harus yakin bahwa Allah tidak akan menurunkan berbagai musibah melainkan sebagai ujian atas keimanan yang dimiliki. Sebagaimana firman Allah dalam surat Al-Baqarah ayat 214

أَمْ حَسِبْتُمْ أَنْ تَدْخُلُوا الْجَنَّةَ وَلَمَّا يَأْتِكُمْ مَثَلُ الَّذِينَ خَلَوْا مِنْ قَبْلِكُمْ مَسَّتْهُمُ  
الْبَاسَاءُ وَالضَّرَّاءُ وَزُلْزِلُوا حَتَّى يَقُولَ الرَّسُولُ وَالَّذِينَ ءَامَنُوا مَعَهُ مَتَى نَصُرُ اللَّهُ ۗ أَلَا  
إِنَّ نَصْرَ اللَّهِ قَرِيبٌ ﴿٢١٤﴾

Artinya: "Apakah kalian mengira bahwa kalian akan masuk ke dalam surga, padahal belum datang kepada kalian (cobaan) sebagaimana halnya orang-orang terdahulu sebelum kalian? Mereka ditimpa oleh malapetaka dan kesengsaraan, serta digoncangkan (dengan bermacam-macam goncangan) sehingga berkatalah Rasul dan orang-orang yang bersamanya : Bilakah datang pertolongan Allah? Ingatlah sesungguhnya pertolongan Allah amatlah dekat" (QS. Al Baqarah [2]:214).

Ujian dan cobaan di dunia merupakan sebuah keharusan, dalam artian siapa pun tidak bisa terlepas darinya. Sesungguhnya ujian dan cobaan yang datang bertubi-tubi yang diberikan Allah kepada setiap manusia merupakan satu ketentuan yang telah ditetapkan oleh Allah SWT, tidak satu pun manusia yang mampu menghalau ketentuan tersebut, inilah yang dinamakan takdir. Memang benar takdir bisa berubah tetapi perubahan takdir itu sendiri adalah bagian dari takdir Allah. Dia lah yang menentukan bahwa sesuatu itu akan terjadi atau tidak. Dan kita sebagai hamba Allah haruslah yakin dan beriman akan hal itu.

Iman kepada takdir Allah mempunyai tujuh macam buah dan pengaruhnya terhadap jiwa antara lain:

1. Tetap kuat dalam keadaan sulit dan bahaya
2. Tetap tegar dalam menghadapi kekejaman penguasa
3. Sabar ketika ditimpa musibah
4. Ridha dan qana'ah menerima nasib
5. Menjaga kehormatan dalam memenuhi kebutuhannya
6. Berjiwa tenang dan berhati damai
7. Berorientasi ke depan dan melakukan yang terbaik

Dalam hal ini, penulis hanya membahas tentang sabar ketika ditimpa musibah. Orang yang beriman kepada takdir tidak akan mudah dikuasai oleh perasaan sedih atau duka dan tidak juga dikendalikan oleh rasa marah atau kesal. Akan tetapi, akan menyambut setiap musibah yang datang dengan jiwa yang tegar.

Seorang muslim yang beriman kepada takdir Allah akan membuatnya tegar dalam menghadapi musibah, karena ia mengetahui bahwa itu sudah ditakdirkan dan

tertulis sebelum dirinya diciptakan dan sebelum musibah juga tercipta. Artinya tidak diperbolehkan bersedih dan berputus asa dalam menghadapi peristiwa yang terjadi, karena sedih dan bahagia itu tercipta secara seimbang.

Seorang mu'min yang kuat yang ingin melaksanakan perintah Allah, menjauhi larangan-larangan-Nya dan ridha pada apa yang telah ditakdirkan, maka orang mu'min seperti inilah yang disebutkan dalam hadits shahih berikut

الْمُؤْمِنُ الْقَوِيُّ خَيْرٌ وَأَحَبُّ إِلَى اللَّهِ مِنَ الْمُؤْمِنِ الضَّعِيفِ... (رَوَاهُ مُسْلِمٌ)

Artinya: “Seorang mu'min yang kuat lebih baik dan lebih dicintai Allah daripada seorang mu'min yang lemah ...”(HR. Muslim).

Adapun seorang mu'min yang kuat adalah seorang yang apabila ditimpa suatu musibah yang menguji kesabarannya, ia berkata dengan penuh keyakinan bahwa apa yang ditakdirkan Allah dan apa yang dikehendaki-Nya itu pasti terjadi. Hadits tersebut juga menerangkan bahwa Allah memerintahkan orang mu'min agar bersungguh-sungguh dalam melakukan amal perbuatan atau pekerjaan yang bermanfaat bagi dirinya, baik urusan dunia maupun akhiratnya, misalnya dalam hal beribadah, tubuh yang kuat juga mempengaruhi kesempurnaan ibadah seseorang. Begitu juga dengan tubuh yang lemah ibadahnya dikatakan belum sempurna karena ibadahnya tidak dilakukan dengan berdiri yaitu dengan duduk, berbaring ataupun terlentang. Selain itu, orang mu'min juga diperintahkan untuk meminta tolong kepada Allah supaya dimudahkan melakukan hal tersebut, sebab Allah lah yang menyediakan kemudahan itu baginya dan menyingkirkan segala halangan yang menghadangnya.

Nabi Muhammad SAW tidak menyukai orang yang lemah dan menyerah, padahal dia bisa menggunakan akalinya untuk bertahan. Namun, apabila seseorang



menemui sesuatu yang di luar batas kemampuannya, sedangkan dia tidak mempunyai cara lain untuk menghadapinya, maka di sini baru boleh menyerah.

Rasulullah SAW menganggap bahwa orang yang menyerah adalah orang yang lemah jiwanya, dan itu termasuk kelemahan yang dicela Allah SWT. Orang yang lemah seperti ini disuruh oleh Allah agar menggunakan kecerdikannya, yaitu akal dan kecerdasan serta tingkah laku yang baik.

Hadits ini juga berpesan kepada orang mu'min yang kuat, agar apabila dirinya ditimpa suatu musibah yang sangat berat dan ujian yang sulit dihadapi, hendaknya jangan menyerahkan dirinya pada sikap penyesalan dan kesedihan. Contohnya apabila ditimpa suatu penyakit yang sudah tidak bisa disembuhkan lagi dengan berabagai macam cara ataupun obat-obatan maka kembalikanlah seluruh perkara tersebut kepada takdir Allah dengan menerima apa yang telah ditetapkan baginya dan harus yakin bahwa apa yang dipikirkan Allah untuknya adalah yang terbaik baginya.

## **BAB IV**

### **PENUTUP**

#### **4.1 Kesimpulan**

Berdasarkan pembahasan di atas, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

- a. Identifikasi model interaksi antara makrofag, sitokin, limfosit T dengan Mtb menunjukkan bahwa:
  1. Perubahan populasi bakteri intraseluler tumbuh menurut persamaan Hill dan dipengaruhi oleh jumlah makrofag *resting* yang terinfeksi dan makrofag yang teraktivasi, serta deaktivasi makrofag teraktivasi.
  2. Perubahan populasi bakteri teraktivasi dipengaruhi oleh banyaknya makrofag yang teraktivasi dan deaktivasi makrofag teraktivasi.
  3. Perubahan populasi bakteri ekstraseluler dipengaruhi oleh banyaknya makrofag yang terinfeksi dan makrofag *resting*.
  4. Perubahan populasi makrofag terinfeksi dipengaruhi oleh banyaknya makrofag *resting* yang terinfeksi dan makrofag yang teraktivasi serta deaktivasi makrofag yang teraktivasi.
  5. Perubahan populasi makrofag yang teraktivasi dipengaruhi oleh deaktivasi makrofag teraktivasi dan makrofag yang teraktivasi.
  6. Perubahan populasi IL-10 dipengaruhi oleh produksi IL-10 oleh makrofag terinfeksi dan kerusakan dari IL-10.
  7. Perubahan populasi IL-12 dipengaruhi oleh produksi IL-12 oleh makrofag *resting* dan teraktivasi dan kerusakan dari IL-12.

8. Perubahan populasi IL-2 dipengaruhi oleh produksi IL-2 oleh sel T  $CD4^+$  dan kerusakan dari IL-2.
9. Perubahan populasi  $IFN - \gamma$  dipengaruhi oleh produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel T  $CD4^+$  dan  $CD8^+$  dan kerusakan dari  $IFN - \gamma$ .
10. Perubahan populasi sel T  $CD4^+$  dipengaruhi oleh aktivasi makrofag, proliferasi sel T  $CD4^+$  oleh IL-2 dan kerusakan dari sel T  $CD4^+$
11. Perubahan populasi sel T  $CD8^+$  dipengaruhi oleh aktivasi makrofag teraktivasi dan terinfeksi, proliferasi sel T  $CD8^+$  oleh IL-2 dan kerusakan dari sel T  $CD8^+$ .

#### 4.2 Saran

Pada pembahasan selanjutnya, diharapkan dapat dikembangkan model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi Mtb dengan pengaruh usia dengan memperhitungkan sitokin yang berupa  $TNF - \alpha$ , IL-4 dan menggunakan metode penyelesaian lain yang lebih akurat dan terbaru.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abadiyah, Lilik Masluhatul. 2009. *Analisis Model Matematika Pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Virus HIV*. Skripsi S1 tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Maliki Malang.
- Abdusysyagir. 2007. *Ketika Kyai Mengajar Matematika*. Malang: UIN-Malang Press.
- Aliyah, Ijazatul. 2007. *Analisis Model Matematika Pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Bakteri Tuberkulosis*. Skripsi S1 tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Malang.
- Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press.
- Baratawidjaja, Karnen Garna. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Balai penerbit FKUI.
- Claudia, Neuhauser. 2004. *Calculus for Biology and Medicine*. USA: Pearson Education, Inc.
- Fatmah. 2006. *Respon Imunitas yang Rendah Pada Tubuh Manusia Usia Lanjut*. MAKARA, KESEHATAN, Vol. 10, No. 1, Hal 47-53. Jakarta: Universitas Indonesia.
- Finizio, N. dan Ladas, G. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern edisi kedua*. Terjemahan Widiarti Santoso. Jakarta: Erlangga.
- Friedman, A., Turner, J., dan Szomolay, B. 2008. "A Model on the Influence of Age on Immunity to Infection with Mycobacterium tuberculosis". *NIH Public Access. Exp Gerontol.* 43(4). Hal 275-285.
- Kresno, Siti Boedina. 2003. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: FKUI.
- Munir, Rinaldi. 2006. *Metode Numerik*. Bandung: INFORMATIKA.
- Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling (Aplikasi pada Kedokteran, Imunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan)*. Malang: UIN-Malang Press.
- Ross. L. Shepley. 1984. *Differential Equation 3<sup>th</sup>*. New York: University of New Hampshire.

Shihab, M. Quraish. 2007. *Wawasan Al-Qur'an*. Bandung: PT.Mizan Pustaka.

Widoyono. 2008. *Penyakit Tropis (Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, dan Pemberantasannya)*. Jakarta: Erlangga.





## Lampiran 1

### DAFTAR ISTILAH

Aerob	:organisme yang memerlukan udara untuk hidup atau pertumbuhannya
Antibodi	:zat-zat yang dibentuk dalam darah untuk melawan atau memusnahkan bakteri, virus atau melawan toksin yang dihasilkan oleh bakteri
Antigen	:suatu zat yang dapat menginduksi respon imun yang dapat dideteksi bila dimasukkan ke dalam hewan
Atelektatis	:kondisi di mana alveolus paru tidak mengandung udara akibat kegagalan resorpsi udara dari alveoli
Autoantibodi	:antibodi yang dapat mengikat unsur-unsur normal dalam tubuh
Autoimun	:pengembangan respon imun terhadap jaringan tubuh sendiri
Destruksi	:pengrusakan, penghancuran, pembinasaan
Diferensiasi	:proses pembentukan sel dari yang sifatnya homogen menjadi sel yang berfungsi khusus selama berlangsung proses pertumbuhan makhluk hidup
Dorman	:kondisi tanaman atau bagian tanaman yang gagal tumbuh
Elastase	:enzim yang mengkatalisis hidrolisis ikatan peptida dari elastin
Fagosit	:sel-sel yang dapat memakan bakteri dan mikroorganisme atau partikel kecil lainnya
Fibroblas	:sel yang memproduksi kolagen yang merupakan unsur utama pembentuk jaringan ikat
Fibrotik	:pembentukan jaringan fibrosa yang berlebihan dalam suatu struktur
Glikoprotein	:protein yang mengandung gugus karbohidrat
Granular	:tersusun dari bulatan-bulatan kecil; butiran
Hipersensitivitas	:sensitivitas yang berlebihan terhadap rangsangan
Immunoglobulin	:protein dengan berat molekul tinggi yang dihasilkan oleh limfosit B yang dapat bergabung dengan antigen seperti bakteri dan menimbulkan imunitas; antibodi
Imunologi	:ilmu tentang imunitas tubuh terhadap infeksi penyakit
Imunologis	:secara imunologi
Inflamasi	:reaksi jaringan hidup (tubuh) terhadap infeksi, iritasi atau cedera
Kavitas	:rongga pada suatu organ atau bagian organ (terutama yang terbentuk secara abnormal, akibat penyakit atau kerusakan setempat)
Lekosit	:leukosit; sel darah putih
Limfadenitis	:peradangan pada kelenjar; radang pada kelenjar limfa
Limfangitis	:radang pembuluh limfa
Lipoid	:mengenai lemak atau minyak

Lisosom	:organel sel tempat pembentukan enzim-enzim pencerna yang mencerna makanan dan sel-sel mati dari jaringan yang sudah mati
Lobus	:penampung suatu organ yang bentuknya bundar dan dipisahkan dengan jaringan di sekitarnya
Lumen	:rongga saluran
Monosit	:sel darah putih yang berinti satu
Obstruksi	:keadaan tersumbatnya saluran sehingga cairan tidak dapat mengalir dengan lancar
Patogenesis	:timbul dan berkembangnya penyakit
Patogenik	:memiliki sifat patogen (kuman atau virus); dapat menimbulkan penyakit
Patologi	:ilmu tentang penyebab dan sifat penyakit
Peptid	:kelompok senyawa organik dengan berat molekul rendah yang menghasilkan dua asam amino atau lebih pada hidrolisis
Proliferasi	:perkembangbiakan
Reaktivasi	:kemampuan untuk beraktif kembali
Sekresi	:proses pengeluaran zat buangan dari sel dan masih berguna untuk organisme lain
Sekuele	:akibat patologis dari suatu penyakit
Sinergisme	:keadaan di mana dua kelompok melakukan kegiatan secara bersama-sama dan harmonis
Sitolitik	:berkenaan dengan sitolisin; permukaan sel hidup
Sklerotik	:berkenaan dengan gejala sklerosis; pengerasan atau fibrosis abnormal jaringan-jaringan
Timosit	:limfosit yang berada dalam kelenjar timus
Timus	:kelenjar limfoid yang terletak di belakang tulang dada dan meluas ke atas sampai daerah kelenjar tiroid
Toksin	:produk bakteri yang merusak atau mematikan sel; zat racun
Virulensi	:kemampuan suatu organisme untuk menularkan penyakit

## Lampiran 2

### DAFTAR SINGKATAN

BTA	: Basil tahan asam
CD	: Cluster of differentiation
CMV	: Cytomegalovirus
DOTS	: Directly observed treatment shortcourse
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
MHC	: Major histocompatibility complex
Mtb	: <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
NK	: Natural killer
Pg	: pikogram
TCE	: T cell clonal expansion
Th	: T helper
TNF	: Tumor necrosis factor



### Lampiran 3

#### Program Matlab Model pada Tikus Muda dan Tua

```
function fv=muda(T,X)
```

```
%laju kematian sel
```

```
muMA=0.015;
```

```
muMI=0.2;
```

```
muI10=7.23;
```

```
muI12=1.188;
```

```
muI2=1.188;
```

```
muGa=3;
```

```
muT8=0.33;
```

```
muT4=0.33;
```

```
%Nilai c
```

```
c1=1000000;
```

```
c2=50;
```

```
c3=3;
```

```
c4=1;
```

```
c5=100000;
```

```
c6=20;
```

```
c7=5000;
```

```
c8=200;
```

```
c9=5000;
```

```
c10=50;
```

```
c11=50;
```

```
%pers nilai k
```

```
k1=0.4;
```

```
k2=0.81139;
```

```
k3=0.023415;
```

```
k4=0.28876;
```

```
k5=0.000081301;
```

```
k6=0.077068;
```

```
k7=0.50610;
```

```
k8=0.28503;
```

```
k9=0.0005;
```

```
k10=0.00021873;
```

```
k11=0.00016383;
```

```
k12=0.000016383;
```

```
k13=0.1638;
```

```
k14=0.01638;
```

```
%pers alpha
```

```
aI=0.5;
```

```
aE=0;
```

```
aA=0;
```

```
MR=500000;
```

```
N=25;
```

```
n1=20;
```

```
n2=5;
```

```
n3=10;
```

```

lambdau=0.000124;
lambday=0.0000124;
lambdaz=0.010532;
lambdax=0.005266;

fv=zeros(12,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)))+(a
A*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)))+(aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2));

function fv=tua(T,X)
%laju kematian sel
muMA=0.015;
muMI=0.2;
muI10=7.23;
muI12=1.188;
muI2=1.188;
muGa=3;
muT8=0.33;
muT4=0.33;

%Nilai c
c1=1000000;
c2=50;
c3=3;
c4=1;
c5=100000;
c6=20;

```



```

c7=5000;
c8=200;
c9=5000;
c10=50;
c11=50;

%pers nilai k
k1=0.4;
k2=0.81139;
k3=0.025440;
k4=0.61707;
k5=0.000081301;
k6=0.13539;
k7=0.55044;
k8=0.53162;
k9=0.001;
k10=0.00017301;
k11=0.00014788;
k12=0.00001413;
k13=0.14789;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0.0001;
aA=0.0001;

MR=500000;
N=25;

n1=20;
n2=5;
n3=10;

lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.010532;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(13,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);

```

```

fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(13)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT4*X(10)+lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);

clc;clear all;format long;
%solusi persamaan diferensial pengaruh usia terhadap infeksi Mtb
%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan
[T X]=ode45('muda',7,100,[36000 1000 1000 1800 200 100 50 10 5
200000 80000 38000 280000]');
[T2 X2]=ode45('tua',7,100,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5 100000
80000 14000 180000]');
%plot(T,X(:,1),T2,X2(:,1))

figure (1);
plot(T,X(:,1),'gr',T2,X2(:,1),'b--');
title('Grafik BI terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BI (sel/mililiter)');
legend('BI muda','BI tua');

figure (2);
plot(T,X(:,2),'gr',T2,X2(:,2),'b--');
title('Grafik BA terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BA (sel/mililiter)');
legend('BA muda','BA tua');

figure (3);
plot(T,X(:,3),'gr',T2,X2(:,3),'b--');
title('Grafik BE terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BE (sel/mililiter)');
legend('BE muda','BE tua');

figure (4);
plot(T,X(:,4),'gr',T2,X2(:,4),'b--');
title('Grafik MI terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('MI terhadap waktu');
legend('MI muda','MI tua');

```

```

figure (5);
plot(T,X(:,5),'gr',T2,X2(:,5),'b--');
title('Grafik MA terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('MA (sel/mililiter)');
legend('MA muda','MA tua');

figure (6);
plot(T,X(:,6),'gr',T2,X2(:,6),'b--');
title('Grafik IL-10 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-10 (pg/mililiter)');
legend('IL-10 muda','IL-10 tua');

figure (7);
plot(T,X(:,7),'gr',T2,X2(:,7),'b--');
title('Grafik IL-12 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-12 (pg/mililiter)');
legend('IL-12 muda','IL-12 tua');

figure (8);
plot(T,X(:,8),'gr',T2,X2(:,8),'b--');
title('Grafik IL-2 terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-2 (pg/mililiter)');
legend('IL-2 muda','IL-2 tua');

figure (9);
plot(T,X(:,9),'gr',T2,X2(:,9),'b--');
title('Grafik IFN-gamma terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IFN-gamma (sel/mililiter)');
legend('IFN-gamma muda','IFN-gamma tua');

figure (10);
plot(T,X(:,10),'gr',T2,X2(:,10),'b--');
title('Grafik sel T CD4+ terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('sel T CD4+ (sel/mililiter)');
legend('sel T CD4+ muda','sel T CD4+ tua');

figure (11);
plot(T,X(:,11),'gr',T2,X2(:,11),'b--');
title('Grafik sel T CD8+ terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('sel T CD8+ (sel/mililiter)');
legend('sel T CD8+ muda','sel T CD8+ tua');

figure (12);
plot(T,X(:,12),'gr',T2,X2(:,12),'b--');
title('Grafik BT terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BT (sel/mililiter)');
legend('BT muda','BT tua');

```

```
figure (13);  
plot(T,X(:,13),'gr',T2,X2(:,13),'b--');  
title('Grafik sel T total terhadap t')  
xlabel('waktu (hari)');  
ylabel('sel T total (sel/mililiter)');  
legend('sel T total muda','sel T total tua');
```



## Lampiran 4

Program Matlab Model pada Tikus Tua dengan Nilai  $k_{13} = 0,14789$ ;

$$k_{13} = 0,1848625; \quad k_{13} = 0,221835; \quad k_{13} = 0,251413$$

```
function fv=tual(T,X)
%laju kematian sel
muMA=0.015;
muMI=0.2;
muI10=7.23;
muI12=1.188;
muI2=1.188;
muGa=3;
muT8=0.33;
muT4=0.33;

%Nilai c
c1=1000000;
c2=50;
c3=3;
c4=1;
c5=100000;
c6=20;
c7=5000;
c8=200;
c9=5000;
c10=50;
c11=50;

%pers nilai k
k1=0.4;
k2=0.81139;
k3=0.025440;
k4=0.61707;
k5=0.000081301;
k6=0.13539;
k7=0.55044;
k8=0.53162;
k9=0.001;
k10=0.00017301;
k11=0.00014788;
k12=0.00001413;
k13=0.14789;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0.0001;
aA=0.0001;

MR=500000;
N=25;

n1=20;
```



```

n2=5;
n3=10;

lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.010532;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(13,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(13)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT4*X(10)+lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);

function fv=tuaA(T,X)
%laju kematian sel
muMA=0.015;
muMI=0.2;
muI10=7.23;
muI12=1.188;
muI2=1.188;
muGa=3;
muT8=0.33;
muT4=0.33;

%Nilai c

```

```

c1=1000000;
c2=50;
c3=3;
c4=1;
c5=100000;
c6=20;
c7=5000;
c8=200;
c9=5000;
c10=50;
c11=50;

%pers nilai k
k1=0.4;
k2=0.81139;
k3=0.025440;
k4=0.61707;
k5=0.000081301;
k6=0.13539;
k7=0.55044;
k8=0.53162;
k9=0.001;
k10=0.00017301;
k11=0.00014788;
k12=0.00001413;
k13=0.1848625;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0.0001;
aA=0.0001;

MR=500000;
N=25;

n1=20;
n2=5;
n3=10;

lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.010532;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(13,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);

```

```

fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2)))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(13)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT4*X(10)+lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);

function fv=tuaB(T,X)
%laju kematian sel
muMA=0.015;
muMI=0.2;
muI10=7.23;
muI12=1.188;
muI2=1.188;
muGa=3;
muT8=0.33;
muT4=0.33;

%Nilai c
c1=1000000;
c2=50;
c3=3;
c4=1;
c5=100000;
c6=20;
c7=5000;
c8=200;
c9=5000;
c10=50;
c11=50;

%pers nilai k
k1=0.4;
k2=0.81139;
k3=0.025440;
k4=0.61707;
k5=0.000081301;
k6=0.13539;

```

```

k7=0.55044;
k8=0.53162;
k9=0.001;
k10=0.00017301;
k11=0.00014788;
k12=0.00001413;
k13=0.221835;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0.0001;
aA=0.0001;

MR=500000;
N=25;

n1=20;
n2=5;
n3=10;

lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.010532;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(13,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-

```

```

k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(13)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT4*X(10)+lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);

function fv=tuaC(T,X)
%laju kematian sel
muMA=0.015;
muMI=0.2;
muI10=7.23;
muI12=1.188;
muI2=1.188;
muGa=3;
muT8=0.33;
muT4=0.33;

%Nilai c
c1=1000000;
c2=50;
c3=3;
c4=1;
c5=100000;
c6=20;
c7=5000;
c8=200;
c9=5000;
c10=50;
c11=50;

%pers nilai k
k1=0.4;
k2=0.81139;
k3=0.025440;
k4=0.61707;
k5=0.000081301;
k6=0.13539;
k7=0.55044;
k8=0.53162;
k9=0.001;
k10=0.00017301;
k11=0.00014788;
k12=0.00001413;
k13=0.251413;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0.0001;
aA=0.0001;

MR=500000;
N=25;

n1=20;
n2=5;

```



```

n3=10;

lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.010532;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(13,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(13)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT4*X(10)+lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);

clc;clear all;format long;
%solusi persamaan diferensial pengaruh usia terhadap infeksi TBC
%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan
[T X]=ode45('tua1',7,500,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5 100000
80000 14000 180000]');
[T1 X1]=ode45('tuaA',7,500,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5
100000 80000 14000 180000]');
[T2 X2]=ode45('tuaB',7,500,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5
100000 80000 14000 180000]');
[T3 X3]=ode45('tuaC',7,500,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5
100000 80000 14000 180000]');
%plot(T,X(:,1),T1,X1(:,1),T2,X2(:,1))

```

```
figure (12);  
plot(T,X(:,12),'k',T1,X1(:,12),'b--  
,T2,X2(:,12),'r',T3,X3(:,12),'gr');  
title('Grafik BT terhadap t')  
xlabel('waktu (hari)');  
ylabel('BT (sel/mililiter)');  
legend('k13=0.14789','naik 25%','naik 50%','naik 70%');
```



## Lampiran 5

Program Matlab Model pada Tikus Tua dengan Nilai  $\lambda_z = 0,010532$ ;

$$\lambda_z = 0,013165; \lambda_z = 0,015798; \lambda_z = 0,021064$$

```
function fv=tuae(T,X)
%laju kematian sel
muMA=0.015;
muMI=0.2;
muI10=7.23;
muI12=1.188;
muI2=1.188;
muGa=3;
muT8=0.33;
muT4=0.33;

%Nilai c
c1=1000000;
c2=50;
c3=3;
c4=1;
c5=100000;
c6=20;
c7=5000;
c8=200;
c9=5000;
c10=50;
c11=50;

%pers nilai k
k1=0.4;
k2=0.81139;
k3=0.025440;
k4=0.61707;
k5=0.000081301;
k6=0.13539;
k7=0.55044;
k8=0.53162;
k9=0.001;
k10=0.00017301;
k11=0.00014788;
k12=0.00001413;
k13=0.14789;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0;
aA=0;

MR=500000;
N=25;

n1=20;
```

```

n2=5;
n3=10;

lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.010532;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(12,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);

function fv=Atua(T,X)
%laju kematian sel
muMA=0.015;
muMI=0.2;
muI10=7.23;
muI12=1.188;
muI2=1.188;
muGa=3;
muT8=0.33;
muT4=0.33;

%Nilai c
c1=1000000;
c2=50;
c3=3;

```

```

c4=1;
c5=100000;
c6=20;
c7=5000;
c8=200;
c9=5000;
c10=50;
c11=50;

%pers nilai k
k1=0.4;
k2=0.81139;
k3=0.025440;
k4=0.61707;
k5=0.000081301;
k6=0.13539;
k7=0.55044;
k8=0.53162;
k9=0.001;
k10=0.00017301;
k11=0.00014788;
k12=0.00001413;
k13=0.14789;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0;
aA=0;

MR=500000;
N=25;

n1=20;
n2=5;
n3=10;

lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.013165;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(12,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);

```



```

fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);

```

```
function fv=Btua(T,X)
```

```
%laju kematian sel
```

```
muMA=0.015;
```

```
muMI=0.2;
```

```
muI10=7.23;
```

```
muI12=1.188;
```

```
muI2=1.188;
```

```
muGa=3;
```

```
muT8=0.33;
```

```
muT4=0.33;
```

```
%Nilai c
```

```
c1=1000000;
```

```
c2=50;
```

```
c3=3;
```

```
c4=1;
```

```
c5=1000000;
```

```
c6=20;
```

```
c7=5000;
```

```
c8=200;
```

```
c9=5000;
```

```
c10=50;
```

```
c11=50;
```

```
%pers nilai k
```

```
k1=0.4;
```

```
k2=0.81139;
```

```
k3=0.025440;
```

```
k4=0.61707;
```

```
k5=0.000081301;
```

```
k6=0.13539;
```

```
k7=0.55044;
```

```
k8=0.53162;
```

```
k9=0.001;
```

```
k10=0.00017301;
```

```
k11=0.00014788;
```

```
k12=0.00001413;
```

```

k13=0.14789;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0;
aA=0;
MR=500000;
N=25;
n1=20;
n2=5;
n3=10;
lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.015798;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(12,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4)));
fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);

function fv=Ctua(T,X)
%laju kematian sel
muMA=0.015;
muMI=0.2;
muI10=7.23;
muI12=1.188;

```

```

muI2=1.188;
muGa=3;
muT8=0.33;
muT4=0.33;

%Nilai c
c1=1000000;
c2=50;
c3=3;
c4=1;
c5=100000;
c6=20;
c7=5000;
c8=200;
c9=5000;
c10=50;
c11=50;

%pers nilai k
k1=0.4;
k2=0.81139;
k3=0.025440;
k4=0.61707;
k5=0.000081301;
k6=0.13539;
k7=0.55044;
k8=0.53162;
k9=0.001;
k10=0.00017301;
k11=0.00014788;
k12=0.00001413;
k13=0.14789;
k14=0.01413;

%pers alpha
aI=0.5;
aE=0;
aA=0;

MR=500000;
N=25;

n1=20;
n2=5;
n3=10;

lambdau=0.000124;
lambday=0.000124;
lambdaz=0.021064;
lambdax=0.0022854;

fv=zeros(12,1);
fv(1)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4));

```

```

fv(2)=aA*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2);
fv(3)=aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);
fv(4)=k1*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-k2*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))+k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))-
muMI*X(4);
fv(5)=-k4*X(5)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+k3*X(4)*(X(9)/(X(9)+c2))-
muMA*X(5)+k6*MR*(X(3)/(X(3)+c5))*(X(9)/(X(9)+c6));
fv(6)=k7*X(4)*(c7/(X(6)+c7))-muI10*X(6);
fv(7)=k8*X(5)*(c8/(X(6)+c8))+k9*MR*(X(3)/(X(3)+c9))-muI12*X(7);
fv(8)=k10*X(10)-(k11*X(10)+k12*X(11))*(X(8)/(X(8)+c10))-muI2*X(8);
fv(9)=(lambdau*X(10)+lambday*X(11))*(X(7)/(X(7)+c11))-muGa*X(9);
fv(10)=lambdaz*X(5)*X(7)+k13*X(10)*(X(8)/(X(8)+c10))-muT4*X(10);
fv(11)=lambdax*(X(5)+X(4))*X(7)+k14*X(11)*(X(8)/(X(8)+c10))-
muT8*X(11);
fv(12)=aI*X(1)*(1-
(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))+k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))-
k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))+n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+aA
*X(2)-
n2*k4*X(2)*(X(6)/(X(6)+(c3*X(9))+c4))+n1*k3*X(1)*(X(9)/(X(9)+c2))-
n2*muMA*X(2)+aE*X(3)-
k1*n3*MR*(X(3)/(X(3)+c1))+k2*N*X(4)*(X(1)^2/(X(1)^2+(N*X(4))^2))-
k5*X(5)*X(3)+n2*muMA*X(2);

clc;clear all;format long;
%solusi persamaan diferensial pengaruh usia terhadap infeksi TBC
%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan
[T X]=ode45('tuae',7,500,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5 100000
80000 14000]');
[T1 X1]=ode45('Atua',7,500,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5
100000 80000 14000]');
[T2 X2]=ode45('Btua',7,500,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5
100000 80000 14000]');
[T3 X3]=ode45('Ctua',7,500,[4000 9000 1000 200 1800 50 200 5 5
100000 80000 14000]');
%plot(T,X(:,1),T1,X1(:,1),T2,X2(:,1))

figure(12);
plot(T,X(:,12),'k',T1,X1(:,12),'b--
',T2,X2(:,12),'r',T3,X3(:,12),'gr');
title('Grafik BT terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BT (sel/mililiter)');
legend('lambdaz=0.010532','naik 25%','naik 50%','naik 100%');

```