

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA KOMPETISI DINAMIK SEL
TUMOR DAN SISTEM IMUN AKIBAT PERLAMBATAN WAKTU**

SKRIPSI

Oleh:
ERIK SULISTIANAINI
NIM. 06510005



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN) MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2010**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA KOMPETISI DINAMIK SEL
TUMOR DAN SISTEM IMUN AKIBAT PERLAMBATAN WAKTU**

SKRIPSI

Diajukan Kepada:

**Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan Dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)**

Oleh:

**ERIK SULISTIANAINI
NIM. 06510005**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN) MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2010**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA KOMPETISI DINAMIK SEL
TUMOR DAN SISTEM IMUN AKIBAT PERLAMBATAN WAKTU**

SKRIPSI

Oleh:
ERIK SULISTIANAINI
NIM. 06510005

Telah Disetujui untuk Diuji

Tanggal: 02 Juli 2010

Dosen Pembimbing I,

Dosen 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

ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA KOMPETISI DINAMIK SEL TUMOR DAN SISTEM IMUN AKIBAT PERLAMBATAN WAKTU

SKRIPSI

Oleh:
ERIK SULISTIANAINI
NIM. 06510005

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

Tanggal: 22 Juli 2010

Susunan Dewan Penguji	Tanda Tangan
1. Penguji Utama : <u>Drs.H.Turmudi,M.Si</u> NIP. 19571005198203 1 006	()
2. Ketua : <u>Hairur Rahman, M.Si</u> NIP. 19800429 200604 1 003	()
3. Sekretaris : <u>Usman Pagalay,M.Si</u> NIP: 19650414 200312 1 001	()
4. Anggota : <u>Fachrur Rozi, M.Si</u> NIP. 19800527 200801 1 012	()

**Mengetahui dan Mengesahkan,
Ketua Jurusan Matematika**

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

**SURAT PERNYATAAN
ORISINALITAS SKRIPSI**

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Erik Sulistianaini

NIM : 06510005

Jurusan : Matematika

Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika

Judul Penelitian : Analisis Model Matematika pada Kompetisi Dinamik Sel
Tumor dan Sistem Imun Akibat Perlambatan Waktu

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

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

Malang, 29 Juni 2010

Yang membuat pernyataan

ERIK SULISTIANAINI
NIM. 06510005

Motto

....Jadikanlah Sholat dan Sabar Sebagai Penolongmu.....



**MESKI SETIAP "HARI" DIWARNAI COBAAN
AKU TELAH BUKTIKAN
...
BAHWA KESABARAN MEMBAWA KITA
PADA AKHIR YANG MENYENANGKAN**

Bismillahirrahmanirrohim

Alhamdulillah segala puji syukur kehadirat Mu ya Rohim, Engkau anugerahkan segala kenikmatan kepada hambaMu ini.

Skripsi ini saya persembahkan untuk bapak Muhammad Dul Sidik S.Ag tercinta dan ibu Dariyem terkasih yang telah memberikan segala dukungan berupa materi maupun moril, yang selalu mendoakan, yang selalu berjuang untuk membuatku menjadi orang yang berarti. Untuk mbak Fitri, mas luluk, adikku nur, Qiya dan semua keluarga besar Moh. Tohir dan Jo Tani makasih untuk semua doa dan kasih sayangnya. Untuk mas tersayang yang selalu mendoakan dan mensupport penuh terselesaikannya skripsi ini.

Keluarga besar Racana UIN Malang dan Azzam Islamic Research (AIR) makasih tuk semua pengalamannya. Keluarga besar MAN Mejayan thanks to all. Keluarga besar pak nachihudin dan tmen2 kost (mbak Fida, mbak Cholif, mbak Iir, mbak Ighfir, n adik Arum). Dan semua pihak yang telah membantu terselesaikannya skripsi ini terima kasih tak terhingga untuk semua dukungannya.

*Alhamdulillahirobbilalamin
With Love*

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Segala puji syukur bagi Allah SWT atas limpahan rahmat, taufiq dan hidayahNya, 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. Prof. Dr. H. Imam Suprayogo selaku Rektor Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Drs Sutiman Bambang Sumitro, SU., D.Sc selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri (UIN) Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Abdussakir, M.Pd selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik (UIN) Ibrahim Malang.

4. Bapak Usman Pagalay, M.Si dan Bapak Fachrur Rozi M.Si yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulisan skripsi.
5. Segenap dosen pengajar atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
6. Bapak, Ibu dan segenap keluarga yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan yang terbaik bagi penulis.
7. Teman – teman Matematika, terutama angkatan 2006 khususnya Mufidatul Khoiroh dan Novia Dwi Rahmawati beserta semua pihak yang telah membantu menyelesaikan skripsi ini.

Penulis menyadari dalam penulisan skripsi ini masih terdapat banyak kekurangan terkait keterbatasan referensi dan ilmu penulis . Oleh sebab itu, kritik dan saran yang membangun senantiasa penulis kedepankan untuk perbaikan skripsi ini. Akhirnya, semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi kita semua. Amien.

Wassalamu'alaikum Wr.Wb

Malang, 06 Juli 2010

Penulis

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iii
DAFTAR GAMBAR	v
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
ABSTRAK	xiii
ABSTRACT	ix
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Manfaat Penelitian	4
1.5 Batasan Masalah.....	5
1.6 Metode Penelitian.....	5
1.7 Sistematika Pembahasan	7
BAB II KAJIAN TEORI	
2.1 Persamaan Differensial	8
2.2 Sistem Persamaan Diferensial.....	10
2.3 Kestabilan Titik Kritis dari Sistem Otonomus	11
2.4 Model Matematika	15

2.5 Model Populasi	17
2.6 Model Populasi Sel Tumor - Sel Efektor Dengan Perlambatan....	19
2.7 Mekanisme Michaelis Menten	21
2.8 Imunitas.....	24
2.9 Konsep Keseimbangan Immunologik Dalam Perspektif Islam	31

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Analisis Model pada Kompetisi Sel Tumor dan Sel Efektor dengan Perlambatan Waktu.	34
3.2 Penentuan Nilai Variabel dan Parameter Model.....	44
3.3 Titik Keseimbangan Model.....	45
3.4 Kestabilan Titik Keseimbangan.....	47
3.5 Penyelesaian Model pada Kompetisi Sel Efektor dan Sel Tumor dengan Metode Runga Kutta Orde Empat	51
3.6 Solusi Numerik dan Interpretasi Model	55
3.7 Pandangan Islam Tentang Kesehatan dan Sistem Kekebalan Tubuh	66

BAB IV PENUTUP

4.1 Kesimpulan	74
4.2 Saran	75

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN LAMPIRAN

DAFTAR GAMBAR

	Halaman
Gambar 2.1 Suatu Langkah Dalam Pemodelan Matematika	16
Gambar 2.2 Laju Reaksi Enzim Terhadap Konsentrasi Substrat	23
Gambar 2.3 Mekanisme Efektor Dalam Respon Immunologik Spesifik.....	26
Gambar 2.4 Reaksi Sel T Penolong Dalam Melawan Gen Asing.....	28
Gambar 2.5 Respon Imun Terhadap Sel Tumor	29
Gambar 3.1 Skema Kinetik Interaksi antara Sel Efektor dan Sel Tumor	34
Gambar 3.2 Arus Perpindahan Materi dari Masing – masing Kompartemen	35
Gambar 3.3 Model Kompartemen Kompetisi Sel Efektor dan Sel Tumor ..	41
Gambar 3.4 Flowchart Metode Runga Kutta Orde Empat.....	54
Gambar 3.5 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.25).....	55
Gambar 3.6 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.25).....	56
Gambar 3.7 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.25).....	56
Gambar 3.8 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.25).....	59
Gambar 3.9 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26).....	59
Gambar 3.10 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26).....	60
Gambar 3.11 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26).....	60
Gambar 3.12 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26).....	63
Gambar 3.13 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26).....	63
Gambar 3.14 Sistem Kesehatan Menurut Islam.....	66

DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel 3.1 Nilai Syarat Awal.....	45
Tabel 3.2 Nilai Parameter	45



DAFTAR LAMPIRAN

	Halaman
Lampiran 1. Program Matlab Model Sel Tumor dan Sel Efektor Tanpa Perlambatan	78
Lampiran 2. Program Matlab Model Sel Tumor dan Sel Efektor Dengan Perlambatan	80
Lampiran 3. Simulasi Jumlah Populasi Sel Efektor dengan Beberapa Nilai Perlambatan	81

ABSTRAK

Sulistianaini, Erik. 2010. **Analisis Model Matematika pada Kompetisi Sel Tumor dan Sistem Imun Akibat Perlambatan Waktu**. Skripsi, Program SI 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, Titik Keseimbangan, Kestabilan, Perlambatan.

Model kompetisi sel tumor dan sel efektor tanpa dan dengan perlambatan merupakan model interaksi dua sel yang berbentuk sistem persamaan diferensial tak liner. Adanya waktu perlambatan dimungkinkan mempengaruhi perilaku jumlah kedua populasi sel. Berdasarkan permasalahan di atas maka penelitian ini bertujuan untuk menganalisis kestabilan titik keseimbangan sistem persamaan diferensial model dan mengetahui dinamika sel efektor oleh sel tumor tanpa dan dengan perlambatan waktu. Namun sebelum itu, agar dapat diketahui asal mula pembentukan model akan dianalisis proses terbentuknya model sel tumor dan sel efektor dengan perlambatan.

Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan, dengan menampilkan argumentasi penalaran keilmuan yang memaparkan hasil kajian literatur dan hasil olah pikir peneliti mengenai permasalahan model sel tumor dan sel efektor. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa perbedaan nilai parameter menyebabkan perbedaan kestabilan titik keseimbangan bebas infeksi, namun tetap stabil untuk titik keseimbangan terinfeksi pada model tanpa perlambatan. Sedangkan dengan beberapa nilai perlambatan, dengan nilai cukup kecil berpengaruh signifikan terhadap perilaku jumlah kedua sel. Dan beberapa nilai perlambatan yang besar serta perubahan nilai parameter membentuk perilaku sel yang bervariasi yaitu model *logistic* dan model *chaotic*.

ABSTRACT

Sulistianaini, Erik. 2010. **Analyzed Mathematics Model of Dynamics Competition Tumor Cell and Immune System the Effect of Time Delay.** Thesis. Mathematics Department Faculty of Science and Technology State Islamic University Maulana Malik Ibrahim of Malang.

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

Keywords: Differential Equation System, Point of Equilibrium, Stability, Time of Delay.

Competition model of Tumor Cell and effector cell without and with deceleration is modeling interaction two cells which in the form of non linear differential equation system. Existence of deceleration time is enabled to influences behavior of second amounts of population of cell. Based on above problems, hence this research aim to analyze stability of point of equilibrium of model differential equation system and knows effector cell dynamics by tumor cell without and with time of delay. But before that, that knowable of forming provenance of model will be analyzed process the forming of tumor cell model and effector cell with deceleration.

This research uses literature study, result of author idea about tumor cell and effector cell model problem. Result of this research indicates that difference of parameter value to cause stability difference of point of equilibrium of infection free, but remain to be stable for point of equilibrium infection at model without deceleration, with sufficiently small value influential significant to behavior of second amounts of cell. And some big deceleration values and parameter value change forms behavior of cell varying that is *logistic* model and *chaotic* model.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor merupakan masalah kesehatan yang sangat serius sebagai penyebab kematian utama di dunia sekaligus secara ilmiah memiliki tantangan yang besar dan kompleks. Tumor diawali dari proses mutasi DNA, kendali regulasi pertumbuhan sel - sel normal yang terganggu sehingga terjadi proliferasi (pembelahan) sel yang tak terkendali dan apoptosis (kematian sel) menurun secara signifikan.

Organisasi kesehatan dunia (WHO) memperkirakan, setiap tahun penderita tumor dunia bertambah 6,25 juta orang. Dalam 10 tahun mendatang diperkirakan 9 juta orang meninggal setiap tahun akibat tumor. Permasalahan – permasalahan yang semakin kompleks tersebut menuntut kita untuk selalu berupaya mencari pemecahan. Karena sesungguhnya dalam hal upaya tersebut Allah telah berfirman:

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّى يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ

Artinya: “ Sesungguhnya Allah tidak merubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka merubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri”(Ar Ra’d 13: 11).

Oleh sebab itu, kita wajib berikhtiar jika menginginkan perubahan kondisi dalam hidup ini. Karena sebelum ada kejadian pastilah ada proses awal menuju kejadian tersebut.

Dan diantara disiplin ilmu yang mungkin menjadi ikhtiar dari permasalahan tersebut salah satunya adalah matematika. Termotivasi firman Allah dalam surat Al Alaq 96 :

الَّذِي عَلَّمَ بِالْقَلَمِ ۖ عَلَّمَ الْإِنْسَانَ مَا لَمْ يَعْلَمْ

Artinya: “ Yang mengajar (manusia) dengan perantaraan kalam. Dia mengajar kepada manusia apa yang tidak diketahuinya ” (Al Alaq 96: 4-5).

Dalam ayat tersebut mengisyaratkan perintah Allah kepada kita untuk belajar mengamati, meneliti, memperhatikan alam semesta beserta semua makhluknya yang diharapkan membuahkan suatu pelajaran yang pada akhirnya menunjukkan kebesaran Allah SWT. Oleh sebab itu, dalam penelitian ini penulis bermaksud menganalisis model matematika pada kompetisi dinamik sel tumor dengan sistem imun akibat perlambatan waktu dari himpunan model Kuznetsov dan Taylor.

Model pertumbuhan tumor dari himpunan model Kuznetsov dan Taylor berbentuk tak linier. Model tak linier pertumbuhan tumor tersebut sangat dibutuhkan untuk memahami fenomena realistis pertumbuhan tumor dan aplikasinya untuk meningkatkan terapi tumor. Simulasi model tak linier pertumbuhan tumor perlu dilakukan agar dapat mengetahui pola pertumbuhan

tumor, karena simulasi ini sebagai upaya untuk memodelkan kehidupan riil atau situasi hipotesis sehingga ia dapat dipelajari untuk melihat bagaimana sistem bekerja. Dengan mengubah parameter, prediksi dapat dibuat tentang perilaku dari sistem. Simulasi tak linier pertumbuhan tumor dilakukan dengan cara menyelesaikan secara numerik persamaan tak linier pertumbuhan tumor untuk memproyeksikan jumlah populasi pada waktu tertentu.

Dalam penelitian ini, awalnya penulis akan menganalisis pembentukan model terlebih dahulu selanjutnya akan dibandingkan dengan model yang serupa namun dikembangkan dengan memperhitungkan perlambatan waktu karena sistem imun memerlukan beberapa waktu untuk menentukan respon yang cocok setelah diketahui adanya sel tumor. Setelah kedua model dicari titik kestabilannya, dengan simulasi akan diketahui model manakah yang lebih menggambarkan dengan teliti keadaan sebenarnya. Dan dari interpretasi grafik berdasarkan parameter yang telah ditentukan akan diketahui kelakuan dari masing - masing model. Penelitian ini penting dilakukan karena analisis model tersebut diharapkan dapat menjadi pendekatan untuk dapat memproyeksikan populasi tumor pada suatu waktu tertentu.

Semua uraian kondisi diatas menarik dan melatarbelakangi penulis melakukan penelitian yang berjudul **"Analisis Model Matematika Pada Kompetisi Dinamik Sel Tumor Dan Sistem Imun Akibat Perlambatan Waktu"**.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas beberapa masalah yang akan dibahas meliputi:

- a. Bagaimana analisis pembentukan model matematika pada kompetisi dinamik sel tumor dan sistem imun akibat perlambatan waktu?
- b. Bagaimana kestabilan titik kesetimbangan dari model matematika pada kompetisi dinamik sel tumor dan sistem imun?
- c. Bagaimana dinamika sistem imun oleh sel tumor akibat perlambatan waktu?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penulisan tentang analisis model matematika pada kompetisi dinamik sel tumor dan sistem imun akibat perlambatan waktu adalah sebagai berikut:

- a. Untuk mengetahui analisis pembentukan model matematika pada kompetisi dinamik sel tumor dan sistem imun akibat perlambatan waktu.
- b. Untuk mengetahui kestabilan titik kesetimbangan model matematika pada kompetisi dinamik sel tumor dan sistem imun.
- c. Untuk mengetahui dinamika sistem imun oleh sel tumor akibat perlambatan waktu.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini yaitu:

1. Bagi Penulis.

Memperdalam konsep pemodelan matematika dan membuat program.

2. Bagi Mahasiswa Matematika.

Sebagai motivasi untuk mengembangkan dan menerapkan ilmu matematika ke berbagai bidang keilmuan lain.

3. Bagi Pembaca

Sebagai tambahan wawasan dan informasi tentang aplikasi dan pengembangan ilmu matematika.

1.5 Batasan Masalah

Penulisan skripsi ini difokuskan pada pembahasan dengan beberapa batasan masalah sebagai berikut:

- a. Analisis kestabilan untuk titik kesetimbangan ditentukan tidak secara umum tetapi menggunakan parameter – parameter yang tersedia pada literatur.
- b. Sistem imun yang dimaksud terbatas pada sel efektor.
- c. Kompetisi dinamik yang dimaksud adalah perilaku persaingan antara sel tumor dan sel efektor akibat adanya waktu perlambatan.

1.6 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah :

- a. Mengkaji, mempelajari buku-buku yang berkaitan dengan masalah penyakit tumor, sistem imun, persamaan diferensial non linier maupun sistem persamaan diferensial non linier. Pada penulisan skripsi ini, penulis mengacu pada karya tulis yang ditulis oleh Magda Galach yang berjudul *Dynamics of The Tumor Immune System Competition The Effect of time delay*.

b. Menganalisis

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

1. Merumuskan model matematika
 - a. Menentukan variabel. Dalam penelitian ini diasumsikan terdapat dua variabel: Kepadatan populasi dari sel efektor (ECs) pada waktu t dan kepadatan populasi dari sel tumor (TCs) pada waktu t .
 - b. Mengestimasi parameter - parameter yang relevan dengan pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam sistem persamaan diferensial tak linier .
 - c. Membuat asumsi untuk model.
 - d. Menentukan titik kesetimbangan dari model.
 - e. Menguji kestabilan titik kesetimbangan model.
2. Menyelesaikan model

Penyelesaian analitik sistem persamaan diferensial tak linier akan didekati secara numerik dengan metode Runga Kutta Orde Empat dan DDE23.
3. Interpretasi model matematika pada kompetisi dinamik sel tumor dan sistem imun akibat perlambatan waktu dengan grafik.

1.6 Sistematika Pembahasan

Untuk mempermudah pembaca memahami tulisan ini, penulis membagi tulisan ini kedalam empat bab sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN: Dalam bab ini dijelaskan latar belakang masalah, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian dan sistematika pembahasan.

BAB II KAJIAN TEORI: Dalam bab ini dikemukakan teori yang mendasari penelitian yang meliputi persamaan differensial, persamaan diferensial linier, persamaan diferensial tak linier, sistem persamaan diferensial, kestabilan titik kritis dari sistem otonomus, model matematika, model populasi, model matematika populasi sel tumor - sel efektor dengan perlambatan, mekanisme Michaelis Menten, imunitas dan juga kajian agama tentang konsep keseimbangan imunologik dalam perspektif Islam.

BAB III PEMBAHASAN: Dalam bab ini dipaparkan hasil - hasil kajian yang meliputi analisis pembentukan model matematika sel tumor – sel efektor dengan perlambatan, titik kesetimbangan model, kestabilan titik kesetimbangan model, penyelesaian model dengan Runge Kutta Orde Empat dan DDE23, solusi numerik dan interpretasi model serta membahas kajian agama tentang pandangan Islam terhadap kesehatan dan sistem kekebalan tubuh.

BAB IV PENUTUP : Dalam bab ini dikemukakan kesimpulan akhir penelitian dan diajukan beberapa saran.

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Persamaan Diferensial

Secara umum, persamaan diferensial adalah suatu persamaan yang memuat turunan satu atau beberapa fungsi yang tidak diketahui.

Sebagai contoh :

$$1. \quad y' + xy = 3 \quad (2.1)$$

$$2. \quad y'' + 5y' + 6y = \cos x \quad (2.2)$$

$$3. \quad y'' = (1 - y')(x^2 + y^2) \quad (2.3)$$

$$4. \quad \frac{\partial^2 y}{\partial t^2} - \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = 0 \quad (2.4)$$

Merupakan persamaan – persamaan diferensial. Dalam persamaan (2.1) dan (2.3) fungsi tak diketahui dinyatakan dengan y dan dianggap sebagai satu peubah bebas x yaitu $y = f(x)$. Lambang y' dan y'' dalam persamaan (2.1) dan (2.3) berturut – turut menyatakan turunan pertama dan kedua dari fungsi $y(x)$ terhadap x . Persamaan (2.1) dan (2.3) memuat turunan biasa dan disebut persamaan diferensial biasa. Sedangkan untuk persamaan (2.4) disebut persamaan diferensial parsial. Seharusnya disebut “*persamaan turunan*” namun istilah persamaan diferensial yang diperkenalkan Leibniz tahun 1676 sudah umum digunakan (Finizio, 1982: 5).

2.1.1 Persamaan Diferensial Linier dan Persamaan Diferensial Tak Linier

Persamaan diferensial biasa yang berbentuk

$$F(t, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0$$

dikatakan linier jika F adalah linier dalam variabel – variabel $y, y', \dots, y^{(n)}$. Dan definisi tersebut juga berlaku untuk persamaan diferensial parsial. Jadi secara umum persamaan diferensial biasa linier order n berbentuk

$$a_0(t)y^n + a_1(t)y^{(n-1)} + \dots + a_n(t)y = g(t) \quad (2.5)$$

didefinisikan dan kontinyu pada suatu selang I dan koefisien pertama $a_n(x) \neq 0$ untuk setiap $x \in I$ (Waluya, 2006: 6).

Selanjutnya persamaan diferensial yang bukan persamaan linier disebut persamaan diferensial tak linier. Dengan demikian persamaan diferensial $F(x, y, y', \dots, y^{(m)}) = 0$ adalah persamaan diferensial tak linier, jika salah satu dari berikut dipenuhi oleh F :

1. F tidak berbentuk polinom dalam $y, y', \dots, y^{(m)}$
2. F berbentuk polinom berpangkat 2 atau lebih dalam $y, y', \dots, y^{(m)}$

Contoh 2:

1. $yy' + xy'' = 0$ persamaan diferensial tak linier karena

$$F(x, y, y', y'') = yy' + xy'' \text{ polinom berpangkat dua dalam } y, y', y''$$

$$2. \sin xy \frac{dy}{dx} + \cos\left(\frac{d^2y}{dx^2}\right) = 0 \text{ tak linier, karena } F \text{ tak berbentuk polinom}$$

$$\text{dalam } y, \frac{dy}{dx}, \frac{d^2y}{dx^2} \text{ (Pamuntjak, 1990: 1).}$$

2.2 Sistem Persamaan Diferensial

Secara bahasa “sistem” artinya sejumlah tertentu sedangkan yang dimaksud dengan sistem persamaan diferensial adalah sebuah sistem yang di dalamnya memuat n buah persamaan diferensial, dengan n buah fungsi yang tidak diketahui, dimana n merupakan bilangan bulat positif lebih besar sama dengan 2 (Finizio dan Ladas, 1982: 132). Antara persamaan diferensial yang satu dengan yang lain saling keterkaitan dan konsisten.

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

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= g_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= g_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \end{aligned} \quad (2.6)$$

Dengan $x_1, x_2, \dots, x_n$ adalah variabel bebas dan t adalah variabel terikat,

sehingga $x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), x_n = x_n(t)$ dimana $\frac{dx_n}{dt}$ 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

(Claudia, 2004: 702).

2.2 Kestabilan Titik Kritis dari Sistem Otonomus

Kalau kita amati, rupanya pertumbuhan populasi tidak pasti eksponensial murni, karena populasi akan menuju tak hingga jika waktunya menuju tak hingga. Sehingga kita perlu pemodelan yang lebih realistis untuk kasus ini, jika suatu populasi menjadi besar, maka mereka akan lebih kompetitif baik untuk makanan, air, tempat untuk hidup bahkan berebut pasangan untuk berkembang biak.

Perhatikan persamaan diferensial berikut ini:

$$\frac{dp}{dt} = h(p)p = f(p) \quad (2.7)$$

Rata-rata pertumbuhan dalam persamaan diferensial diatas hanya bergantung pada ukuran populasi itu sendiri (pada $h(p)$, fungsi p tidak harus bergantung waktu, dia bisa berupa nilai atau konstanta sesuai dengan asumsi yang kita terapkan pada model tersebut). Persamaan diferensial diatas disebut sebagai persamaan *autonomous*. Dan perhatikan sistem persamaan diferensial berikut ini:

$$x' = f(x, y), y' = g(x, y) \quad (2.8)$$

dimana fungsi – fungsi f dan g bebas dari waktu sehingga dinamakan *sistem autonomous*.

Sebuah titik (x_0, y_0) merupakan titik kritis (atau titik kesetimbangan) dari sistem (2.8) jika $f(x_0, y_0) = 0$ dan $g(x_0, y_0) = 0$. Karena turunan suatu konstanta sama dengan nol, akibatnya jika titik (x_0, y_0) merupakan titik kritis dari (2.8), maka sepasang fungsi konstan

$$x(t) \equiv x_0, y(t) \equiv y_0 \quad (2.9)$$

merupakan penyelesaian dari (2.8) untuk semua t . Jika penyelesaian persamaan (2.8) dekat dengan penyelesaian (2.9) pada $t = 0$ akan tetap dekat dengan (2.9) untuk seluruh waktu $t > 0$ berikutnya maka penyelesaian (2.9) atau titik kritis (x_0, y_0) , disebut stabil (Finizio, 1982: 289 - 291). Sehingga dapat didefinisikan:

Titik kritis (x_0, y_0) atau penyelesaian konstan (2.9) dari sistem (2.8) disebut stabil jika untuk setiap bilangan ϵ positif ada suatu δ positif demikian sehingga setiap penyelesaian $(x(t), y(t))$ dari persamaan (2.8) pada $t = 0$ memenuhi

$$[x(0) - x_0]^2 + [y(0) - y_0]^2 < \delta \quad (2.10)$$

memenuhi

$$[x(t) - x_0]^2 + [y(t) - y_0]^2 < \epsilon \quad (2.11)$$

Untuk semua $t \geq 0$ (Finizio, 1982: 292).

Bila sistem otonomus (2.8) linier dengan koefisien konstan, yaitu bila sistem otonomus tersebut berbentuk :

$$\begin{aligned} x' &= ax + by \\ y' &= cx + dy \end{aligned} \quad (2.12)$$

dengan a, b, c dan d adalah konstanta, kita dapat memperoleh penyelesaian yang eksplisit. Jika dimisalkan $ad - bc \neq 0$ maka titik $(0,0)$ adalah satu satunya titik kritis persamaan (2.12) dan penyelesaian dari sistem (2.12) berbentuk:

$$x = Ae^{\lambda t} \text{ dan } y = Be^{\lambda t}$$

dimana merupakan akar dari persamaan karakteristik

$$\lambda^2 - (a - d)\lambda + (ad - bc) = 0 \quad (2.13)$$

sifat stabilitas titik kritis (0,0) dari sistem (2.12) hampir seluruhnya tergantung pada akar - akar dari persamaan (2.13). Sehingga berlaku teorema:

Teorema 1

- a. Titik kritis (0,0) dari sistem (2.12) stabil, jika dan hanya jika, kedua akar dari persamaan (2.13) adalah riil dan negatif atau mempunyai bagian riil tak positif.
- b. Titik kritis (0,0) dari sistem (2.12) stabil asimtotis, jika dan hanya jika kedua akar dari persamaan (2.13) adalah riil dan negatif atau mempunyai bagian riil negatif.
- c. Titik kritis (0,0) dari sistem (2.12) tak stabil, jika salah satu (atau kedua akar) akar dari persamaan (2.13) adalah riil dan positif atau jika paling sedikit satu akar mempunyai bagian riil positif (Finizio dan Ladas, 1982:293).

Sistem persamaan diferensial tak linier seringkali muncul dalam penerapan, misalnya dalam model predator prey. Tetapi hanya beberapa tipe persamaan diferensial tak linier yang dapat diselesaikan secara eksplisit. Sedangkan persamaan diferensial tak linier yang tidak dapat diselesaikan secara eksplisit, dapat diselesaikan dengan melinierkan terlebih dahulu (untuk persamaan yang dapat dilinearkan). Misalkan sistem (2.8) dari dua persamaan diferensial tak linier dengan dua fungsi yang tak diketahui yang berbentuk :

$$\begin{cases} x' = ax + by + F(x, y) \\ y' = cx + dy + G(x, y) \end{cases}$$

(2.14)

Dimana $ad - bc \neq 0$ dan $F(0,0) = G(0,0) = 0$. Jadi $(0,0)$ merupakan titik kritis dari (2.14). Selanjutnya andaikan bahwa fungsi- fungsi F dan G kontinyu dan mempunyai turunan parsial pertama yang kontinyu di dekat titik asal $(0,0)$ dan bahwa

$$\lim_{(x,y) \rightarrow (0,0)} \frac{F(x,y)}{\sqrt{x^2 + y^2}} = \lim_{(x,y) \rightarrow (0,0)} \frac{G(x,y)}{\sqrt{x^2 + y^2}} = 0$$

sehingga sistem linear

$$\begin{cases} x' = ax + by \\ y' = cx + dy \end{cases} \quad (2.15)$$

merupakan hampiran yang baik untuk persamaan (2.14). Sehingga berlaku :

Teorema 2

- Titik kritis $(0,0)$ dari sistem tak linier (2.14) adalah stabil asimtotis jika titik kritis $(0,0)$ dari sistem yang dilinierkan (2.15) adalah stabil asimtotis.
- Titik kritis $(0,0)$ dari sistem taklinier (2.14) adalah tak stabil jika titik kritis $(0,0)$ dari sistem (2.15) adalah tak stabil (Finizio dan Ladas, 1982: 294).

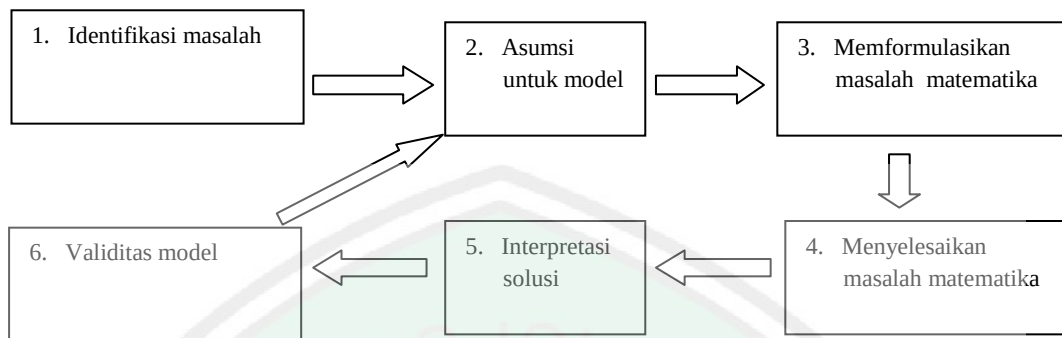
2.4 Model Matematika

Pemecahan masalah dalam dunia nyata dengan matematika dilakukan dengan mengubah masalah tersebut menjadi bahasa matematika, proses tersebut disebut pemodelan secara matematik atau model matematika (Baiduri, 2002:1). Jadi pemodelan matematika dapat dipandang sebagai terjemahan dari fenomena atau masalah menjadi permasalahan matematika. Informasi matematika yang diperoleh dengan melakukan kajian matematika atas model tersebut dilakukan sepenuhnya dengan menggunakan kaedah - kaedah matematika .

Model matematika seringkali digunakan untuk menjelaskan fenomena dalam bidang biologi, ekologi, fisika dan lain-lainnya, Fenomena-fenomena tersebut seringkali dimodelkan oleh persamaan diferensial. Persamaan diferensial digunakan untuk merepresentasikan proses yang kontinyu. Jika persamaan diferensial tersebut adalah tak-linear, penyelesaian analitik umumnya sulit didapatkan sehingga penyelesaian umumnya diperoleh secara numerik.

2.4.1 Langkah Pemodelan Matematika

Dalam bagian ini disajikan proses formulasi fenomema/kelakuan dunia nyata dalam bentuk matematika. Matematika yang digunakan adalah persamaan diferensial. Langkah dalam pemodelan masalah dunia nyata diilustrasikan dalam diagram berikut:



Gambar 2.1 Suatu Langkah Dalam Pemodelan Matematika

Keterangan :

1. Identifikasi masalah yaitu mampu memahami masalah yang akan dirumuskan sehingga dapat ditranslasi ke dalam bahasa matematika.
2. Asumsi untuk model. Dengan cara menyederhanakan banyaknya faktor yang berpengaruh terhadap kejadian yang sedang diamati dengan mengasumsi hubungan sederhana antara variabel.
3. Mengformulasikan model

Merumuskan model matematika dengan mengenali dan menamai variabel bebas dan tak bebas, membuat anggapan yang menyederhanakan kejadian seperlunya sehingga membuatnya dapat tertelusuri secara matematika. Menerapkan matematika yang kita ketahui pada model matematika yang telah dirumuskan dengan tujuan mendapatkan kesimpulan.

4. Menyelesaikan model

Setelah model diperoleh kemudian diselesaikan secara matematis, dalam hal ini model yang digunakan dan penyelesaiannya menggunakan persamaan diferensial.

5. Interpretasi solusi

Apabila pemodel mengalami kesulitan untuk menyelesaikan model dan interpretasi model, maka ke langkah 2 dan membuat asumsi sederhana tambahan atau kembali ke langkah 1 untuk membuat definisi ulang dari permasalahan.

6. Validasi model

Sebelum menyimpulkan kejadian dunia nyata dari hasil model, terlebih dahulu model tersebut harus diuji. Beberapa pertanyaan yang diajukan sebelum melakukan uji dan mengumpulkan data, yaitu : 1) apakah model menjawab masalah yang telah diidentifikasi? 2) apakah model membuat pemikiran yang sehat? 3) apakah data (sebaiknya menggunakan data aktual yang diperoleh dari observasi empirik) dapat dikumpulkan untuk menguji dan mengoperasikan model dan apakah memenuhi syarat apabila diuji (Vivi Aida, 2009: 23 - 24).

2.5 Model Populasi

Suatu populasi dapat dikatakan tumbuh secara eksponensial apabila semua individu atau makhluk hidup dalam populasi tersebut berkembang secara bebas, tidak dibatasi lingkungan sekitar sehingga tidak ada kompetisi yang terjadi antara satu spesies dengan spesies lain. Laju perubahan dari ukuran populasi dapat ditentukan dari laju kelahiran, kematian dan laju migrasi yang telah diketahui.

Suatu populasi dapat dikatakan tertutup apabila tidak ada satupun spesies yang migrasi baik masuk maupun keluar dari populasi tersebut. Dalam bentuk matematika, pernyataan dari asumsi-asumsi diatas dapat ditunjukkan bahwa jika

ukuran populasi pada saat ke- t adalah $N(t)$ maka untuk waktu h yang sekecil mungkin (pada saat $t+h$), angka kelahiran dapat didekati dengan menggunakan $bhN(t)$ untuk suatu konstanta b . Demikian juga untuk angka kematian dari populasi tersebut dapat didekati dengan $\mu hN(t)$ untuk suatu konstanta μ . Oleh karena itu, perubahan populasi $N(t+h) - N(t)$ dapat didekati dengan $bhN(t) - \mu hN(t)$ kemudian diperoleh:

$$N(t+h) - N(t) \approx (bh - \mu h) \rightarrow N(t+h) - N(t) \approx (b - \mu)N(t)$$

untuk limit dari ruas kiri saat $h \rightarrow 0$ diperoleh

$$\frac{dN}{dt} = (b - \mu)N(t) \rightarrow \frac{dN}{dt} = rN(t)$$

dengan asumsi $N(t)$ terdiferensial dan $r = b - \mu$. Solusi dari persamaan diferensial diatas adalah $N(t) = ce^{rt}$. Untuk memperoleh nilai konstanta c maka pada saat $t = 0$ diperoleh solusi umum

$$N(t) = e^{rt} N_0$$

yang mana pada $r > 0$ populasi akan tumbuh pada saat $t \rightarrow \infty$, kemudian untuk $r < 0$ mengimplikasikan bahwa populasi akan menurun menuju 0 pada saat $t \rightarrow \infty$ (Murray, 1989:1).

2.6 Model Populasi Sel Tumor - Sel Efektor Dengan Perlambatan

Waktu perlambatan sangat diperlukan untuk diperhitungkan di dunia pemodelan karena keputusan seringkali dibuat berdasarkan pada keterangan realita. Merupakan hal yang penting untuk mempertimbangkan model populasi dimana laju pertumbuhan populasi tidak hanya bergantung pada ukuran populasi pada saat waktu tertentu tetapi juga tergantung pada ukuran populasi pada $(t - \tau)$, dimana τ adalah waktu perlambatan.

Berikut adalah model populasi sel tumor-sel efektor yang diperkenalkan oleh Kuznetsov dan Taylor (1994) yang dimodifikasi dan ditransformasi dengan perlambatan waktu yaitu:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \sigma + \omega x(t - \tau)y(t - \tau) - \delta x \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha y(1 - \beta y) - xy\end{aligned}\tag{2.16}$$

dimana parameter $\sigma, \omega, \tau, \delta, \alpha$ dan β sama dengan persamaan (2.12) dan τ adalah konstan waktu perlambatan dari reaksi sistem imun. Untuk menganalisis solusinya diperlukan lemma berikut:

Lemma 1: Sebuah solusi unik untuk persamaan (2.13) ada untuk setiap $t > 0$.

Bukti: Karena sisi kanan dari persamaan (2.13) adalah fungsi kontinyu Lipschitz maka ada solusi unik untuk persamaan (2.13) untuk sembarang fungsi awal kontinyu (x_0, y_0) . Akan ditunjukkan bahwa solusi ini ada untuk setiap $t > 0$.

Andaikan $t \in [0, \tau]$. Kita tahu $x(t - \tau)$ dan $y(t - \tau)$ dan oleh karena itu kita dapat menyelesaikan persamaan pertama dengan menggunakan rumus

$$x(t) = x_0(0)e^{-\delta t} + e^{-\delta t} \int_0^t e^{\delta s} (\sigma + \omega x_0(t - \tau)y_0(t - \tau)) ds$$

dengan diketahui $x(t)$ kita dapat mengestimasi persamaan kedua :

$$\dot{y}(t) \leq \alpha y(t)(1 - \beta y(t)) + x_{\max} y(t)$$

dimana $x_{\max}$ adalah nilai maksimum dari x pada $[0, \tau]$. Jadi

$$\dot{y}(t) \leq (\alpha + x_{\max}) y(t) \left(1 - \frac{\alpha \beta}{\alpha x_{\max}} y(t)\right)$$

Oleh karena itu,

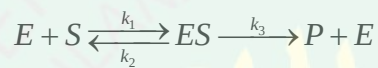
$$y(t) \leq \max(y_0(0), \frac{\alpha + x_{\max}}{\alpha \beta})$$

Ini mengimplikasikan bahwa $y(t)$ dan turunannya terbatas pada interval $[0, \tau]$.

Jadi solusi dari persamaan (2.13) ada pada interval $[0, \tau]$ (Galach, 2003:399 - 401).

2.7 Mekanisme Michaelis Menten

Mekanisme Michaelis Menten adalah mekanisme sederhana tentang kinetika enzim. Menurut mekanisme ini, substrat S dikombinasikan dengan molekul enzim E membentuk kompleks enzim - substrat ES. Kemudian senyawa kompleks ES mengalami dua kemungkinan penguraian yaitu menjadi E dan S kembali atau menghasilkan E dan produk P .



Reaksi enzim tersebut dapat dimodelkan dalam sistem persamaan diferensial berikut:

$$\begin{aligned}\frac{ds}{dt} &= k_2c - k_1se \\ \frac{de}{dt} &= (k_2 + k_3)c - k_1se \\ \frac{dc}{dt} &= k_1se - (k_2 + k_3)c \\ \frac{dp}{dt} &= k_3c\end{aligned}\tag{2.19}$$

dimana

$e(t) = [E](t)$ = konsentrasi enzim pada saat t

$s(t) = [S](t)$ = konsentrasi substrat pada saat t

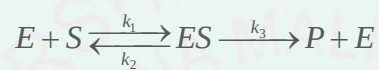
$c(t) = [ES](t)$ = konsentrasi kompleks substrat – enzim pada saat t

$p(t) = [P](t)$ = konsentrasi produk pada saat t

Kemudian sistem persamaan (2.19) direduksi hingga diperoleh

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\mu_{\max} s}{km + s} \quad (2.20)$$

Proses reduksi keempat persamaan ke dalam persamaan (2.20) kemudian menghasilkan persamaan Michaelis Menten adalah sebagai berikut:



Reaksi enzim tersebut dapat dimodelkan dalam sistem persamaan diferensial (2.19). Selanjutnya misalkan e_t menyatakan enzim total yaitu jumlah enzim bebas E dan enzim terikat ES maka

$$\begin{aligned} e_t &= e + c \\ e &= e_t - c \end{aligned}$$

ketika sistem reaksi berada dalam keadaan seimbang maka kecepatan pembentukan ES sama dengan kecepatan penguraian ES .

$$\begin{aligned} k_1 se &= (k_2 + k_3)c \\ k_1(e_t - c)s &= (k_2 + k_3)c \\ k_1 e_t s - k_1 cs &= (k_2 + k_3)c \\ k_1 e_t s &= (k_1 s + k_2 + k_3)c \\ c &= \frac{k_1 e_t s}{(k_1 s + k_2 + k_3)} \end{aligned}$$

$$c = \frac{e_t s}{s + (k_2 + k_3) / k_1} \quad (2.21)$$

substitusi persamaan (2.21) ke $\frac{dp}{dt} = k_3c$ diperoleh

$$\frac{dp}{dt} = \frac{k_3 e_t s}{s + (k_2 + k_3) / k_1} \quad (2.22)$$

bila konsentrasi substrat cukup besar sehingga semua enzim terikat kepadanya yaitu dalam bentuk kompleks ES , maka akan didapat $\frac{dp}{dt}$ yang maksimum yaitu

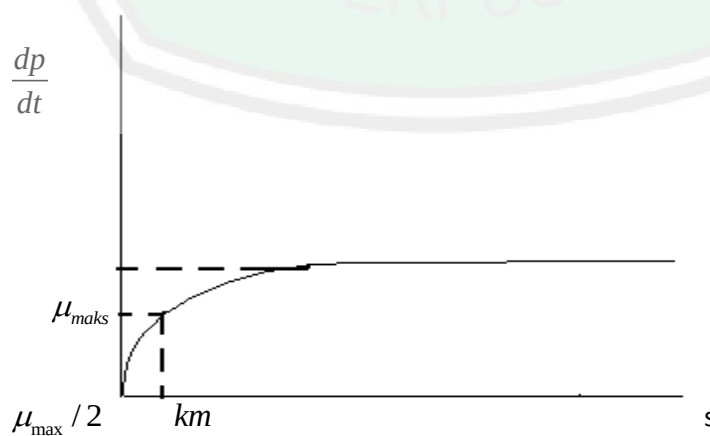
$$\mu_{maks} = k_3 e_t \quad \text{sehingga} \quad k_3 e_t \text{ merupakan laju maksimum reaksi enzim yang} \\ \text{dinotasikan} \quad \mu_{maks} = k_3 e_t \quad (2.23)$$

dengan memisalkan $km = (k_2 + k_3) / k_1$ dan mensubstitusikan persamaan (2.23)

dalam persamaan (2.22) diperoleh:

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\mu_{maks} s}{km + s} \quad (2.24)$$

Sementara itu grafik hubungan antara laju reaksi enzim dan konsentrasi substrat menurut Michaelis Menten dapat dilihat pada gambar 2.2



Gambar 2.2 Laju Reaksi Enzim Terhadap Konsentrasi Substrat

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

$$r(s) = \frac{\mu_{\max} s}{km + s}, s \geq 0 \quad (2.25)$$

dimana $\mu_{\max}$ dan km adalah konstanta positif. Persamaan (2.20) dikenal sebagai fungsi pertumbuhan monod. Grafik dari $r(s)$ akan mendekati nilai jenuh $\mu_{\max}$ yang merupakan laju pertumbuhan maksimal. Ketika $s = km$ maka $r(s) = \mu_{\max} / 2$, karena itu km disebut sebagai konstanta setengah saturasi. Konstanta ini juga sering disebut sebagai tetapan Michaelis Menten (Claudia, 2000:771-774).

2.8 Imunitas

Imunitas adalah kemampuan tubuh untuk mempertahankan diri melawan infeksi dan berupaya untuk membawanya kedalam sel dari orang atau hewan lain.

Karakteristik sistem imun:

1. Spesifitas, dapat membedakan berbagai zat asing.
2. Memikro organismeri dan amplifikasi, mengingat kembali kontak sebelumnya

3. Pengenalan bagian diri, membedakan bagian diri, membedakan agen asing dan sel tubuh sendiri.

Komponen respon imun

1. Antigen, yaitu zat yang menyebabkan respon imun spesifik. Terdiri dari :
 - Determinan antigenic (epitop) yaitu kelompok kimia terkecil dari suatu antigen yang mampu membangkitkan respon imun.
 - Hapten adalah senyawa kecil yang jika sendirian tidak dapat menginduksi respon imun, tetapi dapat menjadi imunogenik jika bersatu dengan carier yang berat molekulnya seperti protein serum.
2. Anti bodi, yaitu suatu protein yang dihasilkan oleh system imun sebagai respon terhadap keberadaan antigen. Terdiri dari 5 kelas antibodi yang disebut Immunoglobulin (A, D, E, G, M).
3. Immunoglobulin G

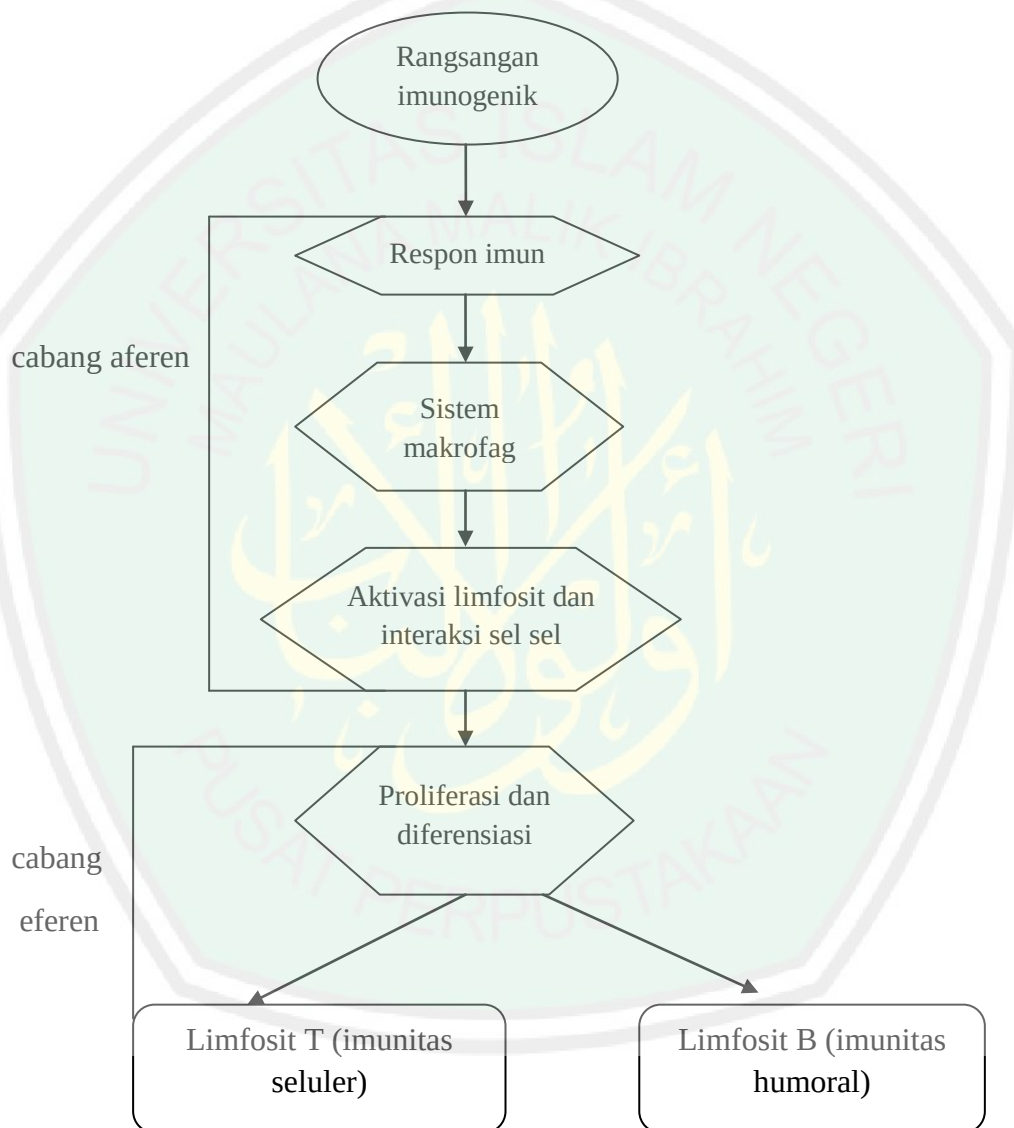
Daya kerjanya, menyirkulasi secara terus menerus melalui dinding kapiler kedalam cairan kedalam limfe dan kembali kedalam darah melalui duktus toratikus. Berperang melawan mikro organism dan toksinya Dapat melewati placenta untuk melewati janin.
4. Immunoglobulin M

Pertahanan garis pertama terhadap mikro organism yang bersirkulasi dan berusaha bermultiplikasi dalam darah.
5. Immunoglobulin D

Fungsi belum jelas, terdapat dalam darah dan limfe relatif sedikit. Daya kerja memicu respon imun.

6. Immunoglobulin E terdapat dalam darah sangat rendah

Daya kerja, bertanggung jawab terhadap asma ekstrinsik dan rhinitis alergika yang terjadi karena allergen (Setiadi., 2002).



Gambar 2.3 Mekanisme Efektor Dalam Respon Immunologik Spesifik

(Bellanti, 1993:14).

2.8.1 Komponen Sistem Imun

a. Fagosit

adalah salah satu elemen paling penting dalam sistem kekebalan. Fagosit disebut juga "*sel pembersih khusus*" yang memakan mikroba tak diinginkan yang masuk ke bagian dalam permukaan tubuh.

b. Makrofag

Makrofag berasal dari sumsum tulang. Karakteristik fagositosisnya menjadikan sel ini sebagai pasukan "*penyapu*" dalam sistem pertahanan. Mereka memusnahkan semua bahan yang harus dibersihkan, seperti mikroorganisme, kompleks antigen-antibodi, dan bahan-bahan lain dengan struktur serupa antigen. Di akhir proses, bahan yang dikelompokkan sebagai antigen akan dicerna, sehingga tidak lagi menjadi ancaman bagi tubuh.

c. Sel B

Sel B layaknya pabrik senjata di dalam tubuh. Pabrik ini memproduksi protein, disebut antibodi, yang dimaksudkan untuk menyerang musuh.

d. Sel T Penolong

Sel ini dapat dianggap sebagai administrator di dalam sistem per-tahanan. Pada tahap-tahap awal perang, ia menguraikan sifat-sifat sel asing yang diabsorpsi oleh makrofag dan sel penangkap antigen lainnya. Setelah menerima sinyal, mereka merangsang sel T pembunuh dan sel B untuk melawan. Stimulasi ini menyebabkan sel B memproduksi antibodi.



Gambar 2.4 Reaksi Sel T Penolong Dalam Melawan Gen Asing

e. Sel T Pembunuh

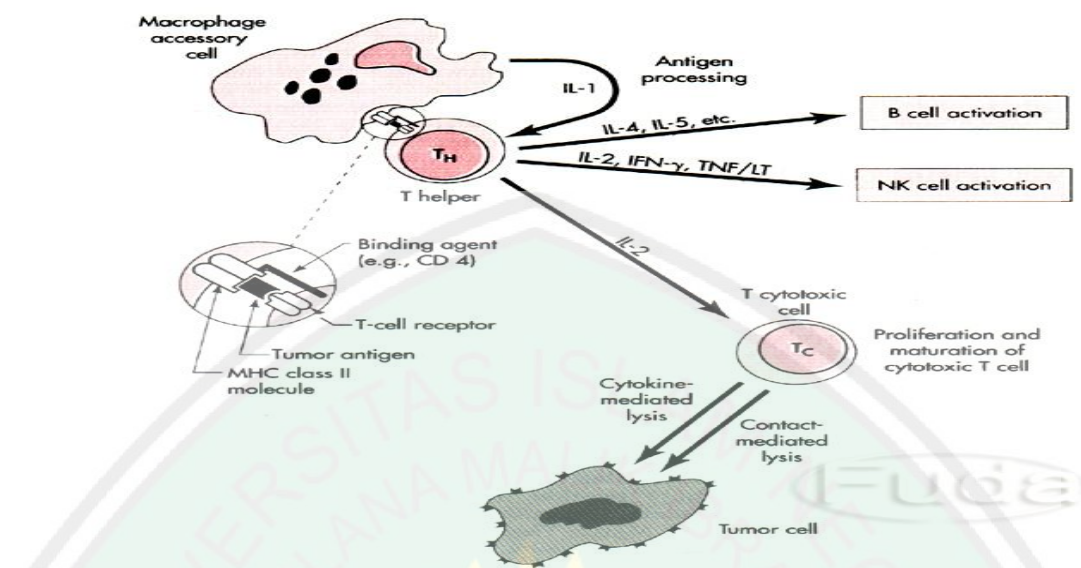
Sel T pembunuh adalah unsur paling efisien dalam sistem pertahanan. Sel T pembunuh terlebih dahulu harus membedakan antara sel normal dan sel yang di dalamnya terdapat musuh yang bersembunyi. Sel T pembunuh mengatasinya dengan bantuan sistem molekul KSU yang telah ada padanya (Harun Yahya, 2005).

2.8.2 Respon Imun Terhadap Sel Tumor

Sel tumor ialah sel tubuh yang mengalami transformasi dan tumbuh secara atonom lepas dari kendali pertumbuhan sel normal sehingga sel ini berbeda dari sel normal dalam bentuk dan strukturnya.

2.8.2.1 Efektivitas respon imun dalam melawan sel tumor

- Sel tumor berada pada situs daerah istimewa
- Modulasi antigen dari antien tumor
- Kehadiran dari “blocking” factor
- Supresor T limfosit
- Imun supresi oleh sel tumor
- Pertumbuhan pesat dari sel tumor.



Gambar 2.5. Respon Imun Terhadap Sel Tumor

Respon imun terhadap tumor:

- a. Imunitas humoral.
 lisis oleh antibodi dan komplemen, opsonisasi melalui antibodi dan komplemen hilangnya adhesi oleh antibodi.
- b. Imunitas selular.
 destruksi oleh sel.

Tumor dapat mengelabui sistem imun dengan berbagai macam cara:

1. Tumor dapat mengelabui sistem imun dengan berbagai cara, pertama tumor dapat memiliki imunogenitas yang rendah, beberapa tumor tidak memiliki peptide atau protein lain yang dapat ditampilkan oleh molekul MHC, oleh karena itu sistem imun tidak melihat ada sesuatu yang abnormal.
2. Beberapa sel tumor memproduksi faktor-faktor seperti TGF-β yang dapat secara langsung menghambat aktivitas sel (Diah Iswantini, 2009).

2.8.2.2 Proses Respon Imun

Di dalam nodus limfa pecah pertempuran antara penyerang tubuh dan pasukan pertahanan. Ketika sel tumor masuk melalui saluran limfatis, makrofag menelan sebagian penyerang itu, menghancurkannya, dan menunjukkan penanda identitas bakteri itu di permukaannya sendiri. Pesan kimiawi ini diberikan untuk semacam sel darah putih yang dikenal sebagai sel T penolong, yang menanggapi dengan memperbanyak dan melepaskan pesan kimia yang memanggil lebih banyak pasukan ke bagian itu. Sel T lain memberi isyarat kepada sel B untuk turun ke kancah pertempuran. Sebagian sel B mulai bereproduksi, dan sel-sel baru ini menyimpan informasi untuk membantu tubuh memerangi musuh yang sama di kemudian hari.

Selanjutnya makrofag menyapu habis, menelan gumpalan sel tumor sementara molekul protein tertentu dan antibodi membuat sel tumor mudah ditelan makrofag. Terkadang, protein tadi langsung membunuh sel tumor dengan merobek dinding selnya. Makrofag pembersih kemudian membersihkan seluruh nodus dari sisa-sisa pertempuran, menelan antibodi yang berserakan, sel tumor yang mati, dan puing-puing lain sampai infeksi itu hilang (Harun Yahya, 2005).

2.9 Konsep Keseimbangan Imunologik Dalam Perspektif Islam

Pada dasarnya agar dapat mengerti penyakit yang ditengahi secara imunologis, sistem imunologik dapat dipandang sebagai jaringan multi kompartemen yang dinamis dari elemen – elemen dengan fungsi – fungsi dan komponen komponen morfologik yang pernah berubah. Seperti pada mekanisme fisiologik, respon imunologik dapat dipandang sebagai sistem adaptasi dalam mana tubuh berupaya untuk mempertahankan homeostatis antara lingkungan internal tubuh dan lingkungan eksternal (Joseph A Bellanti , 1993: 15).

Di dalam kajian Islam Allah juga sudah mengatur dengan indah keseimbangan tersebut. Bahkan berabad – abad tahun yang lalu Allah telah menyebutkan firman-Nya dalam Al Quran surat Al Mulk ayat 3 dan 4:

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَوَاتٍ طِبَاقًا ۚ مَا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفَوتٍ ۚ فَارْجِعِ الْبَصَرَ
هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ۚ ثُمَّ ارْجِعِ الْبَصَرَ كَرَّتَيْنِ يَنقَلِبْ إِلَيْكَ الْبَصَرُ خَاسِئًا وَهُوَ حَسِيرٌ



Artinya: “Yang telah menciptakan tujuh langit berlapis-lapis. kamu sekali-kali tidak melihat pada ciptaan Tuhan yang Maha Pemurah sesuatu yang tidak seimbang. Maka lihatlah berulang-ulang, Adakah kamu Lihat sesuatu yang tidak seimbang? kemudian pandanglah sekali lagi niscaya penglihatanmu akan kembali kepadamu dengan tidak menemukan sesuatu cacat dan penglihatanmu itupun dalam Keadaan payah” (Al Mulk 67:3-4).

Dalam tafsir Jalalain al Mahalli dan Jalahudin as Suyuthi secara jelas mengatakan bahwa tidak ada satupun makhluk ciptaan Allah SWT yang tidak seimbang. Bahkan Abil Fida' Ismail bin Katsir dalam tafsir Ibnu Katsir mengatakan bahwa pada dasarnya manusia dan seluruh makhluk ciptaan Allah SWT layaknya sahabat yang tidak pernah berselisih karena merasa saling membutuhkan (Vivi Aida, 2009: 41).

Namun dalam imunologik, konfrontasi antara hospes dan benda asing ada kalanya terjadi suatu periode ketidakseimbangan (disequilibrium). Keseimbangan imunologik dinormalkan kembali oleh respon imunologik yang tepat. Gangguan dapat terjadi bila rangsang dan respons tidak sesuai satu sama lain. Suatu kekacauan pada homeostatis berakibat terjadinya sekuele yang tidak diinginkan yang diberi nama penyakit.

Adanya sepsis merupakan suatu contoh ketidakseimbangan dengan jumlah antigen yang bereplikasi melebihi kapasitas respons jaringan limforetikuler. Tidak adanya respons dikonfrontasikan dengan antigen dalam bentuk yang tidak mudah dikatabolisir. Sebaliknya juga terlihat dan terjadi bila jumlah antigen terlalu sedikit dapat menuju ketidakseimbangan imunologik. Tidak adanya respons dikonfrontasikan dengan antigen dalam bentuk yang tidak mudah dikatabolisir misalnya polisakarid pneumokokus. Peristiwa ini disebut paralisis zone tinggi. Ini mungkin mekanisme penyeimbangan yang mana hospes mempertahankan nonreaktifnya pada bahan dari tubuhnya sendiri "*self tolerance*".

Penyebab utama dari ketidakseimbangan imunologik, dikaitkan dengan penyimpangan kebiasaan dari sel sel sistem imunologik misalnya pada penyakit

defisiensi imun. Disini ada kemungkinan ada kegagalan dalam menghasilkan sejumlah sel efektor atau mungkin secara fungsional sel sel tersebut merupakan jenis yang cacat.

Penyimpangan secara kualitatif dapat juga terjadi pada infeksi alam, misalnya sesudah menderita tonsilitas streptokokus dapat berbentuk kompleks antigen – antibody yang merusak ginjal. Akhirnya penyimpangan ini dapat terjadi sebagai komplikasi dari vaksin (Joseph A Bellanti, 1993: 16).

Semua riset yang dilakukan di berbagai bidang ilmu menunjukkan bahwa semua makhluk hidup dan benda mati di bumi dan di langit telah diciptakan oleh Sang Pencipta dan dengan keagungan tak berhingga. Jelaslah bahwa semua sistem ini, seperti juga segala sesuatu yang lain di alam semesta, berada di bawah pengendalian Allah Yang Mahabesar. Ketakmampuan manusia untuk memecahkan semua misteri ini merupakan pertanda pasti bahwa masalah ini berada di luar jangkauan manusia dan merupakan hasil dari kebijaksanaan yang sangat agung, yaitu kebijaksanaan Allah.

Ketidakteraturan seperti itu diciptakan untuk suatu alasan yang tersembunyi supaya manusia dapat memahami dengan jelas bahwa kehidupan di dunia ini sementara dan sangat tidak sempurna. Tanpa keberadaan berbagai penyakit, manusia mungkin akan melupakan betapa tak berdayanya mereka terhadap Allah yang menciptakan mereka. Ketakberdayaan mereka dan ketidakmampuan mereka melawan kekuatan Allah, kenyataan bahwa teknologi yang berkembang dengan kehendak Allah, hanya dapat bermanfaat atas kehendak Allah (Mustamir, 2008:73).

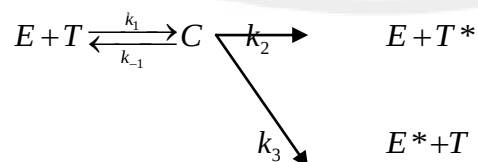
BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Analisis Model Kompetisi Sel Tumor dan Sel Efektor dengan Perlambatan Waktu.

Kompetisi sel tumor dan sistem imun dimulai ketika sel tumor dikenali sebagai benda asing dalam tubuh. Makropag menangkap, menyerap, memakan sel tumor dan mengekspresikan substansi yang ditelan tersebut kepada sel T helper atau sel efektor. Sel T helper tersebut tidak dapat membunuh sel tumor tetapi mengirim sinyal biokimia kepada sel pembunuh alami. Sel ini mampu mencari dan membunuh sel yang terinfeksi patogen. Sel T yang lain berkembangbiak dan mengeluarkan sitokin lain untuk menstimulus sel B dan sel pembunuh alami yang lebih banyak. Sebagian sel B mulai bereproduksi, dan mengeluarkan ribuan antibodi setiap detik selanjutnya sel-sel baru ini menyimpan informasi untuk membantu tubuh memerangi musuh yang sama di kemudian hari.

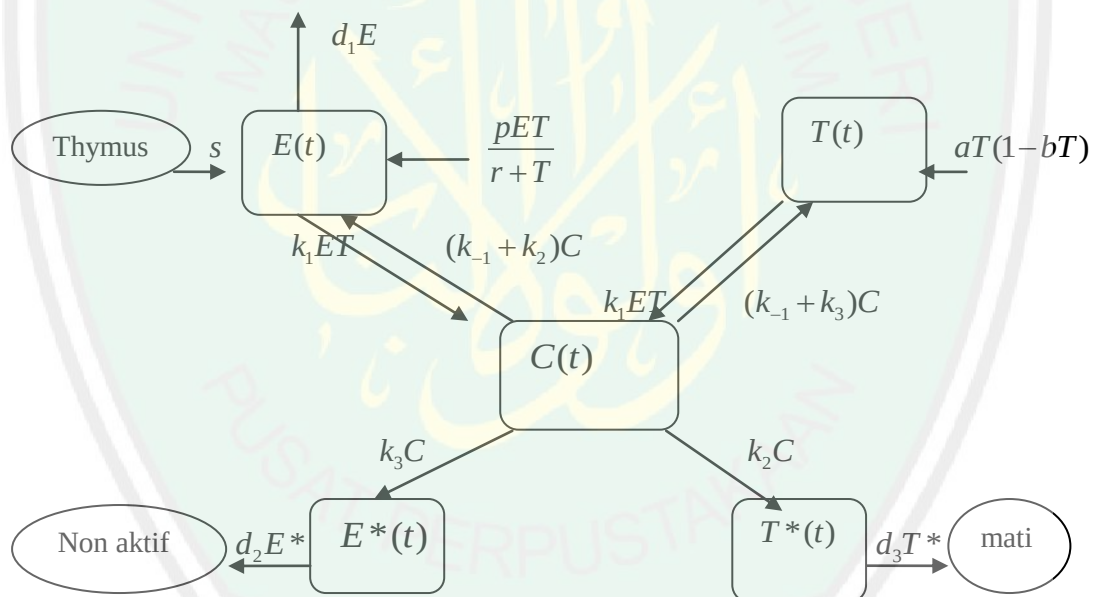
Kuznetsov dan Taylor menggambarkan kompetisi antara sel tumor (TCs) dan respon sel efektor (ECs) ke dalam skema kinetik sebagai berikut:



Gambar 3.1 Skema Kinetik Interaksi antara Sel Efektor dan Sel Tumor

Dalam mekanisme ini, sel efektor (ECs) bertemu dengan sel tumor (TCs) membentuk interaksi $EC-TC$ kompleks. Kemudian dari interaksi ini akan mengalami tiga kemungkinan yaitu tidak adanya pengaruh dan kerusakan pada masing – masing sel, interaksi $EC-TC$ menyebabkan reaksi respon imun humoral berupa lisis oleh antibodi atau interaksi $EC-TC$ menyebabkan sel efektor (ECs) menjadi non aktif.

Arus perpindahan materi dari masing – masing kompartemen disajikan pada gambar 3.2 .



Gambar 3.2 Arus Perpindahan Materi dari Masing – masing Kompartemen

Variabel dan parameter yang digunakan adalah sebagai berikut:

$E(t)$ = konsentrasi lokal dari sel efektor (ECs).

$T(t)$ = konsentrasi lokal dari sel tumor (TCs).

$C(t)$ = konsentrasi lokal dari $EC-TC$ kompleks.

$E^*(t)$ = konsentrasi lokal sel efektor non aktif.

$T^*(t)$ = konsentrasi lokal sel tumor yang terbunuh.

s = laju normal arus sel efektor yang telah siap melawan sel tumor.

$F(C,T)$ = akumulasi sel efektor ditempat terjadinya pertempuran dengan sel tumor.

d_1 = koefisien proses destruksi dan migrasi dari E .

d_2 = koefisien proses destruksi dan migrasi dari E^* .

d_3 = koefisien proses destruksi dan migrasi dari T^* .

a = koefisien pertumbuhan maximal sel tumor.

b = kapasitas lingkungan sel tumor.

k_1 = laju pengikatan sel tumor oleh sel efektor (ECs).

k_{-1} = laju netral (tidak saling berpengaruh) antara sel efektor dan sel tumor.

k_2 = laju interaksi $EC - TC$ untuk lisis oleh antibodi.

k_3 = laju interaksi $EC - TC$ untuk menonaktifkan sel efektor.

Misalkan $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$, $E^*(t)$ dan $T^*(t)$ berturut – turut menyatakan jumlah konsentrasi ECs, konsentrasi TCs, konsentrasi $EC - TC$ kompleks, konsentrasi ECs non aktif dan konsentrasi sel tumor yang mati. Laju perubahan dari kelima variabel tersebut diperoleh dengan asumsi sebagai berikut:

1. Tymus, memproduksi sel efektor (ECs) dengan laju konsentrasi konstans s .

$$\frac{dE}{dt} = s \quad (3.1)$$

2. Selain dari tymus, penambahan konsentrasi sel efektor (ECs) juga dipengaruhi oleh akumulasi sel efektor (ECs) di tempat pertempuran dengan sel tumor yaitu

$$\frac{dE}{dt} = F(C, T) = \frac{pET}{r + T} \quad (3.2)$$

3. Perubahan konsentrasi sel efektor juga dipengaruhi oleh aktifitas destruksi dan migrasi sehingga laju konsentrasi sel efektor (ECs) adalah

$$\frac{dE}{dt} = -d_1 E \quad (3.3)$$

4. Bentuk $-k_1 ET$ mengasumsikan perubahan konsentrasi sel efektor dalam aliran darah, berbanding lurus dengan konsentrasi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs) dengan laju pengikatan k_1 yaitu

$$\frac{dE}{dt} = -k_1 ET \quad (3.4)$$

5. Penambahan konsentrasi sel efektor (ECs) juga dipengaruhi adanya lisis oleh antibodi dan berbanding lurus dengan konsentrasi $EC-TC$ kompleks akibat interaksi kedua sel yaitu

$$\frac{dE}{dt} = (k_{-1} + k_2)C \quad (3.5)$$

Dari persamaan (3.1) – (3.5) dapat dibuat model laju konsentrasi sel efektor (ECs) yaitu

$$\frac{dE}{dt} = s + F(C, T) - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2)C$$

6. Konsentrasi sel tumor dipengaruhi pertumbuhan maximum sel tumor (TCs) juga oleh kapasitas lingkungan. Laju konsentrasi sel tumor diasumsikan mengikuti fungsi pertumbuhan logistik, yaitu

$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT) \quad (3.6)$$

7. Pengikatan sel tumor oleh sel efektor mengakibatkan perubahan laju konsentrasi sel tumor (TCs) yaitu

$$\frac{dT}{dt} = -k_1ET \quad (3.7)$$

8. Penambahan konsentrasi sel tumor juga disebabkan adanya aktifitas sel tumor (TCs) untuk menonaktifkan sel efektor yaitu

$$\frac{dT}{dt} = (k_{-1} + k_3)C \quad (3.8)$$

Dari persamaan (3.6) – (3.8) dapat dibuat model laju konsentrasi sel tumor (TCs) yaitu

$$\frac{dT}{dt} = aT(1-bT) - k_1ET + (k_{-1} + k_3)C$$

9. Bentuk k_1ET mengasumsikan perubahan konsentrasi dipengaruhi oleh laju pengikatan sel tumor oleh sel efektor dalam aliran darah dan berbanding lurus dengan konsentrasi sel efektor dan sel tumor sehingga

$$\frac{dC}{dt} = k_1ET \quad (3.9)$$

10. Pengurangan konsentrasi $EC-TC$ kompleks disebabkan adanya aktifitas lisis oleh antibodi dan juga aktifitas sel tumor untuk menonaktifkan sel efektor sehingga laju konsentrasi $EC-TC$ kompleks adalah

$$\frac{dC}{dt} = -(k_{-1} + k_2 + k_3)C \quad (3.10)$$

Dari persamaan (3.9) – (3.10) dapat dibuat model laju konsentrasi $EC - TC$ kompleks yaitu

$$\frac{dC}{dt} = k_1ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C$$

11. Laju konsentrasi sel efektor non aktif disebabkan oleh adanya aktifitas sel tumor untuk menonaktifkan sel efektor

$$\frac{dE^*}{dt} = k_3C \quad (3.11)$$

12. Laju perubahan E^* karena proses destruksi dan migrasi E^* dengan laju d_2 adalah

$$\frac{dE^*}{dt} = -d_2E^* \quad (3.12)$$

Dari persamaan (3.11) – (3.12) dapat dibuat model laju konsentrasi sel efektor non aktif yaitu

$$\frac{dE^*}{dt} = k_3C - d_2E^*$$

13. Laju konsentrasi sel yang mati disebabkan adanya aktifitas lisis oleh antibodi dengan laju k_2 adalah

$$\frac{dT^*}{dt} = k_2C \quad (3.13)$$

14. Laju perubahan T^* karena proses destruksi dan migrasi T^* dengan laju d_3 adalah

$$\frac{dT^*}{dt} = -d_3T^* \quad (3.14)$$

Dari persamaan (3.13) – (3.14) dapat dibuat model laju konsentrasi sel tumor yang mati yaitu

$$\frac{dT^*}{dt} = k_2 C - d_3 T^*$$

Dengan demikian laju perubahan $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$, $E^*(t)$ dan $T^*(t)$ memenuhi sistem persamaan diferensial non linier sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= s + F(C, T) - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2)C \\ \frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT) - k_1 ET + (k_{-1} + k_3)C \\ \frac{dC}{dt} &= k_1 ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C \\ \frac{dE^*}{dt} &= k_3 C - d_2 E^* \\ \frac{dT^*}{dt} &= k_2 C - d_3 T^*\end{aligned}\tag{3.15}$$

Dalam model Kuznetsov dan Taylor digunakan pendekatan $\frac{dC}{dt} \approx 0$. Oleh karena itu, diasumsikan bahwa $C \approx KET$ dimana $K = k_1 / (k_2 + k_3 + k_{-1})$ dan model dapat direduksi menjadi dua persamaan yang mana mendeskripsikan kelakuan dari sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Setelah direduksi, model tersebut menjadi:

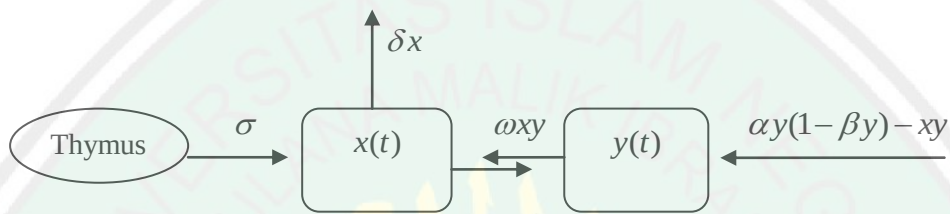
$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \sigma + \frac{\rho xy}{\eta + y} - \eta xy - \delta x \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha y(1 - \beta y) - xy\end{aligned}\tag{3.16}$$

Dimana x menotasikan kepadatan populasi sel efektor (ECs) dan y menotasikan kepadatan populasi sel tumor (TCs). Dan parameter model tersebut adalah

$$\sigma = \frac{s}{nE_0 T_0}, \quad \rho = \frac{fK}{Kk_2 T_0}, \quad \eta = \frac{g}{T_0}, \quad \mu = \frac{k_2}{k_3}, \quad \delta = \frac{d_1}{Kk_2 T_0}$$

$$\alpha = \frac{a}{Kk_2T_0}, \quad \beta = bT_0$$

Berdasarkan model persamaan (3.16) selanjutnya kita merubah model dengan menggantikan bentuk model Michaelis Menten dari fungsi R dengan bentuk Lotka Volterra. Dan disederhanakan ke dalam bentuk model kompartemen sebagai berikut:



Gambar 3.3 Model Kompartemen Kompetisi Sel Efektor dan Sel Tumor

$x(t)$ menotasikan kepadatan populasi sel efektor (ECs) pada saat t dan $y(t)$ menotasikan kepadatan populasi sel tumor (TCs) pada saat t . Parameter model kompartemen tersebut adalah sebagai berikut:

σ adalah koefisien laju persediaan sel efektor yang diproduksi thymus.

ω adalah koefisien laju interaksi sel efektor dengan sel tumor.

δ adalah koefisien laju kematian alami sel efektor.

α adalah koefisien laju pertumbuhan perkapita sel tumor.

β adalah kapasitas maksimal pertumbuhan sel tumor.

τ adalah perlambatan waktu reaksi sistem imun.

dimana $\alpha, \beta, \delta, \sigma$ adalah konstanta positif

Dimulai dengan menganalisis pembentukan model populasi sel efektor. Pertama, misalkan σ menyatakan banyaknya sel efektor yang dilepaskan thymus, sumsum tulang dan sumber lainnya karena kehadiran sel tumor pada saat t . Laju perubahan x pada waktu t berbanding lurus dengan banyak sel baru yang dihasilkan :

$$\frac{dx}{dt} = \sigma \quad (3.17)$$

Dengan kehadiran sel tumor, pertumbuhan sel efektor ditentukan juga oleh banyaknya pertemuan yang terjadi antara sel efektor dengan sel tumor. Dengan demikian laju perubahan sel efektor berbanding lurus dengan jumlah sel efektor yang melakukan kontak dengan sel tumor dengan laju ω . Jika pertemuan dengan sel tumor menyebabkan sel efektor menjadi non aktif, ω bernilai negatif dan bernilai positif jika pertemuan dengan sel tumor menyebabkan kematian sel tumor yaitu:

$$\frac{dx}{dt} = \omega xy \quad (3.18)$$

dari persamaan (3.2) – (3.3) selanjutnya dibuat model laju perubahan sel efektor terhadap waktu yaitu:

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \omega xy \quad (3.19)$$

perkalian ωx adalah tanggapan sel efektor secara numeris dan untuk perkalian ωxy menunjukkan bahwa kenaikan populasi sel efektor sebanding dengan

perkalian sel tumor yang melimpah. Namun kenaikan ini dilawan oleh laju kematian alami sel efektor karena sel efektor memiliki masa hidup yang terbatas, misalkan laju kematian alami dari sel efektor adalah δ , laju perubahan sel efektor akibat kematian alami adalah:

$$\frac{dx}{dt} = -\delta x \quad (3.20)$$

sehingga persamaan populasi sel efektor menjadi :

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \omega xy - \delta x \quad (3.21)$$

karena pada sistem imun memerlukan beberapa waktu untuk menentukan respon yang cocok setelah mengenali sel asing, Oleh sebab itu, dalam model dimasukkan waktu perlambatan (waktu τ) sehingga persamaan populasi sel efektor menjadi:

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \omega x(t-\tau)y(t-\tau) - \delta x \quad (3.22)$$

Selanjutnya dianalisis model populasi sel tumor. Laju pertumbuhan populasi sel tumor mengikuti laju pertumbuhan logistik. Secara matematis dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) \quad (3.23)$$

laju pertumbuhan tersebut proporsional baik terhadap besarnya populasi sel tumor maupun terhadap selisih $(1 - \beta y)$, dimana 1 adalah populasi maksimum yang

dapat ditunjang. Selain itu, populasi sel tumor ditentukan oleh banyaknya sel tumor yang dilawan sel efektor.

Untuk perkalian xy menunjukkan bahwa kenaikan populasi sel tumor sebanding dengan perkalian sel efektor yang melimpah. Tanda negatif pada bagian kanan persamaan untuk mendeskripsikan penurunan kelajuan dari populasi sel tumor terhadap pengaruh waktu. Sehingga persamaan populasi sel tumor menjadi:

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy \quad (3.24)$$

Jadi sistem persamaan model sel tumor – sel efektor tanpa perlambatan adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= \sigma + \omega xy - \delta x \\ \frac{dy}{dt} &= \alpha y(1 - \beta y) - xy \end{aligned} \quad (3.25)$$

Sedangkan dengan perlambatan yaitu

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \omega x(t - \tau)y(t - \tau) - \delta x \quad (3.26)$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy$$

3.2 Penentuan Nilai Variabel dan Parameter Model

Berdasarkan studi yang dilakukan Kuznetsov dan Taylor kemudian dimodifikasi oleh Magda Galach (2003), diperoleh estimasi untuk setiap parameter pada sistem persamaan (3.25) sebagai berikut:

Tabel 3.1 Nilai Syarat Awal

Variabel	Nilai	Satuan
x_0	6.5	sel/mm ³
y_0	2.5	sel/mm ³

Tabel 3.2 Nilai Parameter

Parameter	Nilai	Satuan
σ	0.1181	mm per hari
ω	0.04	per hari
τ	Bervariasi	skalar
δ	0.3743	per hari
α	1.636	per hari
β	0.002	mm per hari

3.3 Titik Keseimbangan Model

Titik keseimbangan sistem persamaan (3.25) dapat diperoleh jika

memenuhi $\frac{dy}{dt} = 0$ dan $\frac{dx}{dt} = 0$.

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \omega xy - \delta x = 0 \quad (3.26)$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy = 0 \quad (3.27)$$

Dari persamaan (3.27) diperoleh

$$y(\alpha - \alpha\beta y - x) = 0$$

$$y = 0 \text{ atau } (\alpha - \alpha\beta y - x) = 0.$$

Dengan mensubstitusikan $y = 0$ ke persamaan (3.25) diperoleh titik kesetimbangan awal dari sistem, yaitu $P_0 \left(y_0 = 0, x_0 = \frac{\sigma}{\delta} \right)$

titik ini menunjukkan keadaan bebas infeksi (*uninfected steady state*) karena pada kondisi ini tidak ada populasi sel efektor yang terinfeksi serta tidak ada sel tumor dalam darah artinya tidak terjadi kontak antara sel efektor dan sel tumor.

Selanjutnya dari persamaan (3.27) diperoleh

$$\alpha y(1 - \beta y) - xy = 0$$

$$\alpha y - \alpha\beta y^2 - xy = 0$$

$$y = 0, (\alpha - \alpha\beta y - x) = 0$$

$$x = \alpha - \alpha\beta y$$

substitusi x ke persamaan (3.26)

$$\sigma + \omega xy - \delta x$$

$$\sigma + \omega(\alpha - \alpha\beta y)y - \delta(\alpha - \alpha\beta y) = 0$$

$$\alpha\beta\omega y^2 - \alpha(\beta\delta + \omega)y + \alpha\delta - \sigma = 0$$

sehingga

$$x = -\alpha\beta y + \alpha$$

$$\alpha\beta\omega y^2 - \alpha(\beta\delta + \omega)y + \alpha\delta - \sigma = 0 \quad (3.27)$$

Karena pada sistem persamaan (3.27), persamaan kedua berbentuk persamaan

kuadrat dan diperoleh $D = b^2 - 4ac = (-\alpha(\beta\delta + \omega))^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma) > 0$.

Sehingga dengan rumus ABC didapatkan dua solusi $P_1 = (x_1, y_1)$ dan

$P_2 = (x_2, y_2)$ yaitu

$$\begin{pmatrix} y_1 = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) + \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega}, x_1 = \frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\omega} \\ y_2 = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega}, x_2 = \frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) + \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\omega} \end{pmatrix}$$

titik $P_1(x_1, y_1)$ dan $P_2(x_2, y_2)$ disebut juga sebagai titik kesetimbangan terinfeksi (*infected steady state*) karena pada kondisi ini jumlah sel tumor berada dalam kondisi tetap.

3.4 Kestabilan Titik Kesetimbangan

Linierisasi sistem persamaan (3.25) menggunakan matrik Jacobi menghasilkan

$$J = \begin{pmatrix} \omega y_0 - \delta & \omega x_0 \\ -y_0 & \alpha - 2\alpha\beta y_0 - x_0 \end{pmatrix}.$$

Untuk memeriksa kestabilan titik kesetimbangan pertama $P_0(y = 0, x = \frac{\sigma}{\delta})$ pada

sistem persamaan (3.25) yaitu dengan mensubstitusi $y = 0, x = \frac{\sigma}{\delta}$ pada matrik

Jacobi menghasilkan

$$\begin{pmatrix} -\delta & \omega\sigma/\delta \\ 0 & \alpha - \sigma/\delta \end{pmatrix}.$$

Dapat dikatakan bahwa agar titik kesetimbangan bebas infeksi stabil asimtotik, jumlah sel tumor semakin lama haruslah semakin mengecil. Titik kesetimbangan bebas infeksi akan stabil asimtotik jika dan hanya jika semua nilai eigen dari matrik Jacobi bernilai real negatif. Nilai eigen dapat dihitung dengan menyelesaikan $\det (J - \lambda I) = 0$ yaitu

$$\begin{pmatrix} -\delta - \lambda & \omega\sigma / \delta \\ 0 & \alpha - \sigma / \delta - \lambda \end{pmatrix} = 0$$

persamaan karakteristiknya adalah $(-\delta - \lambda)(\alpha - \sigma / \delta - \lambda) = 0$. Jelas bahwa $\lambda_1 < 0$ sedangkan untuk λ_2 bernilai negatif jika $\alpha < \frac{\sigma}{\delta}$. Jadi untuk $\alpha < \frac{\sigma}{\delta}$ titik kesetimbangan $P_0(y=0, x=\frac{\sigma}{\delta})$ adalah stabil asimtotik. Keadaan ini menyebabkan apabila sejumlah kecil populasi sel tumor dimasukkan dalam sistem tidak akan menyebabkan infeksi itu menetap. Dengan kata lain sistem tersebut akan kembali ke titik kesetimbangan bebas infeksi. Sebaliknya untuk $\alpha > \frac{\sigma}{\delta}$, titik kesetimbangan $P_0(y=0, x=\frac{\sigma}{\delta})$ adalah tidak stabil. Keadaan ini menyebabkan apabila sejumlah kecil populasi sel tumor dimasukkan dalam sistem akan menyebabkan infeksi menetap.

Untuk memeriksa stabilitas dari persamaan (3.25) pada titik P_1 dapat diketahui dari trace matrik Jacobi yang mana sebelumnya, persamaan dilinierkan disekitar $(0,0)$ sehingga dapat ditemukan trace dari matrik Jacobi

$$J = \begin{pmatrix} \omega y_1 - \delta & \omega x_1 \\ -y & \alpha - 2\alpha\beta y_1 - x_1 \end{pmatrix}$$

Jika $\text{tr}(J) > 0$ maka titik P_1 adalah tidak stabil.

$$\text{tr}J = \frac{\omega^2 - \omega(\alpha\beta + \beta\delta) - \alpha\beta^2\delta}{2\beta\omega} + \frac{\omega - \alpha\beta}{2\alpha\beta\omega} \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}$$

pertidaksamaan $\text{tr}J > 0$ adalah benar jika memenuhi kondisi berikut ini:

$$\alpha(\omega^2 - \omega(\alpha\beta + \beta\delta) - \alpha\beta^2\delta) > (-\omega + \alpha\beta) \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}$$

titik P_1 ada dan mempunyai koordinat non negatif ketika $\alpha\delta < \sigma$ dan $\omega < -\beta\delta$

selanjutnya mudah untuk menunjukkan bahwa $\omega^2 - \omega\beta(\alpha + \delta) - \alpha\beta^2\delta > 0$ dan kedua sisi dari pertidaksamaan adalah positif. Pengkuadratan dan penyederhanaan menghasilkan

$$-\sigma\omega^2 - \omega(\alpha^2\beta\delta - 2\alpha\beta\sigma) + \alpha^2\beta^2\delta^2 + \alpha^2\beta^2\delta - \alpha^2\beta^2\sigma < 0$$

hal tersebut mudah untuk menunjukkan bahwa untuk $\omega < -\beta\delta$ dan $\alpha\delta < \sigma$ pertidaksamaan ini benar. Karena titik P_1 ada, mempunyai koordinat non negatif dan $\text{tr}J > 0$ sehingga titik P_1 pada persamaan (3.25) adalah tidak stabil.

Kemudian untuk kestabilan dari titik kesetimbangan P_2

$$\left\{ y_2 = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega}, x_2 = \frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) + \sqrt{\alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}}{2\omega} \right\}$$

sama seperti menguji kestabilan titik kesetimbangan pertama P_0 kita linierkan

sistem persamaan (3.25) disekitar (0,0) maka akan kita dapatkan matrik Jacobi

$$J = \begin{pmatrix} \omega y_2 - \delta & \omega x_2 \\ -y_2 & \alpha - 2\alpha\beta y_2 - x_2 \end{pmatrix}$$

dengan menyelesaikan $\det(J - \lambda I) = 0$ didapatkan nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = \alpha - 2\alpha\beta \left(\frac{\alpha(\beta\delta + \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega} \right) - \left(\frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) + \sqrt{\alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}}{2\omega} \right)$$

$$\lambda_2 = \omega \left(\frac{\alpha(\beta\delta + \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega} \right) - \delta$$

selanjutnya akan lebih mudah menentukan kestabilan dengan mensubstitusikan

semua nilai parameter dalam tabel .

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= (1.636) - 2(1.636)(0.002) \\ &\left(\frac{(1.636)((0.002)(0.0545) + 0.015) - \sqrt{(1.636)^2((0.002)(0.545) - 0.015)^2 + 4(1.636)(0.002)(0.015)((1.636)(0.545) - 0.073)}}{2(1.636)(0.002)(0.015)} \right) \\ &- \left(\frac{-1.636((0.002)(0.545) - 0.015) + \sqrt{1.636^2((0.002)(0.545) - 0.015)^2 + 4(1.636)(0.002)(0.015)((1.636)(0.545) - 0.073)}}{2(0.015)} \right) \end{aligned}$$

$$\lambda_2 = 0.015 \left(\frac{1.636((0.002)(0.545) + 0.015) - \sqrt{1.636^2((0.002)(0.545) - 0.015)^2 + 4(1.636)(0.002)(0.015)((1.636)(0.545) - 0.073)}}{2(1.636)(0.002)(0.015)} \right) - 0.545$$

setelah dimasukkan semua nilai parameter ke persamaan karakteristik didapatkan nilai eigennya adalah

$$\lambda_1 = -9,790 \text{ dan } \lambda_2 = -237,3$$

jelas ketika $\lambda_1, \lambda_2 < 0$ bernilai real negatif maka stabil asimtotik. Ini berarti dengan awal yang berbeda beda akan didapatkan $x(t)$ dan $y(t)$ yang masing masing konvergen ke nilai 1,611 dan 7,54 (didapatkan dengan memasukkan (x_2, y_2) ke persamaan (3.25) dengan ketentuan menggunakan parameter pada tabel 3.2.

3.5 Penyelesaian Model Dinamik Kompetisi Sel Efektor dan Sel Tumor dengan Metode Runga Kutta Orde Empat

Misalkan sistem persamaan (3.25) ditulis dalam bentuk berikut:

$$\begin{aligned} \bar{x} &= f_1(t, x, y) \\ \bar{y} &= f_2(t, x, y) \end{aligned} \quad (3.28)$$

Akan dicari solusi numerik dari persamaan (3.28) pada selang waktu $[0, t_{maks}]$. Mula – mula selang waktu tersebut didiskritisasi menjadi $n+1$ titik. Antara satu titik dengan yang lainnya memiliki ukuran langkah yang sama yaitu h .

Besarnya h dihitung dengan rumus $\frac{t_{maks}}{n}$. Dari diskritisasi ini diperoleh titik – titik

pada domain waktu yaitu $t_j = t_1, t_2, \dots, t_{n+1}$. Selanjutnya untuk setiap titik dilakukan perhitungan nilai $x(t_j)$ dan $y(t_j)$ yang masing – masing merupakan taksiran bagi $x(t)$ dan $y(t)$.

Adapun algoritma metode Runga Kutta Orde Empat untuk menyelesaikan model pertama adalah sebagai berikut:

Input: t_0 (batas bawah dari interval waktu)

t_{maks} (batas atas dari interval waktu)

N (banyaknya iterasi)

x_0 (syarat awal untuk sel efektor)

y_0 (syarat awal untuk sel tumor)

Output: x_j (taksiran nilai x pada waktu t)

y_j (taksiran nilai y pada waktu t)

Langkah – langkah:

Langkah 1 : $h = t_{maks} / n$

2 : (inisialisasi syarat awal)

$$x_1 = x_0; y_1 = y_0; t_1 = 0$$

3 : Untuk $j = 1, \dots, n$ lakukan metode Runga Kutta dari langkah (4) sampai (8)

4 : Untuk $k = 1, 2, 3$ hitung

$$k_{1,k} = h * f_k(t_j, x_j, y_j)$$

5 : Untuk $k = 1, 2, 3$ hitung

$$k_{2,k} = h * f_k(t_j + h/2, x_j + k_{1,1}/2, y_j + k_{1,2}/2)$$

6 : Untuk $k = 1, 2, 3$ hitung

$$k_{3,k} = h * f_k(t_j + h/2, x_j + k_{2,1}/2, y_j + k_{2,2}/2)$$

7 : Untuk $k = 1, 2, 3$ hitung

$$k_{4,k} = h * f_k(t_j + h, x_j + k_{3,1}/2, y_j + k_{3,2}/2)$$

8 : memperbaharui nilai x , y dan t .

$$x_{j+1} = x_j + (k_{1,1} + 2k_{2,1} + 2k_{3,1} + k_{4,1})/6$$

$$y_{j+1} = y_j + (k_{1,2} + 2k_{2,2} + 2k_{3,2} + k_{4,2})/6$$

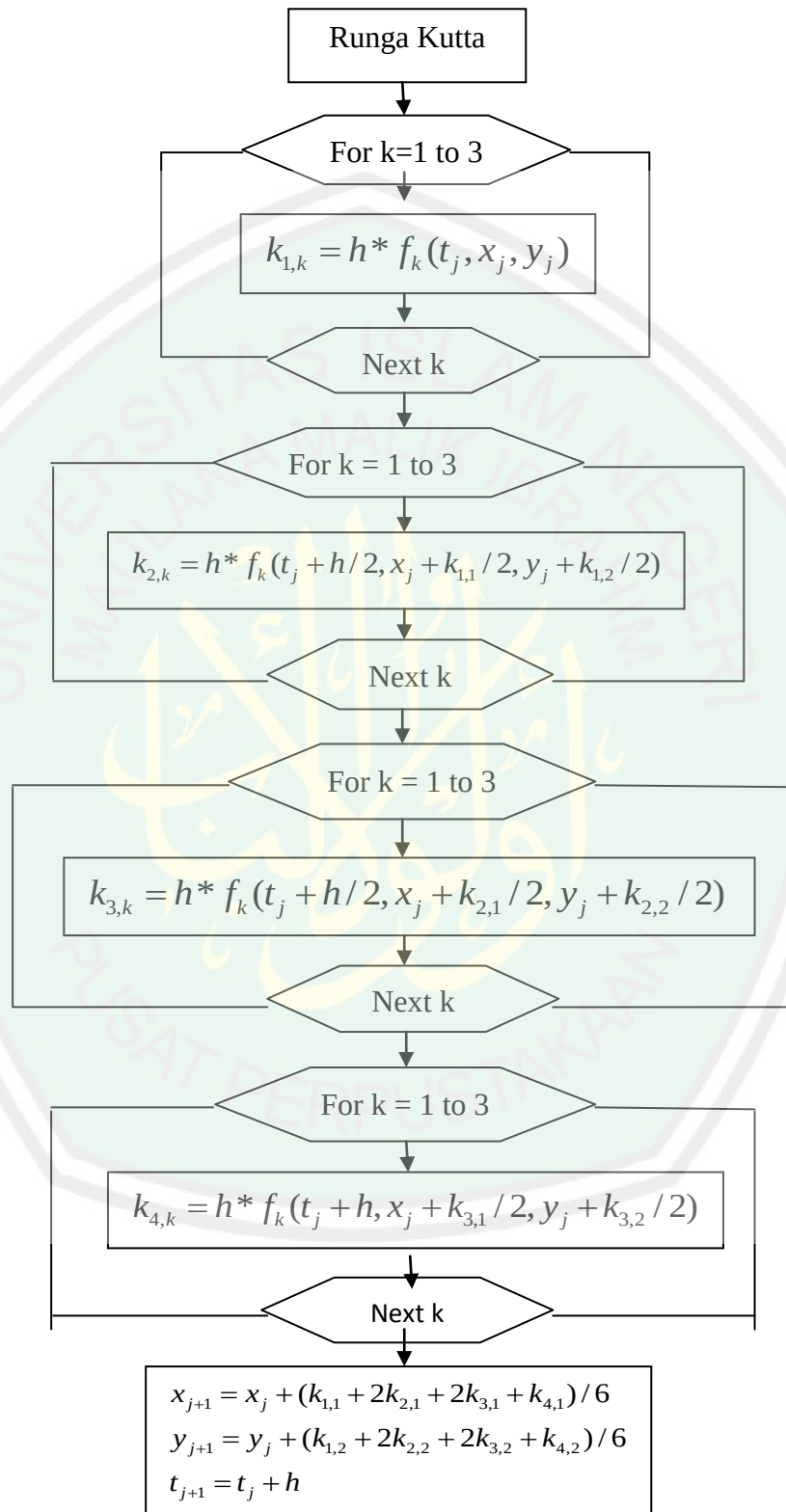
$$t_{j+1} = t_j + h$$

9 : Plot solusi numerik untuk semua x dan y pada domain waktu

$$\text{yaitu } t_j = t_1, t_2, \dots, t_{n+1}$$

10 : selesai

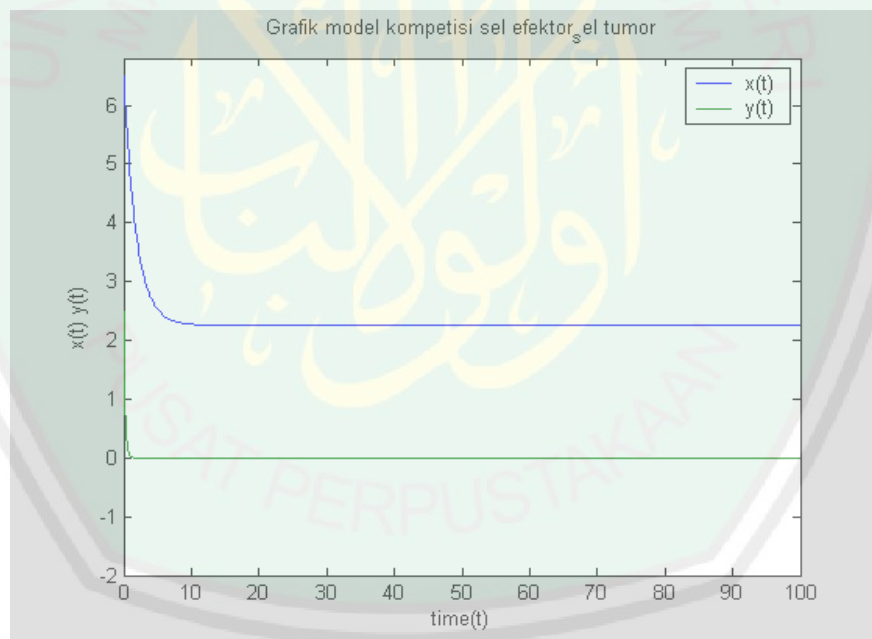
Flowchart dari metode Runga Kutta orde empat untuk menyelesaikan model pertama adalah sebagai berikut:



Gambar 3.4 Flowchart Metode Runga Kutta Orde Empat

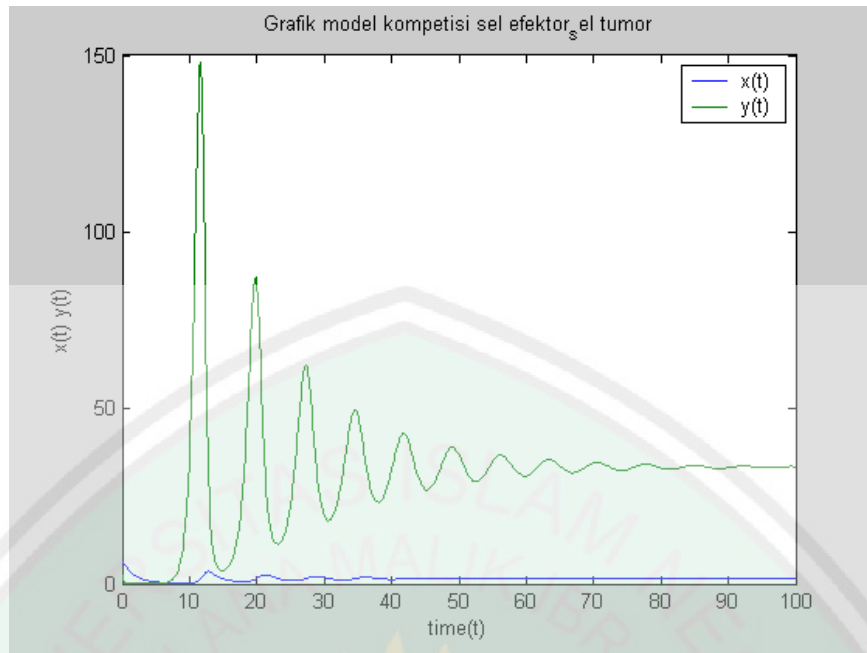
3.6 Solusi Numerik dan Interpretasi Model

Untuk melihat pertumbuhan sel efektor dan sel tumor sistem (3.25) diselesaikan secara numerik menggunakan metode Runga Kutta Orde Empat dengan menggunakan nilai syarat awal dan parameter pada tabel 3.1 dan 3.2. Pada titik kesetimbangan bebas infeksi yaitu $(2.25, 0)$ akan stabil asimtotik apabila $\alpha < \frac{\sigma}{\delta}$ dan menjadi tidak stabil jika $\alpha > \frac{\sigma}{\delta}$. Hal ini dapat dilihat pada gambar 3.5 dan 3.6.



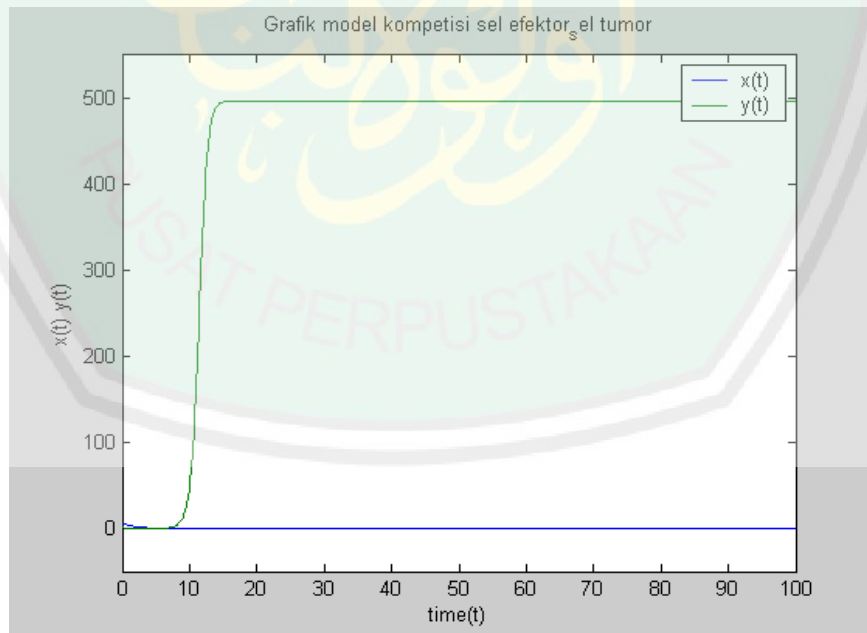
3.5

Gambar 3.5 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.25). Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan pada sistem adalah $\alpha = 1.636$, $\beta = 0.002$, $\delta = 0.545$, $\omega = 0.015$ $\sigma = 1.23$ dengan syarat awal $x(0) = 2.5$ dan $y(0) = 6.5$ selama 100 hari.



3.6

Gambar 3.6 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.25). Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan pada sistem adalah $\alpha = 1.636$, $\beta = 0.002$, $\delta = 0.545$, $\omega = 0.015$ $\sigma = 0.073$ dengan syarat awal $x(0) = 2.5$ dan $y(0) = 6.5$ selama 100 hari.



3.7

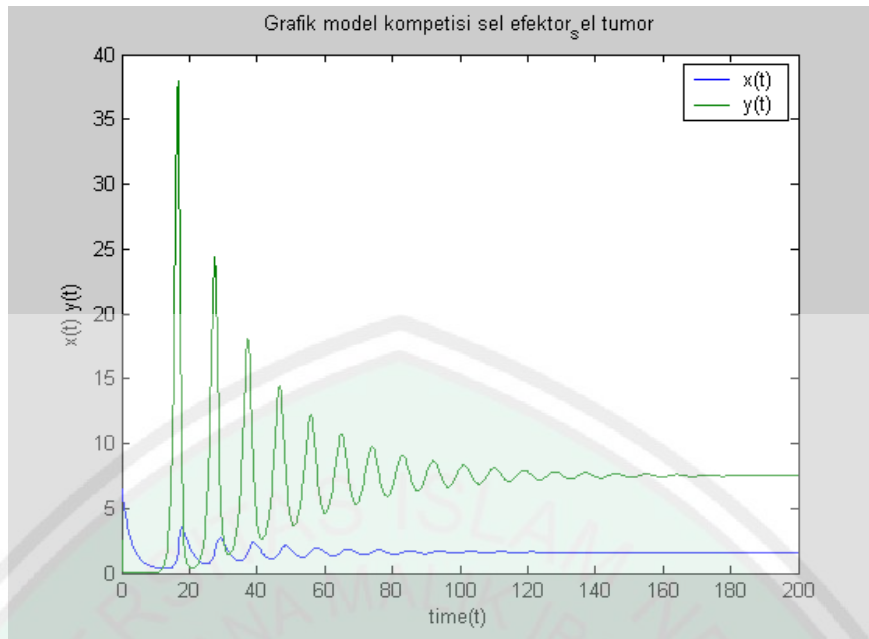
Gambar 3.7 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.25). Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan pada sistem adalah $\alpha = 1.636$, $\beta = 0.002$, $\delta = 0.545$, $\omega = -0.015$ $\sigma = 0.073$ dengan syarat awal $x(0) = 2.5$ dan $y(0) = 6.5$ selama 100 hari.

Pada gambar 3.5 tersebut terlihat bahwa solusi konvergen ke titik kesetimbangan yaitu (2.25,0). Hal ini sesuai dengan analisis sebelumnya yaitu karena $\alpha < \frac{\sigma}{\delta}$ maka titik kesetimbangan bebas infeksi adalah stabil asimtotik. Pada kondisi ini seseorang dalam keadaan sehat karena nilai populasi sel efektor yang cukup besar dan dalam waktu yang singkat sel tumor dapat dimusnahkan. Selanjutnya solusi numerik untuk $\alpha > \frac{\sigma}{\delta}$ ditunjukkan pada gambar 3.6. Pada gambar tersebut digunakan $\sigma = 0.073$. Sesuai dengan analisis pada bagian sebelumnya terlihat bahwa titik kesetimbangan bebas infeksi tidak stabil karena solusi konvergen ke titik kesetimbangan terinfeksi. Hal ini disebabkan pengaruh perubahan nilai parameter σ yang merupakan sumber penghasil sel efektor. Sesuai dengan asumsi model semakin besar nilai σ populasi sel efektor semakin banyak stimulus ke sel respon imun lain sehingga dimungkinkan mudah untuk membunuh sel tumor.

Gambar 3.6 karena $\alpha > \frac{\sigma}{\delta}$ dengan syarat awal yang diberikan tidak mungkin terjadi kondisi bebas infeksi. Keadaan ini menyebabkan apabila sejumlah kecil populasi tumor dimasukkan dalam sistem akan menyebabkan infeksi menetap. Dengan demikian α disebut angka yang menunjukkan tingkat infeksi.

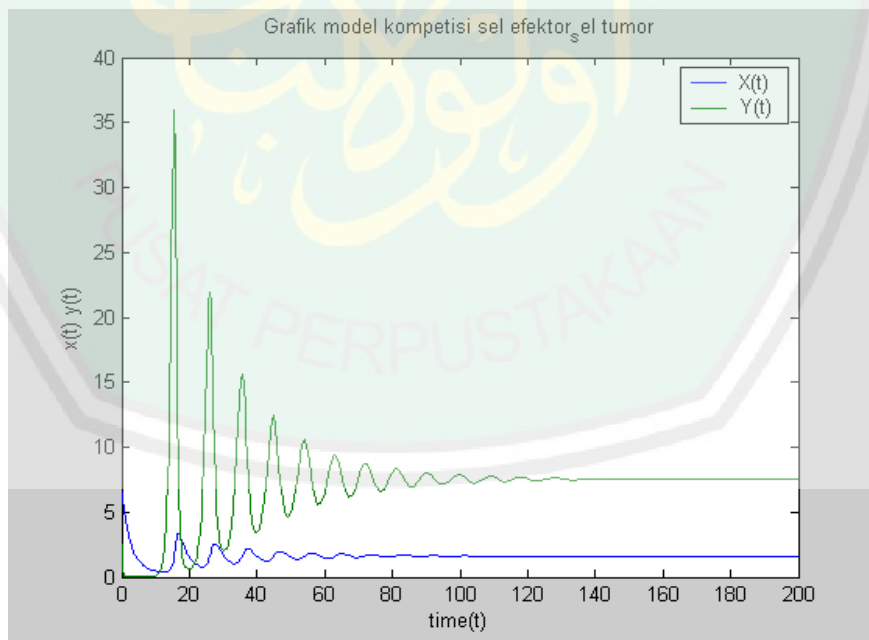
Sedangkan analisis untuk gambar 3.7 dapat dilihat bahwa ada tiga karakteristik dari model kompetisi sel efektor dan sel tumor yaitu

1. Dengan memenuhi nilai parameter $\omega < 0$ dan $\alpha\delta > \sigma$ Titik kesetimbangan bebas infeksi tidak stabil pada saat itu . Nampak kurva $x(t)$ terus menurun sedangkan kurva $y(t)$ masih terus naik konvergen ke titik terinfeksi artinya respon imun mengalami kerusakan dan terjadi keparahan penyakit pada kondisi ini.
2. Perkembangan penyakit tumor yang pesat ditandai dengan menurunnya jumlah sel efektor pada level yang sangat rendah sementara jumlah sel tumor terus bertambah hampir secara linear.
3. Titik kesetimbangan terinfeksi stabil dimana infeksi berada dalam kondisi tetap. Dengan menggunakan syarat awal dan parameter pada tabel 3.1 dan 3.2 maka kondisi ini dipenuhi ketika $x(t) = 1.611$ dan $y(t) = 7.54$.



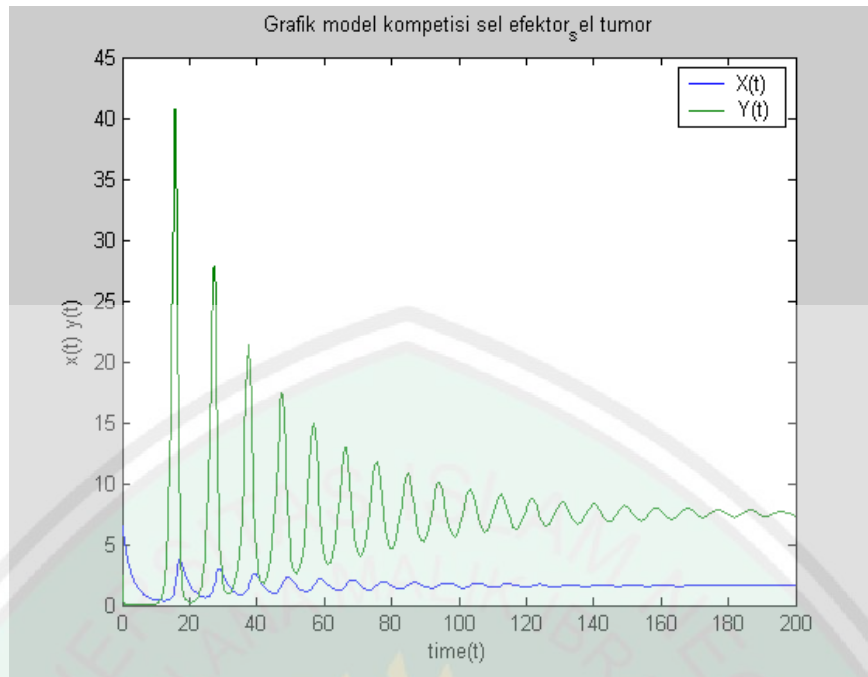
3.8

Gambar 3.8 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.25) dan (3.26). Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan adalah $\alpha = 1.636$, $\beta = 0.002$, $\delta = 0.3743$, $\omega = 0.04$, $\sigma = 0.1181$, dengan syarat awal $x(0) = 6.5$ dan $y(0) = 2.5$ selama 200 hari.



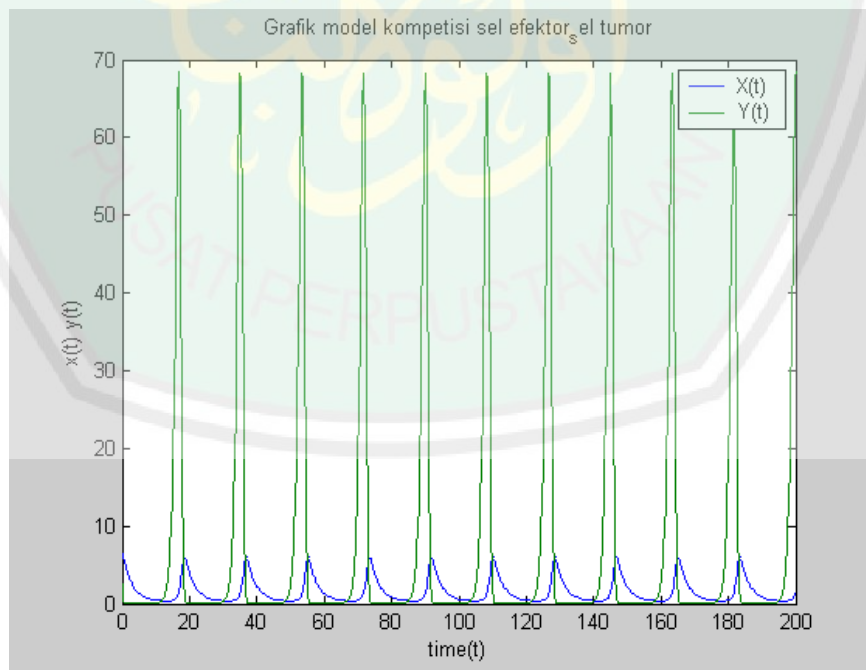
3.9

Gambar 3.9 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26). Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan adalah $\alpha = 1.636$, $\beta = 0.002$, $\delta = 0.3743$, $\omega = 0.04$, $\sigma = 0.1181$, $\tau = 0.01$ dengan syarat awal $x(0) = 6.5$ dan $y(0) = 2.5$ selama 200 hari.



3.10

Gambar 3.10 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26). Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan adalah $\alpha = 1.636$, $\beta = 0.002$, $\delta = 0.3743$, $\omega = 0.04$, $\sigma = 0.1181$, $\tau = 0.5$ dengan syarat awal $x(0) = 6.5$ dan $y(0) = 2.5$ selama 200 hari.



3.11

Gambar 3.11 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26) . Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan adalah $\alpha = 1.636$, $\beta = 0.002$, $\delta = 0.3743$, $\omega = 0.04$, $\sigma = 0.1181$, $\tau = 0.5$ dengan syarat awal $x(0) = 6.5$ dan $y(0) = 2.5$ selama 200 hari.

Dengan nilai parameter dan syarat awal yang sama analisis pertama akan dibandingkan perilaku pertumbuhan populasi sel tumor dan populasi sel efektor tanpa dan dengan perlambatan waktu. Diperoleh grafik $x(t)$ dan $y(t)$ dari model pertama (tanpa perlambatan) dan model kedua (dengan perlambatan) yang berturut turut dapat dilihat pada gambar 3.8 dan 3.9.

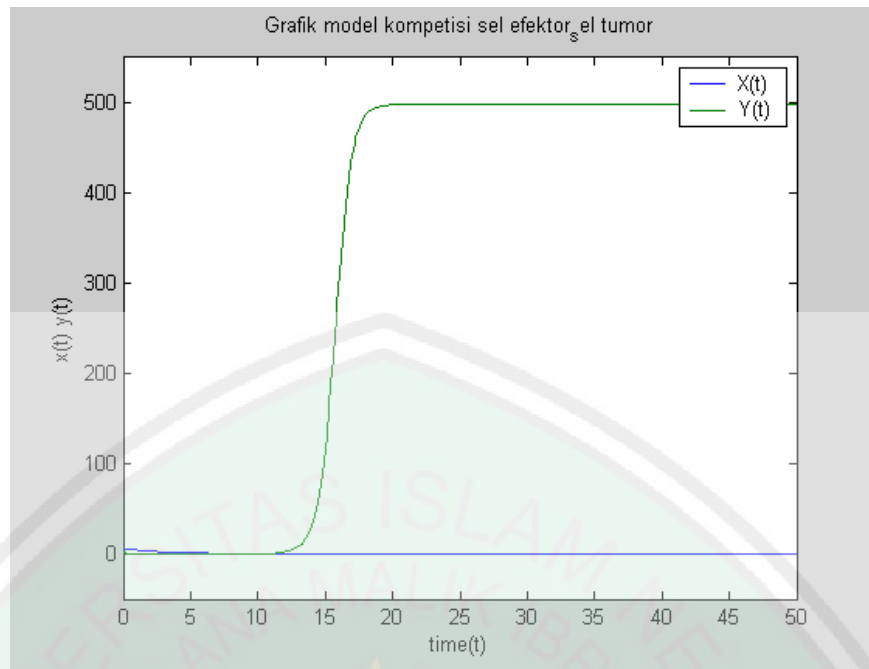
Berdasarkan gambar 3.8 dan 3.9 dapat dikatakan bahwa nilai perlambatan $\tau = 0.01$ memberikan pengaruh yang signifikan terhadap perilaku pertumbuhan kedua populasi dibandingkan dengan model pertama tanpa perlambatan. Dengan perlambatan $\tau = 0.01$, terlihat dari kurva sistem persamaan diferensial model sel tumor sel efektor stabil pada titik kesetimbangan dengan waktu yang lebih cepat yaitu hari ke 138 dibandingkan tanpa waktu perlambatan stabil pada hari ke 165, Walaupun bergelombang namun dalam waktu cepat populasi keduanya konvergen ke nilai yang cukup kecil. Yang mana hal ini memang menunjukkan bahwa sel efektor tidak bisa membunuh langsung tetapi hanya mencegah perkembangan sel tumor secara terus menerus.

Analisis selanjutnya akan dibandingkan perilaku pertumbuhan sel efektor dengan memberikan tiga waktu perlambatan (waktu untuk menentukan respon yang cocok setelah diketahui adanya benda asing) yang mana nilai ini akan berdampak pada perilaku pertumbuhan sel tumor. Berdasarkan gambar 3.8 dapat dilihat bahwa pada kasus $\tau = 0.01$ jumlah sel tumor mengalami kenaikan dan penurunan yang tajam serta berulang terjadi dimulai pada hari ke 17 dan jika diteruskan pada waktu yang lebih lama nilainya hampir sama dengan model pertama tanpa perlambatan.

Sedangkan pada gambar 3.10 dengan $\tau = 0.1$ dinamika pertumbuhan sel tumor jika diteruskan pada waktu yang lebih lama nilai terinfeksi akan konvergen ke nilai terinfeksi dengan waktu yang agak lama dibandingkan saat $\tau = 0.01$ sedangkan pertumbuhan sel efektor tidak menunjukkan pertumbuhan sel yang berarti sehingga pada kondisi ini seseorang yang terjangkit dapat dikatakan pada kondisi yang kurang baik karena memerlukan waktu penyembuhan yang lebih lama.

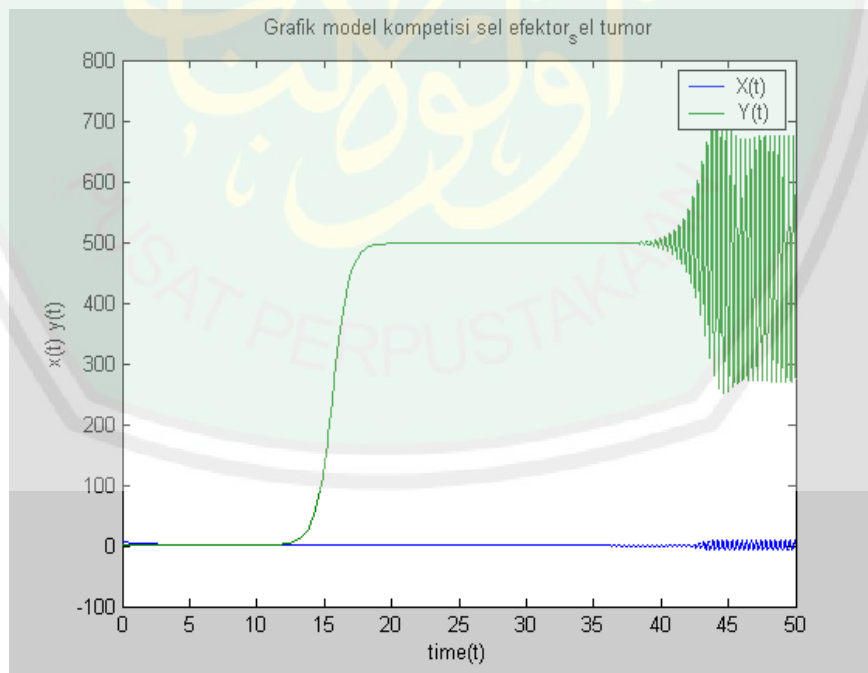
Selanjutnya untuk $\tau = 0.5$ nampak perilaku pertumbuhan sel tumor berulang yang sempurna diikuti pertumbuhan perilaku sel efektor yang berulang pula mengikuti sel tumor. Hal ini menunjukkan bahwa kedua populasi memerlukan waktu yang lebih lama lagi untuk mencapai kestabilan dibandingkan dengan dua nilai perlambatan sebelumnya.

Dari analisa ketiga gambar disimpulkan perbedaan perilaku dari masing - masing poulasi hal ini dikarenakan pengaruh salah satu sifat respon imun yaitu spesifisitas yang merupakan kemampuan tingkat kepekaan produk - produk respon imun dalam membedakan dan mendeferensiasi antigen yang berasal dari spesies yang berbeda.. Dengan nilai perlambatan yang cukup kecil ternyata justru memberikan pendekatan yang lebih baik karena realitanya sebuah sel efektor memerlukan waktu yang cukup untuk menentukan respon yang cocok dan baik namun jika perlambatannya terlalu besar berdampak pada pertumbuhan sel tumor yang pesat sehingga banyak sel efektor yang non aktif disebabkan lamanya perlambatan respon.



3.12

Gambar 3.12 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26). Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan pada sistem adalah $\alpha=1.636$, $\beta=0.002$, $\delta=0.3743$, $\omega=-0.04$, $\sigma=0.1181$, $\tau=0.01$ dengan syarat awal $x(0)=6.5$ dan $y(0)=2.5$ selama 50 hari.



3.13

Gambar 3.13 Solusi Numerik Sistem Persamaan (3.26) . Interaksi sel efektor (ECs) dan sel tumor (TCs). Parameter yang digunakan pada sistem adalah $\alpha=1.636$, $\beta=0.002$, $\delta=0.3743$, $\omega=-0.04$, $\sigma=0.1181$, $\tau=0.8$ dengan syarat awal $x(0)=6.5$ dan $y(0)=2.5$ selama 50 hari.

Pada gambar 3.12 dan 3.13 dengan mengubah nilai parameter ω, σ, δ akan dianalisa pengaruh banyaknya sumber produksi sel efektor, laju kematian alami sel efektor serta laju kontak sel efektor dengan sel tumor terhadap perilaku pertumbuhan kedua populasi sel. Pada gambar 3.12 dan 3.13 menunjukkan kerusakan respon imun. Pada gambar tersebut menunjukkan perilaku dinamik dari pertumbuhan sel tumor dan sel efektor terhadap waktu dalam 50 hari. Pada gambar 3.12 dengan waktu perlambatan $\tau = 0.01$, populasi sel tumor pada awalnya bergerak naik dengan cepat, memberikan pertumbuhan tipe eksponensial. tetapi pada perkembangan selanjutnya saat y mendekati 1 maka akan mengurangi laju pertumbuhan dan dengan laju pertumbuhan yang cukup kecil akan menyebabkan jumlah populasinya mendatang dalam waktu t akan bertahan dalam suatu nilai tertentu. Jika dilanjutkan dengan waktu yang lebih lama jumlah populasi dapat diprediksi bertahan pada nilai tertentu pula. Dari grafik nampak jumlah populasi y bertahan pada nilai 501 dalam waktu sekitar 20 hari. Sedangkan pertumbuhan populasi sel efektor semakin lama semakin menurun.

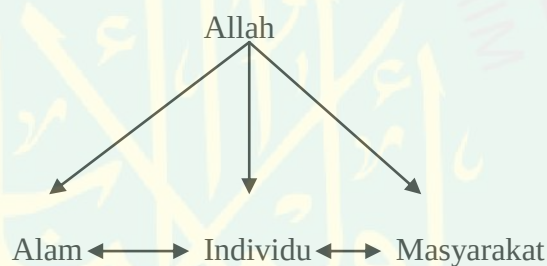
Hal ini disebabkan semakin besarnya jumlah populasi sel tumor yang menonaktifkan sel efektor perlawanan sel efektor sehingga semakin lemah pula. Terjadi ketidakseimbangan, sehingga seseorang yang dalam kondisi seperti ini penyakitnya akan semakin parah karena perkembangan sel tumor yang cepat yang tidak diikuti kuatnya sistem imun. Dinamika pertumbuhan populasi sel tumor ini menunjukkan model logistik.

Analisis selanjutnya saat $\tau = 0.09$ kurva menunjukkan perilaku pertumbuhan *chaotic* dari pertumbuhan kedua sel. Nampak pada gambar 3.13 jumlah populasi sangat kacau dan menuju atau tertarik ke banyak sekali (tak hingga) nilai tertentu. Kondisi seperti ini membuat sulit bahkan mungkin mustahil untuk memperkirakan jumlah populasi sel tumor maupun jumlah populasi sel efektor pada waktu tertentu. Dari asumsi model sebelumnya benar bahwa saat ω bernilai negatif artinya respon imun melemah bahkan rusak, jika tidak didukung oleh besarnya nilai sumber produksi dan kecilnya kematian alami sel efektor berdampak pada kepesatan populasi sel tumor. Dan untuk hasil simulasi jumlah sel efektor dengan beberapa nilai perlambatan dapat dilihat pada lampiran 3.

3.7 Pandangan Islam Tentang Kesehatan dan Sistem Kekebalan Tubuh

Islam merupakan agama sempurna yang tidak hanya mengatur hubungan manusia dengan Sang Khalik, namun juga memiliki aturan dan tuntunan yang jelas tentang banyak hal khususnya membahas masalah kesehatan.

Kesehatan dalam pandangan Islam mempunyai beberapa komponen yaitu Allah, manusia, alam dan individu. Apabila digambarkan dalam “sistem” kesehatan kita dapat digambarkan sebagai berikut:



Gambar 3.14 Sistem Kesehatan Menurut Islam

Panah yang menghubungkan Allah dengan alam, individu dan masyarakat adalah sebuah hubungan antara yang mutlak dengan yang relatif. Allah Maha Pencipta segalanya, tidak berawal dan tidak terbatas sedangkan makhluk ciptaannya terbatas. Dan Allah menciptakan segala sesuatu menurut pola yang teratur termasuk manusia dan alam yang merupakan manifestasi kasih sayang Allah. Alam bekerja sesuai hukum yang digariskan oleh Allah dan alam diciptakan oleh Allah bagi manusia untuk dimanfaatkan demi tujuan yang baik. Oleh sebab itu jika alam ditundukkan untuk manusia, maka manusia tidak boleh lupa kepada Allah.

Dengan uraian di atas, definisi kesehatan menurut Islam adalah pengalaman kesejahteraan yang timbul dari perasaan terhubung dengan Allah yang termanifestasikan dengan adanya keseimbangan dinamis yang melibatkan aspek fisik psikologis seseorang di dalam melakukan interaksi dengan dirinya sendiri, lingkungan alam dan sosialnya. Aspek fisik psikologis tidak terpisahkan karena keduanya adalah kesatuan sistem yang saling bergantung.

Karena manusia menurut Islam bukanlah jasmaniah saja melainkan mencakup bagian lain yaitu jiwa. Sebagai contoh kalau kita sholat, puasa, zakat dan melakukan ibadah lainnya dengan khusuk dan penuh ikhlas maka akan membawa pengaruh positif terhadap emosi kita, sehingga kita menjadi tenang. Emosi yang tenang tersebut akan berpengaruh pada fisik kita yaitu kepada sistem limbik. Sistem limbik ini akan mengatur sekresi hormon - hormon tertentu (misalnya kortisol) dan hormon ini akan mengatur tubuh untuk meningkatkan sistem kekebalan tubuh kita. Sistem kekebalan tubuh yang kuat akan membuat kita tidak mudah sakit, begitupun sebaliknya.

Sakit disini bukan hanya disebabkan adanya penyakit fisik namun juga penyakit - penyakit yang menimpa akal dan hati. Penyakit akal disebabkan karena fungsinya yang berlebihan misalnya kelicikan. Kelicikan tersebut akhirnya akan berdampak pada kegelisahan hati yang akan mengarah kepada penyakit hati lainnya yaitu angkuh, benci, dendam dan sebagainya. Sedangkan yang berbentuk kekurangan misalnya kebodohan. Kebodohan akan mengantarkan kepada

keraguan dan kebimbangan. Kebimbangan tersebut dapat menyebabkan rasa takut, cemas, pesimisme, rendah diri dan sebagainya.

Sebagai umat Islam yang baik alangkah baiknya kita bisa menjaga kesehatan karena segala sesuatu yang menimpa kita selain merupakan takdir juga hasil dari kita berusaha. Dan juga orang – orang yang beruntung adalah kita yang terbebas dari penyakit – penyakit tersebut, sebagaimana Allah berfirman:

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

Artinya: "(yaitu) di hari (akhirat) harta dan anak-anak tidak berguna (tetapi yang berguna tiada lain), kecuali yang menghadap Allah dengan hati yang sehat (Q.S asy Syu'ara: 88-89).

Untuk memiliki hati yang tenang dan sehat, kita harus banyak berdzikir mengingat Allah tempat kita berkeluh kesah dan berharap. Orang yang jauh dan lupa dengan penciptanya hanya akan merasakan kebahagiaan semu, kegelisahan hati karena tidak mengetahui tujuan hidup yang sebenarnya. Oleh sebab itu, sudah seharusnya kita mengoptimalkan fungsi ruhani kita dengan banyak mengingat Allah, sebagaimana dalam firmanNya:

الَّذِينَ آمَنُوا وَتَطْمَئِنُّ قُلُوبُهُمْ بِذِكْرِ اللَّهِ 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 (Q.S ar Rad'u:28).

Ketenangan dan ketentraman akan lahir jika kita percaya bahwa Allah adalah penguasa dan pengatur alam raya, dan segala sesuatu yang ada dalam genggamanNya.

Sehubungan dengan masalah ketenangan, ahli neurologi berpendapat bahwa orang yang tidak beragama akan mudah terjangkit stress. Karena berdasarkan kajian kedokteran, hipotalamus (pusat penerima rangsang dalam sistem syaraf) seseorang yang tidak pernah menyimpan pesan agama akan memberi makna negatif dari rangsangan yang terjadi. Berbeda dengan orang yang hipotalamusnya diberi pesan agama, neokorteks prefrontal (bagian otak yang berfungsi memilah rangsangan menurut makna dan mengubah dalam bahasa yang dapat dipahami otak) kiri mengendalikan prefrontal kanan dimana perasaan cemas dan depresi dapat diterima dengan positif, tabah dan tidak berlebihan. Jika pengendalian ini berlangsung baik maka segera dikirimkan pesan ke amigdala (bagian otak yang berfungsi sebagai gudang ingatan emosional) untuk menentukan jenis emosi yang sesuai seperti ketenangan, kesabaran, tidak putus asa, optimis dan lain lain.

Jadi apabila kita sering berdzikir, keadaan sakit akan diberi makna positif oleh hipotalamus, seperti dapat menerimanya sebagai ujian dari Allah, cara Allah meningkatkan derajat keimanan dan sebagainya. Sehingga kita tidak mudah stress dan tetap optimis menghadapi sakit. Keadaan tenang ini menjadikan amigdala mengaktifkan hipotalamus agar mengendalikan sekresi Corticotropic Releasing Faktor (CRF). CRF mengaktifkan kelenjar pituitari anterior untuk mensekresi

opiat yang disebut enkephalin dan endorphin yang berperan sebagai penghilang rasa sakit dan nyeri. Disamping itu CRF yang terkendali juga mempengaruhi kelenjar hipofise anterior agar menurunkan produksi ACTH. Penurunan ACTH mengontrol kelenjar adrenal agar mengendalikan sekresi kortisol (hormon untuk mempertahankan sifat responsif pembuluh darah dan volume cairan tubuh). Penurunan sekresi kortisol tersebut yang menyebabkan respon imun meningkat. Sehingga memacu seseorang untuk segera sembuh.

Bagi orang yang tidak mau mengingat Allah hipotalamusnya akan memberi makna negatif dari rangsangan sakit yang terjadi, sehingga bisa menyebabkan stress. Dalam keadaan stress ada substansi yang produksinya meningkat yang bernama antagonis GABA (hormon yang bersifat menghambat pengontrol respon emosi), yang diduga menyebabkan penurunan jumlah reseptor GABA. Berkurangnya reseptor GABA akan menurunkan fungsi GABA, sehingga timbullah kecemasan dan stres yang berlebihan. Sehingga keadaan stres tersebut akan berdampak melemahnya sistem kekebalan tubuh.

Membahas tentang sistem kekebalan tubuh ada keajaiban luar biasa dalam sistem ini. Sistem ini dalam keadaan normal sangat mampu membedakan masing-masing protein yang ribuan jumlahnya. Antibodi yang merupakan elemen senjata yang tersusun dari protein dan dibentuk untuk melawan sel-sel asing yang masuk ke tubuh kita ini mempunyai dua fungsi. *Pertama*, untuk mengikat diri kepada sel-sel musuh, yaitu antigen. *Kedua*, membusukkan struktur biologi antigen. Sebanyak 1.920.000 antibodi berbeda dibentuk dari 5.200 buah kombinasi.

Proses ini memperlihatkan suatu kearifan dan perencanaan yang sangat hebat untuk kita pahami.

Kombinasi yang dihasilkan memiliki tujuan tertentu, dan dimaksudkan untuk memproduksi antibodi pelawan antigen yang masuk ke tubuh. Jadi, sel tersebut juga memahami karakter jutaan antigen yang masuk ke tubuh manusia. Tidak satu pun ahli di dunia mampu menghasilkan desain sempurna seperti ini. Akan tetapi sel-sel yang berukuran hanya seperseratus milimeter, mampu melakukannya. Sel-sel yang tidak memiliki kesadaran, diberi kemampuan untuk mengikat diri dalam kombinasi seperti ini atas kehendak Allah. Sebagaimana Allah berfirman:

وَإِذَا قَضَىٰ أَمْرًا فَإِنَّمَا يَقُولُ لَهُ كُنْ فَيَكُونُ ﴿٢١٧﴾

Artinya: "Maka (cukuplah) Dia hanya mengatakan kepadanya: "Jadilah!" lalu jadilah ia" (QS. Al Baqarah, 2: 11).

Tak ada kekuatan di langit dan di bumi selain Allah yang mampu memberi perintah bahkan hanya kepada satu dari triliunan sel. Hanya dengan kehendak Allah-lah suatu sel dapat melakukan operasi matematis seperti memproduksi senjata yang paling sesuai untuk menonaktifkan setiap musuh yang menyerang sel.

Namun ada saat-saat ketika sel ini gagal memenuhi fungsinya. Allah Yang Maha Mengetahui kebenaran tentang segala sesuatu (Al Khabir), menciptakan ribuan jenis penyakit. Setiap organ dan sistem ajaib yang ada dalam tubuh kita dimungkinkan mengalami kerusakan dan gagal untuk beroperasi.

Seperti penyakit tumor, secara umum tumor dapat dikatakan sebagai pembelahan sel yang tak terkendali. Ketika ketakteraturan seperti ini terjadi, sel tak lagi dapat mengendalikan replikasinya dan pertumbuhan jaringan. Proses ini yang dikenal dengan "*pembelahan berkesinambungan*" yang secara genetis ditransfer kepada sel-sel baru, mengakibatkan penyebaran tumor, yang pada gilirannya menyerang jaringan tetangganya. Sel yang rusak ini memakan nutrisi sel lain, menghabiskan suplai asam amino yang sangat penting. Sel tumor akhirnya menutup saluran dalam tubuh manusia dengan volumenya yang terus membesar. Mereka berakumulasi dalam berbagai organ seperti otak, paru-paru, hati, ginjal, mengelilingi sel sehat dan menghalangi fungsi normalnya, yang akhirnya dapat menimbulkan ancaman serius terhadap kehidupan manusia.

Ketidakteraturan seperti itu diciptakan sebagai alasan yang tersembunyi supaya manusia dapat memahami dengan jelas bahwa kehidupan di dunia ini hanya sementara dan sangat tidak sempurna. Tanpa keberadaan berbagai penyakit, manusia mungkin akan melupakan betapa tak berdayanya mereka terhadap Allah yang menciptakan. Ketakberdayaan mereka dan ketidakmampuan mereka melawan kekuatan Allah, kenyataan bahwa teknologi yang berkembang dengan kehendak Allah, hanya dapat bermanfaat atas kehendak Allah.

Sering kita lalai menjaga kesehatan, tidak memikirkan singkatnya hidup di dunia ini. Hanya jika jatuh sakit saja kita berdoa kepada Allah, namun saat kita kembali sehat dan kembali kepada kehidupan sehari-hari kita sering melupakannya. Dalam Al Quran, Allah menyinggung karakteristik manusia seperti ini:

وَإِذَا مَسَّ النَّاسَ ضُرٌّ دَعَوْا رَبَّهُمْ مُنِيبِينَ إِلَيْهِ ثُمَّ إِذَا أَذَاقَهُمْ مِنْهُ رَحْمَةً إِذَا فَرِيقٌ مِنْهُمْ بِرَبِّهِمْ

يُشْرِكُونَ ﴿٣٣﴾

Artinya: “ Dan apabila manusia disentuh oleh suatu bahaya, mereka menyeru Tuhannya dengan kembali bertaubat kepada-Nya, kemudian apabila Tuhan merasakan kepada mereka barang sedikit rahmat daripada-Nya, tiba-tiba sebagian dari mereka mempersekutukan Tuhannya” (QS. Ar-Ruum, 30: 33).

Oleh sebab itu, sudah seharusnya kita menghargai kesehatan sebagai suatu anugerah Allah dengan pola hidup yang baik dan produktif, jika Allah menghendaki tak satu pun penyakit menyerang kita dan tidak akan ada masalah di semua organ atau sistem kita. Jelaslah bahwa ada satu pesan yang dikirimkan kepada umat manusia dalam segala sesuatu yang terjadi bahwa kehidupan di dunia ini bersifat sementara.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Dari pembahasan skripsi ini dapat disimpulkan hal – hal sebagai berikut:

a. Analisis Pembentukan Model Sel Efektor dan Sel Tumor dengan Perlambatan

1. Kenaikan jumlah sel efektor terjadi karena adanya laju kontak dengan sel tumor.
2. Terjadi penurunan jumlah sel efektor karena adanya laju kematian alami sel efektor. Oleh karena itu, persamaannya bertanda negatif.
3. Terjadi kenaikan jumlah populasi sel tumor karena tidak adanya penyerangan dari sel efektor.
4. Terjadi penurunan populasi sel tumor ketika penyerangan sel tumor oleh sel efektor lebih sering dan sebanding dengan jumlah sel efektor yang melimpah.

b. Terdapat tiga titik kesetimbangan dari model kompetisi sel tumor dan sistem

imun tanpa maupun dengan perlambatan yaitu $P_0 \left(y_0 = 0, x_0 = \frac{\sigma}{\delta} \right), P_1$

$$\left(y_1 = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) + \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega}, x_1 = \frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\omega} \right)$$

$$P_2 \left(y_2 = \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega}, x_2 = \frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) + \sqrt{\alpha^2(\beta\delta - \omega)^2 + 4\alpha\beta\omega(\alpha\delta - \sigma)}}{2\omega} \right)$$

Titik kesetimbangan pertama pada model tanpa perlambatan akan stabil asimtotik jika $\alpha < \frac{\sigma}{\delta}$. Sebaliknya untuk $\alpha > \frac{\sigma}{\delta}$, titik kesetimbangan

$P_0(y = 0, x = \frac{\sigma}{\delta})$ adalah tidak stabil. Sedangkan titik $P_1(x_1, y_1)$ disebut juga sebagai titik kesetimbangan terinfeksi (*infected steady state*) kondisinya tidak stabil. Sedangkan untuk $P_2 = (x_2, y_2)$ kondisinya stabil asimtotik pula

- c. Ketika titik kesetimbangan terinfeksi stabil, jumlah sel efektor berkurang dibandingkan dengan jumlah sel efektor pada titik kesetimbangan bebas infeksi hal tersebut dikarenakan semakin banyak jumlah sel tumor menyebabkan sel efektor semakin melemah. Dengan adanya nilai perlambatan berpengaruh pada perilaku pertumbuhan sel efektor. Waktu perlambatan yang kecil menyebabkan semakin cepat kedua populasi stabil pada titik kesetimbangan dan semakin besar nilai perlambatan kestabilan pada titik kesetimbangan lebih lama terjadi bahkan bisa tidak terjadi.

4.2 Saran

Pada pembahasan selanjutnya menindak lanjuti penelitian ini, dapat dikembangkan model dengan menganalisis model sel tumor dan sistem imun yang memperhitungkan faktor lain seperti terapi, vaksinasi dan lainnya. Atau menggunakan metode penyelesaian model lain yang lebih akurat dan terbaru.



DAFTAR PUSTAKA

- Aida, Vivi. 2009. *Analisis Sistem Persamaan Diferensial Model Predator Prey Dengan perlambatan*. Skripsi S1 tidak dipublikasikan. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press.
- Bellanti, Joseph A. 1993. *Imunologi III*. Yogyakarta: UGM Press.
- Finizio dan Ladas. 1998. *Penerapan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*, Edisi Kedua. Terjemahan Widiarti Santoso. Jakarta : Erlangga.
- Galach, Magda. 2003. *Dynamics of the Tumor—Immune System Competition—the Effect of Time Delay*. Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering Polish Academy of Sciences ul. Trojdena 4, 02–109 Warsaw, Poland: 395 – 406.
- Iswantini, Diah. 2008. *Imunitas Terhadap Sel Tumor*. Diakses http://en.wikipedia.org/wiki/Human_chorionic_gonadotropin.com. tanggal 03 Oktober 2009.
- Kasanah, Srinur. 2007. *Analisis Model Matematika pada Interaksi Leukimia Mielogenous Kronik (CML) dengan Sel T*. Skripsi tidak dipublikasikan. Malang :UIN.
- Kolev. 2003. *Mathematical Modelling of the Competition between Tumors and Immune System Considering the Role of the Antibodies*. Institute of Applied Mathematics and Mechanics Warsaw University: 1143-1152.
- Murray, JD. 2002. *Mathematical Biology I. An Introduction Third Edition*. New York : Springer.

Mustamir. 2007. *Sembuh dan Sehat dengan Mukjizat Al Quran*. Yogyakarta: Lingkaran.

Mustamir. 2008. *5 Metode Penyembuhan dari Langit*. Yogyakarta: Lingkaran.

Neuhauser, Claudia. 2004. *Calculus for Biology and Medicine*. New Jersey : Pearson Education.

Pamuntjak. 1990. *Persamaan Deferensial Biasa*. Bandung: Institut Teknologi Bandung

Setiadi. 2002. *Anatomi dan Fisiologi Manusia*. Yogyakarta: GRAHA ILMU.

Sholeh, Moh. 2006. *Terapi Salat Tahajud*. Jakarta: PT Mizan Publika.

Waluya. 2006. *Persamaan Diferensial*. Yogyakarta: Graha Ilmu.

Yahya, Harun. 2005. Sistem Kekebalan Tubuh. <http://www.harunyahya.10m/indo/buku/tubuh002.htm>. Diakses tanggal 07 Juni 2010.

Lampiran 1

Program Matlab Model Sel Tumor dan Sel Efektor Tanpa Perlambatan

```

function f = dx(t,x,y)
f = 1.23+0.015*x*y-0.545*x;
%=====
function f = dy(t,x,y)
f = 1.636*y*(1-0.002*y)-x*y;
%=====
function [x,y]=runge_hiv3(x0,y0,ti,tf,N)
t = ti;
dt = (tf-ti)/N;

x = zeros(1,N);
y = zeros(1,N);
x(1) = x0;
y(1) = y0;

for k = 1:(N-1)

    k11 = dt*dx(t,x(k),y(k));
    k12 = dt*dy(t,x(k),y(k));
    k21 = dt*dx(t+dt/2,x(k)+k11/2,y(k)+k12/2);
    k22 = dt*dy(t+dt/2,x(k)+k11/2,y(k)+k12/2);
    k31 = dt*dx(t+dt/2,x(k)+k21/2,y(k)+k22/2);
    k32 = dt*dy(t+dt/2,x(k)+k21/2,y(k)+k22/2);
    k41 = dt*dx(t+dt,x(k)+k31*dt,y(k)+k32*dt);
    k42 = dt*dy(t+dt,x(k)+k31*dt,y(k)+k32*dt);

    t = t+dt;
    x(k+1) = x(k)+1/6*(k11+2*k21+2*k31+k41)
    y(k+1) = y(k)+1/6*(k12+2*k22+2*k32+k42)
end

%=====
t0 = input('masukkan batas waktu awal t0 = ');
tfi = input('masukkan batas akhir waktu tfi = ');
N = input('masukkan banyaknya iterasi yang diharapkan N = ');

x0 = input('masukkan x(0) = ');
y0 = input('masukkan y(0) = ');

```

```
ti = t0;  
tf = tfi;
```

```
[x,y]=runge_hiv3(x0,y0,ti,tf,N);  
time=[ti:(tf-ti)/(N-1):tf];
```

```
figure(1)  
plot(time,x,time,y)  
legend('x(t)', 'y(t)')  
title('Grafik model kompetisi sel efektor_sel tumor')  
xlabel('time(t)')  
ylabel('x(t) y(t)')
```



Lampiran 2

Program Matlab Model Sel Tumor dan Sel Efektor Dengan Perlambatan

```

function sol = ch4ex1
global tau
tau = 0.01; %nilai tau = 0.01
sol = dde23(@ddes1, [tau], [6.5; 2.5], [0, 100]);
plot(sol.x,sol.y)
legend('X(t)', 'Y(t)')
%=====
function dydt = ddes1(t,y,Z)
global tau

X=y(1);Y=y(2);
Ytau = Z(2,1);
Xtau = Z(1,1);

dXdT = 0.1181+0.04*(Xtau*Ytau)-0.3743*X;
dYdt = 1.636*Y*(1-0.002*Y)-X*Y;
dydt = [ dXdT; dYdt] ;

```

Lampiran 3

Simulasi Jumlah Sel Efektor dengan Beberapa Nilai Perlambatan

Hari ke	$\tau = 0$	$\tau = 0.01$	$\tau = 0.1$	$\tau = 0.5$
1	6.5	6.5	6.5	6.5
2	4.6528	4.6655	4.7089	4.913
3	3.288	3.3039	3.3343	3.4825
4	2.3521	2.3672	2.3881	2.49
5	1.7108	1.724	1.7383	1.8083
6	1.2714	1.2824	1.2922	1.3402
7	0.9705	0.9793	0.986	1.0189
8	0.7642	0.7712	0.7759	0.7984
9	0.623	0.6285	0.6316	0.647
10	0.5263	0.5307	0.5328	0.5432
11	0.4602	0.4642	0.4654	0.4721
12	0.4155	0.4204	0.4206	0.4237
13	0.3864	0.3962	0.3944	0.392
14	0.3719	0.4004	0.3922	0.3749
15	0.3804	0.4844	0.4498	0.3798
16	0.4564	0.931	0.7525	0.4439
17	0.8363	2.6358	2.1766	0.7369
18	2.4987	3.3294	3.7825	2.0641
19	3.5166	2.6569	3.1225	5.5355
20	2.7874	1.9925	2.3053	5.3265
21	2.0649	1.5019	1.702	3.7861
22	1.5387	1.1601	1.2806	2.6988
23	1.1733	0.9338	0.992	1.9517
24	0.9271	0.8047	0.8006	1.4387
25	0.7732	0.7868	0.6877	1.0865
26	0.7069	0.9752	0.6613	0.8448
27	0.7721	1.6223	0.7997	0.6789
28	1.1583	2.4717	1.407	0.565
29	2.1746	2.5057	2.6802	0.487
30	2.7827	2.0898	2.9535	0.4338

31	2.419	1.6693	2.3902	0.3984
32	1.9007	1.3482	1.8275	0.3777
33	1.4834	1.137	1.4049	0.3757
34	1.1888	1.0406	1.1117	0.4189
35	1.0058	1.093	0.9266	0.625
36	0.9376	1.3759	0.8467	1.5614
37	1.0325	1.8796	0.9156	4.7461
38	1.4192	2.196	1.2863	5.7104
39	2.0853	2.095	2.1052	4.1053
40	2.3809	1.8131	2.6194	2.9189
41	2.1434	1.5374	2.3584	2.1028
42	1.7733	1.3347	1.8986	1.5424
43	1.4563	1.2294	1.5061	1.1577
44	1.235	1.246	1.2232	0.8936
45	1.1214	1.4169	1.049	0.7124
46	1.1408	1.7153	0.9923	0.5881
47	1.3496	1.9517	1.1042	0.5028
48	1.7598	1.959	1.4959	0.4445
49	2.1011	1.8007	2.1067	0.4054
50	2.0869	1.6039	2.3598	0.3812
51	1.8503	1.4435	2.1282	0.3738
52	1.5858	1.3553	1.7673	0.4016
53	1.3787	1.3624	1.4548	0.5474
54	1.2603	1.476	1.2348	1.2056
55	1.2538	1.6635	1.1203	3.8295
56	1.3885	1.8182	1.1371	5.994
57	1.6583	1.8443	1.3427	4.4475
58	1.9163	1.7552	1.7602	3.1558
59	1.9694	1.6227	2.1328	2.2655
60	1.8334	1.506	2.1371	1.6542
61	1.636	1.4401	1.8904	1.2344
62	1.4641	1.4443	1.6058	0.9463
63	1.3593	1.521	1.3775	0.7485
64	1.3456	1.6415	1.2377	0.6128
65	1.4397	1.7412	1.2084	0.5198
66	1.626	1.7651	1.3245	0.4561

67	1.8097	1.7133	1.6068	0.413
68	1.8693	1.6259	1.934	0.3855
69	1.7911	1.5443	2.0511	0.3736
70	1.6497	1.4971	1.9192	0.3897
71	1.5153	1.4996	1.6905	0.4927
72	1.4296	1.5511	1.4785	0.9557
73	1.4158	1.6293	1.3329	2.9664
74	1.4838	1.6942	1.2801	6.0383
75	1.6153	1.7128	1.3458	4.8148
76	1.7452	1.682	1.5431	3.413
77	1.7955	1.6247	1.8036	2.4422
78	1.7491	1.5685	1.9516	1.7755
79	1.649	1.5352	1.8998	1.3177
80	1.5472	1.5362	1.7305	1.0035
81	1.48	1.5701	1.5467	0.7878
82	1.4683	1.6214	1.4077	0.6398
83	1.5179	1.6645	1.3443	0.5382
84	1.6117	1.6787	1.3789	0.4687
85	1.7038	1.6606	1.5197	0.4215
86	1.7429	1.623	1.7221	0.3906
87	1.7143	1.5846	1.8658	0.3746
88	1.6435	1.5608	1.8618	0.3818
89	1.5677	1.5604	1.7432	0.4538
90	1.5164	1.5823	1.591	0.7805
91	1.507	1.616	1.465	2.2527
92	1.5432	1.6452	1.3987	5.7153
93	1.6105	1.6564	1.4133	5.2026
94	1.6761	1.6462	1.5146	3.6929
95	1.7055	1.6219	1.6712	2.6348
96	1.6874	1.5956	1.7984	1.9077
97	1.6372	1.5782	1.8199	1.4085
98	1.5813	1.5764	1.7408	1.0657
99	1.5427	1.5898	1.619	0.8305
100	1.5355	1.6119	1.5086	0.6691
101	1.5618	1.6321	1.4439	0.5583
102	1.6101	1.6415	1.4453	0.4824

103	1.657	1.6366	1.518	0.4307
104	1.6789	1.6211	1.6389	0.3964
105	1.6672	1.6031	1.7472	0.3768
106	1.6315	1.59	1.7808	0.3769
107	1.5905	1.5871	1.7307	0.4262
108	1.5618	1.5945	1.6357	0.6575
109	1.5562	1.609	1.5415	1.7084
110	1.5753	1.6232	1.4809	5.03
111	1.6101	1.6313	1.4737	5.5896
112	1.6437	1.6301	1.5252	3.9977
113	1.6599	1.621	1.6183	2.8446
114	1.6522	1.6087	1.7086	2.0518
115	1.6268	1.5984	1.7467	1.5074
116	1.5969	1.5946	1.7173	1.1337
117	1.5756	1.5977	1.6449	0.8771
118	1.5713	1.6065	1.5661	0.7011
119	1.5851	1.6165	1.511	0.5803
120	1.6101	1.6234	1.498	0.4975
121	1.6344	1.6252	1.5333	0.4409
122	1.6463	1.621	1.6049	0.403
123	1.6411	1.6134	1.6794	0.38
124	1.623	1.6058	1.7182	0.3743
125	1.6013	1.6006	1.7037	0.4068
126	1.5856	1.5999	1.6497	0.5707
127	1.5823	1.6041	1.5847	1.3124
128	1.5922	1.6104	1.5352	4.1412
129	1.6102	1.6167	1.5189	5.9164
130	1.6277	1.6209	1.542	4.3288
131	1.6365	1.6212	1.5964	3.0734
132	1.6331	1.6173	1.6575	2.2089
133	1.6201	1.612	1.6945	1.6153
134	1.6043	1.6069	1.6903	1.2077
135	1.5928	1.6037	1.6511	0.928
136	1.5903	1.6035	1.5985	0.736
137	1.5974	1.6065	1.5549	0.6042
138	1.6104	1.6106	1.5365	0.5139

139	1.623	1.6145	1.5503	0.4521
140	1.6295	1.617	1.5913	0.4103
141	1.6272	1.6174	1.641	0.384
142	1.6179	1.6153	1.6752	0.3735
143	1.6065	1.6123	1.6779	0.3933
144	1.598	1.6096	1.6506	0.5093
145	1.5961	1.6079	1.6086	1.0312
146	1.6012	1.6075	1.5707	3.2469
147	1.6105	1.6084	1.5515	6.0597
148	1.6197	1.6105	1.5583	4.6868
149	1.6244	1.6127	1.5884	3.3228
150	1.6229	1.6142	1.6284	2.3803
151	1.6163	1.6148	1.6592	1.7329
152	1.608	1.6145	1.6667	1.2885
153	1.6018	1.613	1.6488	0.9834
154	1.6003	1.611	1.6161	0.774
155	1.6039	1.6093	1.5835	0.6303
156	1.6107	1.6085	1.5643	0.5317
157	1.6173	1.6083	1.5655	0.4643
158	1.6208	1.6089	1.5867	0.4185
159	1.6197	1.6106	1.6185	0.3888
160	1.615	1.6124	1.646	0.3741
161	1.609	1.6136	1.6567	0.3841
162	1.6045	1.6138	1.6464	0.4656
163	1.6034	1.613	1.6215	0.8335
164	1.6059	1.6115	1.594	2.4773
165	1.6108	1.6101	1.5752	5.8705
166	1.6156	1.6093	1.5724	5.0685
167	1.6181	1.6095	1.5864	3.5946
168	1.6175	1.6104	1.6111	2.5671
169	1.6141	1.6117	1.6352	1.8612
170	1.6097	1.6127	1.6475	1.3766
171	1.6064	1.6131	1.6432	1.0438
172	1.6056	1.6127	1.6254	0.8155
173	1.6074	1.6119	1.6026	0.6588
174	1.6109	1.6109	1.5849	0.5513

175	1.6144	1.6102	1.5788	0.4776
176	1.6163	1.6101	1.587	0.4275
177	1.6158	1.6104	1.6054	0.3944
178	1.6134	1.6112	1.6259	0.376
179	1.6102	1.6119	1.639	0.3783
180	1.6078	1.6123	1.6396	0.4346
181	1.6072	1.6124	1.6278	0.6948
182	1.6085	1.612	1.6097	1.8763
183	1.611	1.6115	1.5933	5.2975
184	1.6135	1.6109	1.5853	5.46
185	1.6149	1.6106	1.5882	3.8906
186	1.6146	1.6107	1.6012	2.7708
187	1.6129	1.611	1.618	2.0011
188	1.6106	1.6114	1.6314	1.4726
189	1.6088	1.6118	1.6355	1.1098
190	1.6083	1.612	1.629	0.8608
191	1.6093	1.612	1.6153	0.6898
192	1.6111	1.6117	1.6009	0.5726
193	1.6129	1.6113	1.5914	0.4922
194	1.6139	1.611	1.5906	0.4373
195	1.6137	1.6107	1.5985	0.4007
196	1.6125	1.6107	1.6117	0.3788
197	1.6108	1.6109	1.6242	0.375
198	1.6095	1.6113	1.6306	0.4127
199	1.6092	1.6115	1.628	0.597
200	1.6098	1.6117	1.6183	1.4332





KEMENTRIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI (UIN) MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang (0341)551345 Fax.
(0341)572533

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Erik Sulistianaini
NIM : 06510005
Fakultas/ Jurusan : Sains Dan Teknologi/ Matematika
Judul Skripsi : Analisis Model Matematika pada Kompetisi Dinamik Sel
Tumor dan Sistem Imun Akibat Perlambatan Waktu
Pembimbing I : Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Fachrur Rozi, M.Si

No	Tanggal	HAL	Tanda Tangan	
1	09 Desember 2009	Konsultasi Masalah	1.	
2	15 Maret 2010	Konsultasi BAB II, III		2.
3	29 Maret 2010	Revisi BAB II dan III	3.	
4	19 April 2010	Konsultasi Keagamaan		4.
5	21 April 2010	Konsultasi BAB I, II, III	5.	
6	16 April 2010	Revisi Keagamaan		6.
7	25 Mei 2010	Revisi BAB I, II, III	7.	
8	21 Juni 2010	Revisi Keagamaan		8.
9	28 Juni 2010	Konsultasi Keseluruhan	9.	
10	30 Juni 2010	ACC Keseluruhan		10.

Malang, 01 Juli 2010
Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP.19751006 200312 1 001