

**PERILAKU DINAMIK MODEL MATEMATIKA
ATAS PERAN IL-2 (*Interleukin-2*),
SEL HELPER CD4⁺ DAN SEL T REGULATORI**

SKRIPSI

Oleh:
DEWI KURNIASIH
NIM. 08610016



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2012**

**PERILAKU DINAMIK MODEL MATEMATIKA
ATAS PERAN IL-2 (*Interleukin-2*),
SEL HELPER CD4⁺ DAN SEL T REGULATORI**

SKRIPSI

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

Oleh:
DEWI KURNIASIH
NIM. 08610016

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2012**

**PERILAKU DINAMIK MODEL MATEMATIKA
ATAS PERAN IL-2 (*Interleukin-2*),
SEL HELPER CD4⁺ DAN SEL T REGULATORI**

SKRIPSI

Oleh:
DEWI KURNIASIH
NIM. 08610016

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal: 10 Maret 2012

Pembimbing I,

Pembimbing II,

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

Dr. Ahmad Barizi, MA
NIP. 19731212 199803 1 001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

**PERILAKU DINAMIK MODEL MATEMATIKA
ATAS PERAN IL-2 (*Interleukin-2*),
SEL HELPER CD4⁺ DAN SEL T REGULATORI**

SKRIPSI

Oleh:
DEWI KURNIASIH
NIM. 08610016

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan
Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 29 Maret 2012

Penguji Utama:	Drs. Turmudi, M.Si NIP. 19571005 198203 1 006
Ketua Penguji:	Hairur Rahman, M.Si NIP. 19800429 200604 1 003
Sekretaris Penguji:	Usman Pagalay, M.Si NIP. 19650414 200312 1 001
Anggota Penguji:	Dr. Ahmad Barizi, MA NIP. 19731212 199803 1 001

Mengesahkan,
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP.19751006 200312 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dewi Kurniasih
NIM : 08610016
Jurusan : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Penelitian : Perilaku Dinamik Model Matematika Atas Peran
IL-2 (*Interleukin-2*), Sel Helper CD4⁺ dan
Sel T Regulatori

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

Malang, 8 Maret 2012

Yang membuat pernyataan,

Dewi Kurniasih

NIM. 08610016

MOTTO



HALAMAN PERSEMBAHAN

Untuk:
*Bapak Mad Na'im dan Ibu Muntiayah
Yang telah memberikan kasih sayang
dengan sabar dan ikhlas
serta do'anya selalu mengalir tulus tiada hentinya*

Untuk:
*Nur Wahyudi, Imam Syafi'i dan Agus Tomi Arif
Yang selalu menyayangi dan memberi semangat
penulis dalam menjalani kehidupan*

*Thanks for being so nice to me
Thank you so much*

KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur alhamdulillah penulis haturkan ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana sains dalam bidang matematika di Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri 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 Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Drs. Sutiman B. Sumitro, SU., DSc, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Abdussakir, M.Pd, selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Usman Pagalay, M.Si dan Dr. Ahmad Barizi, MA selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulisan skripsi.

5. Drs. Turmudi, M.Si dan Hairur Rahman, M.Si selaku dosen penguji utama dan ketua penguji, terima kasih atas pengarahan dalam perevisian skripsi.
6. Segenap dosen pengajar, terima kasih atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
7. Ayahanda Mad Na'im dan Ibunda Muntiayah yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan yang terbaik bagi penulis.
8. Kakanda Nur Wahyudi, Imam Syafi'i, dan Agus Tomi Arif yang selalu memotivasi dan memberikan dukungan yang terbaik bagi penulis.
9. Ibu Sadikyah, keponakan Afirdaus Zaelani, dan seluruh keluarga besar Bani Reso-Jaminten dan Bani Dewi-Demi yang senantiasa menghibur, menyemangati, dan mendo'akan penulis.
10. Sahabat-sahabat senasib seperjuangan mahasiswa Matematika angkatan 2008, Ahmad Alif Rizki, Ida Fitria, Fuad Adi Saputra, Emilda Fahrur Nisa, Saropah, Yayuk Nur Khotimah, Ines Indrawati, Lailin Nurul Hijriah, Khusnul Afifah, Azizizah Noor Aini, Aris Ardiansah, Mahfud Suyudi, Moh. Izza Ubaidillah, Ida Putri Rarasati, Yeni Rahmawati, Nuril Futikhatul Amanah, Lukman Hakim, Ainur Rhofiq Tridissuwedhy, dan lainnya yang tidak bisa disebutkan satu per satu, terima kasih atas segala pengalaman berharga dan kenangan terindah saat menuntut ilmu bersama.
11. Seluruh teman-teman femme.us, Thia Amalia, Farida Adhiyah, Nuzulya Puspitasari, dan Ayu Cintha Heksarini terima kasih banyak telah membantu penulis dalam memahami istilah-istilah asing, menyemangati penulis dan memberikan kenangan terindah tentang arti persahabatan yang sebenarnya.

12. Seluruh teman-teman Qtadotcom, Moh. Rizky Indra Pratama, Ayusinta Puspitasari, Yani Permata Hidayat, Januar Rizky, Bagus Satrio Utomo, Faradina Magistrasari, dan lainnya yang telah meluangkan waktunya untuk memberikan saran dan kritik selama penulisan skripsi.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan, dan penulis berharap semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada para pembaca, khususnya bagi penulis secara pribadi. *Amin Ya Rabbal Alamin.*

Wassalamu'alaikum Wr.Wb.

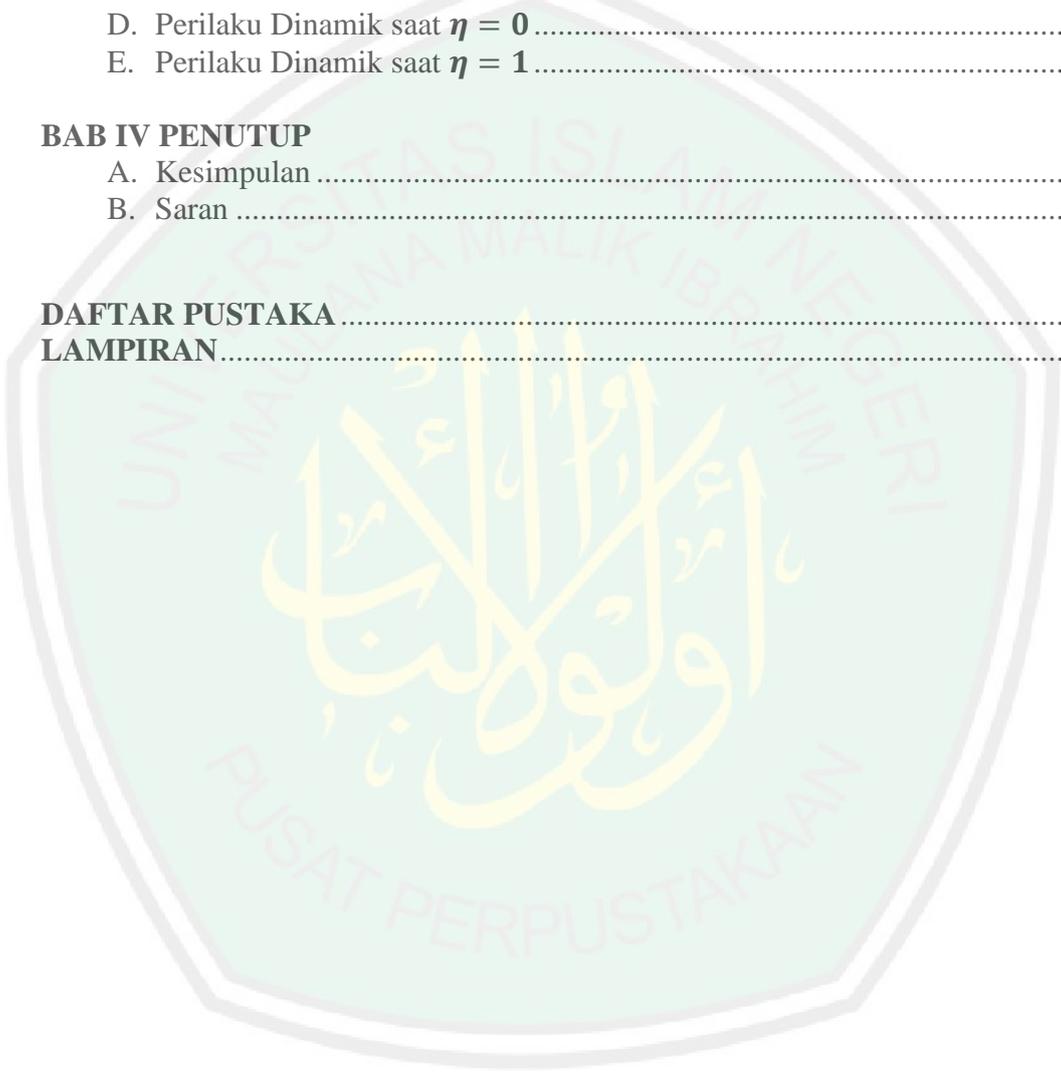
Malang, 6 Maret 2012

Penyusun

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
HALAMAN PERNYATAAN	v
MOTTO	vi
HALAMAN PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	xi
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR TABEL	xv
DAFTAR SIMBOL	xvi
DAFTAR LAMPIRAN	xviii
ABSTRAK	xix
ABSTRACT	xx
ملخص	xxi
BAB I PENDAHULUAN	
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah	5
C. Batasan Masalah	5
D. Tujuan Penelitian	6
E. Manfaat Penelitian	6
F. Metode Penelitian	7
G. Sistematika Penulisan	8
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
A. Perilaku Dinamik dalam Perspektif Islam	9
B. Persamaan Diferensial	12
C. Sistem Persamaan Diferensial	13
D. Fungsi Pertumbuhan Monod	14
E. Fungsi Hill	14
F. Model Matematika	15
G. Perilaku Dinamik	24
H. Sistem Imun dan Respon Imun	26
1. Sel T dan Perkembangan Sel T	26
2. Aktivasi Sel T	27
3. Sel T CD4 ⁺	28
4. Sel T Helper	28
a. Sel T _H 0	29
b. Sel T _H 1	29
c. Sel T _H 2	30
d. Sel T <i>Cytotoxic</i> (CTLs)	30

e. Sel T <i>Supressor</i> (Ts).....	31
f. Sitokin.....	32
g. IL-2 (<i>Interleukin-2</i>)	32
BAB III PEMBAHASAN	
A. Identifikasi Model Matematika.....	34
B. Interpretasi Model Matematika.....	37
C. Sistem Non-dimensional dari Persamaan Model.....	42
D. Perilaku Dinamik saat $\eta = 0$	49
E. Perilaku Dinamik saat $\eta = 1$	57
BAB IV PENUTUP	
A. Kesimpulan	64
B. Saran	65
DAFTAR PUSTAKA	66
LAMPIRAN	68



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Langkah-langkah Pemodelan	16
Gambar 2.2	Non-lineritas	25
Gambar 2.3	Emergensi	26
Gambar 3.1	Diagram Siklus Sel T <i>Helper</i> (E) dan <i>Regulatori</i> (R) dalam Model	34
Gambar 3.2	Diagram Siklus Sel T <i>Helper Resting</i> (E_1).....	37
Gambar 3.3	Diagram Siklus Sel T <i>Helper Teraktivasi</i> (E_2).....	38
Gambar 3.4	Diagram Siklus Sel T <i>Helper Cycling</i> (E_3)	39
Gambar 3.5	Diagram Siklus Sel T <i>Regulatori Resting</i> (R_1).....	40
Gambar 3.6	Diagram Siklus Sel T <i>Regulatori Teraktivasi</i> (R_2)	41
Gambar 3.7	Diagram Siklus Sel T <i>Regulatori Cycling</i> (R_3).....	41
Gambar 3.8	Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8) Interaksi Sel <i>Helper Resting</i> (e_1) dengan Nilai Awal $e_1(0) = 500; r_{tot} = 0; r_{1k} = 0; \eta = 0$ terhadap Waktu t	50
Gambar 3.9	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.9) Interaksi Sel <i>Helper Teraktivasi</i> (e_2) dengan Nilai Awal $e_2(0) = 0; r_{tot} = 0; r_{1k} = 0; \eta = 0$ terhadap Waktu t	51
Gambar 3.10	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8) Interaksi Sel <i>Helper Cycling</i> (e_3) dengan Nilai Awal $e_3(0) = 0; r_{tot} = 0; r_{1k} = 0; \eta = 0$ terhadap waktu t	52
Gambar 3.11	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8) Interaksi Sel <i>Regulatori Resting</i> (r_1) dengan Nilai Awal $r_1(0) = 50; r_{tot} = 0; r_{1k} = 0; \eta = 0$ terhadap Waktu t	53
Gambar 3.12	Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8)-(3.13) Interaksi Sel <i>Helper dan Regulatori Resting, Teraktivasi dan Cycling</i> dengan Nilai Awal $e_1(0) = 500; e_2(0) = 0; e_3(0) = 0; r_1(0) = 50; r_2(0) = 0; r_3(0) = 0; r_{tot} = 0, 9; r_{1k} = 0, 3; \eta = 0$	54

Gambar 3.13	Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8)-(3.13) Interaksi Sel <i>Helper</i> dan <i>Regulatori Resting</i> , Teraktivasi dan <i>Cycling</i> dengan Nilai Awal $\mathbf{e}_1(\mathbf{0}) = 500; \mathbf{e}_2(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{e}_3(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_1(\mathbf{0}) = 50; \mathbf{r}_2(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_3(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{tot} = 1, 5; \mathbf{r}_{1k} = 0, 5; \boldsymbol{\eta} = \mathbf{0}$	55
Gambar 3.14	Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8)-(3.13) Interaksi Sel <i>Helper</i> dan <i>Regulatori Resting</i> , Teraktivasi dan <i>Cycling</i> dengan Nilai Awal $\mathbf{e}_1(\mathbf{0}) = 500; \mathbf{e}_2(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{e}_3(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_1(\mathbf{0}) = 50; \mathbf{r}_2(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_3(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{tot} = 3, 9; \mathbf{r}_{1k} = 1, 3; \boldsymbol{\eta} = \mathbf{0}$	56
Gambar 3.15	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8) Interaksi Sel <i>Helper Resting</i> dengan Nilai Awal $\mathbf{e}_1(\mathbf{0}) = 500; \mathbf{r}_{tot} = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{1k} = \mathbf{0}; \boldsymbol{\eta} = 1$ terhadap Waktu t	58
Gambar 3.16	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.9) Interaksi Sel <i>Helper</i> Teraktivasi dengan Nilai Awal $\mathbf{e}_2(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{tot} = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{1k} = \mathbf{0}; \boldsymbol{\eta} = 1$ Terhadap Waktu t	59
Gambar 3.17	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.10) Interaksi Sel <i>Helper Cycling</i> dengan Nilai Awal $\mathbf{e}_3(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{tot} = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{1k} = \mathbf{0}; \boldsymbol{\eta} = 1$ terhadap Waktu t	60
Gambar 3.18	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.11) Interaksi Sel <i>Regulatori Resting</i> dengan Nilai Awal $\mathbf{r}_1(\mathbf{0}) = 50; \mathbf{r}_{tot} = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{1k} = \mathbf{0}; \boldsymbol{\eta} = 1$ terhadap Waktu t	61
Gambar 3.19	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.12) Interaksi Sel <i>Regulatori</i> Teraktivasi dengan Nilai Awal $\mathbf{r}_2(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{tot} = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{1k} = \mathbf{0}; \boldsymbol{\eta} = 1$ terhadap Waktu t	62
Gambar 3.20	Grafik Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.13) Interaksi Sel <i>Regulatori Cycling</i> dengan Nilai Awal $\mathbf{r}_3(\mathbf{0}) = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{tot} = \mathbf{0}; \mathbf{r}_{1k} = \mathbf{0}; \boldsymbol{\eta} = 1$ terhadap Waktu t	63

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Nilai Variabel yang Digunakan pada Model.....	47
Tabel 3.2 Nilai Variabel yang Diubah ke dalam Bentuk Non-dimensional..	47



DAFTAR SIMBOL

Simbol	Keterangan
e_1	Total sel <i>helper resting</i>
e_2	Total sel <i>helper</i> teraktivasi
e_3	Total sel <i>helper cycling</i>
r_1	Total sel <i>regulatori resting</i>
r_2	Total sel <i>regulatori</i> teraktivasi
r_3	Total sel <i>regulatori cycling</i>
e_{1k}	Total sel <i>helper resting</i> yang terkonjugasi terhadap APC
e_{2k}	Total sel <i>helper</i> teraktivasi yang terkonjugasi terhadap APC
e_{3k}	Total sel <i>helper cycling</i> yang terkonjugasi terhadap APC
e_{tot}	$= e_{1k} + e_{2k} + e_{3k}$
e_{1nk}	Total sel <i>helper resting</i> , teraktivasi, <i>cycling</i> yang tidak terkonjugasi terhadap APC (= sel total – sel yang terkonjugasi)
e_{2nk}	Total sel <i>helper</i> teraktivasi yang tidak terkonjugasi terhadap APC (= sel total – sel yang terkonjugasi)
e_{3nk}	Total sel <i>helper cycling</i> yang tidak terkonjugasi terhadap APC (= sel total – sel yang terkonjugasi)
r_{1k}	Total sel <i>regulatori resting</i> yang terkonjugasi terhadap APC
r_{2k}	Total sel <i>regulatori</i> teraktivasi yang terkonjugasi terhadap APC
r_{3k}	Total sel <i>regulatori cycling</i> yang terkonjugasi terhadap APC
r_{tot}	$= r_{1k} + r_{2k} + r_{3k}$
r_{1nk}	Total sel <i>regulatori resting</i> , teraktivasi, <i>cycling</i> yang tidak terkonjugasi terhadap APC (= sel total – sel yang terkonjugasi)
r_{2nk}	Total sel <i>regulatori</i> teraktivasi yang tidak terkonjugasi terhadap APC (= sel total – sel yang terkonjugasi)
r_{3nk}	Total sel <i>regulatori cycling</i> yang tidak terkonjugasi terhadap APC (= sel total – sel yang terkonjugasi)
$IL2_B$	Rata-rata jumlah reseptor IL-2 terikat di setiap sel
Γ_E	Laju <i>influx</i> resting sel <i>helper</i> dari <i>thymus</i>
Γ_R	Laju <i>influx</i> resting sel <i>regulatori</i> dari <i>thymus</i>
A	Jumlah <i>Antigen Presenting Cells</i> (APC)
S	Tempat konjugasi untuk sel T terhadap APC
K_{1E}	Laju aktivasi sel <i>helper resting</i> yang terkonjugasi terhadap APC
K_{1R}	Laju aktivasi sel <i>regulatori resting</i> yang terkonjugasi terhadap APC
K_{2E}	Laju pembelahan sel <i>helper</i>
K_{2R}	Laju pembelahan sel <i>regulatori</i>
K_{3E}	Laju deaktivasi sel <i>helper</i>
K_{3R}	Laju deaktivasi sel <i>regulatori</i>
K_{1dE}	Laju kematian sel <i>helper resting</i>
K_{1dR}	Laju kematian sel <i>regulatori resting</i>
α	Fraksi sel <i>helper</i> dan <i>regulatori</i> yang teraktivasi dan kembali ke fase <i>resting</i> tanpa menerima sinyal IL-2 dengan baik

$IL\alpha$	Tingkat sitokin <i>homeostatik</i> , penambahan IL-2, pada sel <i>helper</i> teraktivasi, bukan sel <i>regulatori</i> , dapat digunakan pada fase <i>cycling</i>
S_E	Kepekaan sel <i>helper</i> terhadap sinyal sitokin
S_R	Kepekaan sel <i>regulatori</i> terhadap sinyal sitokin
η	Perubahan parameter ditentukan ada ($\eta = 1$) atau tidak ($\eta = 0$) dari pengaturan langsung oleh sel <i>regulatori</i> dalam teraktivasi sel <i>helper</i>
K_p	Laju produksi IL-2 oleh sel <i>helper</i> selama aktivasi
K_d	Laju penurunan IL-2 yang tidak berkonjugasi dengan reseptornya
K_e	Laju penurunan IL-2 oleh sel <i>helper</i>
K_r	Laju penurunan IL-2 oleh sel <i>regulatori</i>
RI_{E1}	Banyaknya reseptor IL-2 di sel <i>helper resting</i>
RI_{E2}	Banyaknya reseptor IL-2 di sel <i>helper</i> teraktivasi
RI_{E3}	Banyaknya reseptor IL-2 di sel <i>helper cycling</i>
RI_{R1}	Banyaknya reseptor IL-2 di sel <i>regulatori resting</i>
RI_{R2}	Banyaknya reseptor IL-2 di sel <i>regulatori</i> teraktivasi
RI_{R3}	Banyaknya reseptor IL-2 di sel <i>regulatori cycling</i>
V	Volume kelenjar getah bening (<i>lymph node</i>)
K_E	Konjugasi ekuilibrium sel <i>helper</i> terhadap APC
K_R	Konjugasi ekuilibrium sel <i>regulatori</i> terhadap APC
K_I	Afinitas reseptor IL-2
h	Konstanta fungsi <i>Hill</i>

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Daftar Istilah.....	68
Lampiran 2 Program Matlab Model Matematika Atas Peran IL-2 (<i>Interleukin-2</i>), Sel Helper CD4 ⁺ dan Sel T Regulatori dengan Nilai Awal $\eta = 0$	70
Lampiran 3 Program Matlab Model Matematika Atas Peran IL-2 (<i>Interleukin-2</i>), Sel Helper CD4 ⁺ dan Sel T Regulatori dengan Nilai Awal $\eta = 1$	73



ABSTRAK

Kurniasih, Dewi. 2012. **Perilaku Dinamik Model Matematika Atas Peran IL-2 (Interleukin-2), Sel Helper CD4⁺ Dan Sel T Regulatori**. Skripsi. Jurusan Matematika. Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) Usman Pagalay, M. Si
(II) Dr. Ahmad Barizi, MA

Kata kunci: *IL-2 (Interleukin-2), Sel Helper, Sel Regulatori, Perilaku Dinamik.*

Limfosit terdiri dari sel T helper (Th), sel T *supressor* (Ts) dan sel T *cytotoxic* (CTLs). Menurut Baratawidjaja, gabungan antara Ts dan CTLs merupakan sel regulatori. IL-2 (*interleukin-2*) merupakan faktor pertumbuhan untuk sel T yang teraktivasi oleh antigen dan bertanggung jawab atas ekspansi klonal sel T setelah pengenalan antigen. Sel helper menjadi sumber utama dari IL-2 *in vivo*, sebaliknya sel T regulatori tidak dapat memproduksi sitokin ini.

Berdasarkan permasalahan di atas, maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui interpretasi persamaan model, menganalisis bagaimana perilaku dinamik model matematika pada peran IL-2 antara sel helper dan sel regulatori. Perilaku yang diamati berdasarkan ada ($\eta = 1$) atau tidak ada ($\eta = 0$) perubahan parameter yang menetapkan keberadaan dari regulasi langsung oleh sel regulatori terhadap sel helper teraktivasi yang sebelumnya persamaan model diubah ke dalam bentuk non-dimensional.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa interpretasi model dapat diamati pada gambar 3.1 di halaman 34. Untuk perbedaan perilaku dinamik yang dihasilkan dengan nilai awal $\eta = 1$ dan $\eta = 0$. Pada nilai awal $\eta = 1$ antara sel helper dan sel regulatori memiliki perilaku dinamik yang cukup signifikan. Dimana pada sel helper *resting* dengan kondisi awal $e_1(0) = 500$ seiring perubahan waktu mengalami penurunan cukup besar. Berbeda dengan sel helper teraktivasi dan *cycling*, perilaku dinamik yang ditunjukkan memiliki kesamaan dengan sel regulatori teraktivasi dan *cycling* sedangkan untuk sel regulatori *resting* mengalami penurunan sangat kecil kemudian disusul dengan pertumbuhan yang sangat besar. Namun, hal ini berbeda saat nilai awal $\eta = 0$ dengan dikenakan beberapa asumsi pada sel regulatori terkonjugasi terhadap APC ($r_{1k} = r_{2k} = r_{3k}$). Pada saat tidak ada sel regulatori terkonjugasi terhadap APC, tidak tampak perilaku dinamik yang dapat diamati pada sel regulatori teraktivasi dan *cycling*, dikarenakan dengan kondisi awal mereka $r_2(0) = 0$ dan $r_3(0) = 0$. Namun, untuk beberapa asumsi berikutnya grafik yang diperoleh menunjukkan beberapa perubahan perilaku dinamik.

ABSTRACT

Kurniasih, Dewi. 2012. **Dynamic Behavior of Mathematical Modelling The Role Of IL-2 (Interleukin-2), CD4⁺ Helper And Regulatory T Cells**. Theses. Mathematics Departement, Faculty of Science and Technology, The State of Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang.

Promotor: (I) Usman Pagalay, M. Si.

(II) Dr. Ahmad Barizi, MA

Lymphocytes consist of T helper cell (Th), supressor T cells (Ts) and cytotoxic T cells (CTLs). According Baratawidjaja, a combination of Ts and CTLs are regulatory cells. Interleukin-2 (IL-2) is a growth factor for T cells activated by antigen and is responsible for T cell clonal expansion after antigen recognition. The helper T cells which are in the shelling of the immune response to foreign antigen and a major source of IL-2 *in vivo*, where as regulatory T cells not produce this cytokine.

Based on the above problems, this study aims to get the interpretation of the models and analyze how the dynamic behavior of the role of IL-2 between helper cells and regulatory cells. The observed behavior based on the presence ($\eta = 1$) or absence ($\eta = 0$) change parameters establish the existence of direct regulation by regulatory cells on activated helper cells. The previous equation is converted into a model of non-dimensional form.

These results indicate that the interpretation of the model can be observed in picture 3.1 on page 34. For the dynamic behavior of the resulting differences with initial value $\eta = 1$ and $\eta = 0$. At the initial value $\eta = 1$ between helper cells and regulatory cells have a significant dynamic behavior. Where the resting helper cells with the initial condition $e_1(0) = 500$ declining over the time change is quite large. Unlike the helper cell is activated and cycling, dynamic behavior is shown to have similarities with the regulatory cells are activated and cycling while experiencing a decrease in resting regulatory cells are very small and then followed by a very large growth. However, it is different when the initial value $\eta = 0$ and subject for some assumptions on regulatory cells conjugated to APCs ($r_{1k} = r_{2k} = r_{3k}$). At the moment there are no regulatory cells conjugated to APC, did not seem that dynamic behavior can be observed in the regulatory cells are activated and *cycling*, due to their original condition $r_2(0) = 0$ and $r_3(0) = 0$. However, for some assumptions of graphs obtained showed some changes in dynamic behavior.

Key words: *IL-2 (Interleukin-2)*, Helper Cells, Regulatory Cells, Dynamic Behavior.

ملخص

كرنيسه, د وى. ٢٠١٢. ديناميكية السلوك النموذجي الدور الأعلى الرياضي من إل-٢ تؤثر بشكل متبادل العلاقة بين الخلايا و جدء+ الخلايا التائية المساعد التنظيمية. أطروحة. قسم الرياضيات. كلية العلوم والتكنولوجيا, والدولة الإسلامية جامعة مالانج مولانا مالك إبراهيم.
المشرف: (١). عثمان فكي, م س !.
(٢). درأجمدبزر, م أ

الكلمة الرئيسية: الديناميكي السلوك, التنظيمية والخلايا, الخلايا المساعدة,
إل-٢ (انترلووك بين-٢)

عملية التعرف على المستضد من قبل عناصر الجهاز المناعي الرئيسي، أي الخلايا اللمفية، تليها خلايا المستجيب التي تنطوي على مجموعة متنوعة من أنواع الخلايا. للمفاويات تتكون من خلية المساعدة ت (٣)، وخلايا تي سوفري صار (تس) والخلايا التائية السامة للخلايا (جتلس). برتودجاسا حسب، وهو مزيج من نهاية الخبر و جتلس هي خلايا تنظيمية. انترلووكين 2 (إل-٢) هو عامل نمو الخلايا التائية تفعيلها من خلال مولد المضاد، وهو مسؤول عن توسع الخلايا التائية نسلي بعد الاعتراف مستضد. الثلاثاء قادرا على إظهار جزء من الخلايا التائية المساعد التي هي في قصف للاستجابة المناعية لمستضد الأجنبية ومصدرا رئيسيا إل-٢ في الجسم الحي، في حين أن الخلايا التائية تنظيمية لا يمكن ان تنتج هذه خلوى.

استنادا إلى المشاكل المذكورة أعلاه، فإن هذه الدراسة تهدف إلى تحديد تفسير نموذج المعادلات، وتحليل كيفية السلوك الديناميكي لنماذج رياضية على دور إل-٢ بين الخلايا والخلايا التنظيمية المساعد. السلوك الملاحظ على أساس وجود (1) $\eta = 0$ أو غائبة المعلمة التغيير (0) $\eta = 1$ إثبات وجود التنظيم المباشر من قبل خلايا تنظيمية على خلايا المساعد المنشط التي تم تحويلها سابقا إلى معادلات نموذج غير شكل الأبعاد. وتشير هذه النتائج التي يمكن ملاحظتها في تفسير هذا النموذج في الشكل 38. لالسلوك الديناميكي للخلايا الناشئة مع القيمة الأولية 1 $\eta = 0$ و $\eta = 1$. في القيمة الأولية 1 $\eta = 0$ بين الخلايا والخلايا التنظيمية المساعد لديها سلوك ديناميكي كبير. حيث الخلية المساعد يستريح مع الشرط الأولي $e_1(0) = 500$ في الانخفاض على مدى تغير الزمن هو كبير جدا. خلافا لتنشيط الخلية المساعد ويرد الدراجات ركوب، والسلوك الديناميكي لديها أوجه التشابه مع يتم تنشيط الخلايا التنظيمية وركوب الدراجات في الوقت الذي تشهد انخفاضا في يستريح خلايا تنظيمية صغيرة جدا و ثم تليها نسبة نمو كبيرة جدا. ومع ذلك، فإنه يختلف عندما تكون القيمة الأولية 0 $\eta = 0$ وتخضع لبعض الافتراضات على الخلايا التنظيمية مترافق لآسيا والمحيط الهادئ (0) $r_{1k} = r_{2k} = r_{3k}$. في هذه اللحظة ليست هناك خلايا تنظيمية مترافق لآسيا والمحيط الهادئ، لا يبدو أنه يمكن ملاحظة السلوك الديناميكي في الخلايا التنظيمية وتفعيلها وركوب الدراجات، ويرجع ذلك إلى حالتها الأصلية 0 $r_2(0) = 0$ و 0 $r_3(0) = 0$. ومع ذلك، من أجل الرسوم البيانية الافتراضات القليلة القادمة الحصول على وأظهرت بعض التغييرات في السلوك الديناميكي.

BAB I PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Islam adalah agama yang mencerahkan kehidupan manusia. Kitab sucinya Al-Qur'an merupakan sebuah mukjizat yang menjadi petunjuk sepanjang masa. Di dalamnya ada *guidance* ajaib, yang jika dipraktekkan bakal mengantarkan umat manusia kepada hasil yang menakjubkan. Al-Qur'an sendiri mengandung banyak konsep-konsep sains, ilmu pengetahuan dan teknologi serta pujian terhadap orang-orang yang berilmu. Dalam QS. Al-Mujadalah [58]:11 yang berbunyi:

يَتَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا يَفْسَحِ اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ أَنْشُرُوا فَأَنْشُرُوا يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ ﴿١١﴾

Artinya :*“Hai orang-orang beriman apabila kamu dikatakan kepadamu: "Berlapang-lapanglah dalam majlis", Maka lapangkanlah niscaya Allah akan memberi kelapangan untukmu. dan apabila dikatakan: "Berdirilah kamu", Maka berdirilah, niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. dan Allah Maha mengetahui apa yang kamu kerjakan.”*

Dalam hal ilmu pengetahuan dan teknologi, Al-Qur'an adalah kitab suci yang paling mengagumkan. Prediksi-prediksinya tentang banyak hal ke masa depan luar biasa akurat dan mencengangkan. Mulai dari bidang matematika, kosmologi, astronomi, biologi, kedokteran, kimia, metalurgi sampai

perkembangan biomolekuler mutakhir, sangatlah mengagumkan. Tidak berlebihan jika Al-Qur'an disebut sebagai buku induk ilmu pengetahuan.

Hal ini sebenarnya telah dibuktikan oleh ilmuwan-ilmuwan Islam di jaman keemasan khalifah Islamiyah. Pada jaman itu ilmu-ilmu pengetahuan dan teknologi berkembang sangat pesat. Bukan hanya di masa lalu, di masa depan peradaban manusia pun, Al-Qur'an bakal tetap bersinar sebagaimana diklaim dalam ayat-ayat yang terkandung di dalamnya, seperti yang disebutkan dalam QS. An-Nisaa' [4]:174 yang berbunyi:

يَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَكُمْ بُرْهَانٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَأَنْزَلْنَا إِلَيْكُمْ نُورًا مُّبِينًا ﴿١٧٤﴾

Artinya :*“Hai manusia, Sesungguhnya telah datang kepadamu bukti kebenaran dari Tuhanmu. (Muhammad dengan mukjizatnya) dan telah Kami turunkan kepadamu cahaya yang terang benderang (Al Quran).”*

Pada surat An-Nisaa' ayat 174 di atas telah dijelaskan bahwa kandungan ayat tersebut memberikan dorongan yang sangat kuat bagi kaum muslimin untuk belajar mencari ilmu sebanyak-banyaknya, baik ilmu-ilmu agama maupun ilmu-ilmu umum. Dengan begitu umat manusia akan mendapatkan cahaya yang terang benderang yang bisa berupa sebuah pedoman hidup, limpahan berkah sehingga apa yang telah didapatkannya menjadi bermanfaat. Salah satunya dalam bidang matematika dan kedokteran.

Ilmu matematika adalah ilmu yang disusun secara sistematis, dimulai dari definisi, teorema, dalil, postulat, aksioma, dan aturan-aturan lain sebagai proses atau dalam pembuktian serta penyelesaian persoalan matematika (Supranto, 1987).

Salah satu cabang dalam matematika adalah pemodelan matematika yang di dalamnya memuat model matematika. Model matematika adalah suatu usaha

untuk menguraikan beberapa bagian yang berhubungan dengan dunia nyata ke dalam bentuk matematika. Model matematika ini sifatnya abstrak dan menggunakan seperangkat simbol matematika yang mana menunjukkan komponen-komponen dan korelasinya dalam kehidupan nyata. Persamaan model matematika merupakan pendekatan dari fenomena fisik. Persamaan diferensial adalah salah satu persamaan yang dapat digunakan dalam model matematika (Pagalay, 2009:3). Salah satu fenomena yang dapat dimodelkan ke dalam matematika adalah tentang peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper CD4⁺ dan sel T regulatori.

National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) menyatakan bahwa IL-2 mampu menolong pasien dengan tingkat penyakit HIV lanjut. IL-2, sebuah protein sistem imun, telah terbukti meningkatkan jumlah sel T CD4⁺ pada banyak orang yang dengan infeksi HIV. "Karena pasien dengan tingkat sel T CD4⁺ yang sangat rendah adalah mereka yang paling berisiko terhadap penyakit oportunistik cepat berkembang, mereka mungkin menunjukkan manfaat yang paling langsung dari sel T dengan meningkatkan sifat IL-2," kata Lawrence Fox, MD, Ph.D, petugas medis di Institut Nasional Penyakit Alergi dan Infeksi (NIAID) Divisi AIDS. "Untuk pasien ini adalah berita yang sangat baik karena mampu meningkatkan jumlah sel T CD4⁺ dalam tubuh."

Sistem imun ialah semua mekanisme yang digunakan badan untuk mempertahankan keutuhan tubuh sebagai perlindungan terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup (Baratawidjaja, 1996:3). Sel-sel sistem imun tersebar di seluruh tubuh dan ditemukan di dalam darah, limpa, timus, kelenjar lymph, saluran pernapasan, saluran cerna dan saluran

kemih. Oleh karena itu, pengetahuan mengenai sistem imun dalam manusia tersebut sangat penting untuk dimengerti dan dipahami. Sebagaimana firman Allah yang terdapat pada QS. An-Nahl [16]:13:

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

Artinya: “ dan Dia (menundukkan pula) apa yang Dia ciptakan untuk kamu di bumi ini dengan berlain-lainan macamnya. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kekuasaan Allah) bagi kaum yang mengambil pelajaran.”

Dalam ayat tersebut mengandung makna bahwa Allah telah menundukkan seluruh makhluk-makhluk-Nya di muka bumi ini, mulai dari makhluk yang terlihat sampai yang tidak terlihat. Itu semua adalah sebagai bukti yang sangat agung atas ke-Esa-an Allah, bahwa Allah semata yang berhak di-Esa-kan dalam peribadatan-Nya.

Dari sistem imun tersebut terdapat sel-sel imun spesifik yang terdiri atas sel T dan sel B, merupakan kunci pengontrol sistem imun. Sel T terdiri atas beberapa bagian yaitu, sel T *helper* (Th), sel T *suppressor* (Ts), dan sel *cytotoxic* (Tc). Sel T *helper*, sel ini dianggap sebagai administrator di dalam sistem pertahanan. Pada tahap-tahap awal peran, ia menguraikan sifat-sifat sel asing yang diabsorpsi oleh makrofag dan sel penangkap antigen lainnya (Yahya, 2005). Gabungan sel Th dan Ts disebut juga sel T regulator (Baratawidjaja, 1996:57).

Sitokin adalah mediator berupa peptida yang fungsinya dapat menurunkan atau meningkatkan respon imu. Interleukin-2 (IL-2) merupakan salah satu jenis sitokin yang bersumber dari sel T CD4⁺ dan sedikit sel T CD8⁺, yang berfungsi

sebagai *growth factor* untuk sel T yang diaktifkan, merangsang sintesis limfokin lain, dan mengaktifkan sel Tc. (Baratawidjaja, 1996:65). Berdasarkan paparan di atas, penulis ingin mengangkat tema tulisan ini dengan judul **”Perilaku Dinamik Model Matematika Atas Peran IL-2 (*Interleukin-2*), Sel Helper CD4⁺ dan Sel T Regulatori”**.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalahnya adalah:

1. Bagaimana menginterpretasikan model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper CD4⁺ dan sel T regulatori?
2. Bagaimana perilaku dinamik model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper CD4⁺ dan sel T regulatori ketika $\eta = 0$?
3. Bagaimana perilaku dinamik model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper CD4⁺ dan sel T regulatori ketika $\eta = 1$?

C. Batasan Masalah

1. Model matematika yang digunakan dalam skripsi ini berbentuk sistem persamaan diferensial non-linier yang dirumuskan oleh Kalet León dan Karina García-Martinez (2009) dalam karya tulis yang berjudul *Mathematical Models of the Role of IL-2 in the Interactions Between Helper and Regulator CD4⁺ T Cells*.
2. Simulasi perilaku dinamik model menggunakan program Matlab 7.12.0 R2011a.

3. Perhitungan variabel $il2_B, f, e_{1k}$ dilakukan secara numerik, dimana persamaan yang digunakan diambil dari rujukan utama karya Kalet León dan Karina García-Martinez (2009).
4. Menentukan perilaku dinamik dari model dengan dibatasi perubahan perilaku grafik terhadap waktu.

D. Tujuan Penelitian

1. Untuk mengetahui interpretasi model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper CD4⁺ dan sel T regulatori.
2. Untuk mengetahui perilaku dinamik model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper CD4⁺ dan sel T regulatori ketika $\eta = 0$.
3. Untuk mengetahui perilaku dinamik model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper CD4⁺ dan sel T regulatori ketika $\eta = 1$.

E. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari pembahasan dalam penulisan skripsi ini adalah sebagai berikut:

1. Bagi penulis, untuk memperdalam pengetahuan titik kesetimbangan dari persamaan diferensial dan aplikasinya pada bidang kesehatan.
2. Bagi pembaca, sebagai tambahan wawasan dan informasi mengenai aplikasi perilaku dinamik pada pengamatan grafik model persamaan diferensial.
3. Bagi lembaga, sebagai bahan informasi tentang pembelajaran mata kuliah persamaan diferensial dan sebagai tambahan bahan kepustakaan.

F. Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan pada penelitian ini adalah “*kajian kepustakaan*” atau “*library research*”, yakni melakukan penelitian untuk memperoleh data-data dan informasi-informasi serta objek yang digunakan dalam pembahasan masalah tersebut. Penelitian kepustakaan ini dilakukan dengan cara mendalami, mencermati, menelaah, dan mengidentifikasi pengetahuan yang ada dalam kepustakaan yaitu dengan mempelajari buku teks penunjang, karya ilmiah yang berbentuk jurnal, sumber bacaan, internet, jurnal penelitian, dan skripsi.

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

1. Interpretasi model matematika.
2. Mengubah persamaan model ke dalam bentuk persamaan non-dimensional.
3. Mencari nilai variabel yang belum diketahui secara numerik.
4. Simulasi grafik perilaku dinamik model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper $CD4^+$ dan sel T regulatori ketika $\eta = 0$ dan $\eta = 1$.
5. Interpretasi grafik perilaku dinamik model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel helper $CD4^+$ dan sel T regulatori ketika $\eta = 0$ dan $\eta = 1$.
6. Pengambilan kesimpulan.

G. Sistematika Penulisan

Untuk mempermudah dalam memahami skripsi ini, penulis menggunakan sistematika penulisan empat bab, masing-masing bab akan dijelaskan sebagai berikut:

BAB I PENDAHULUAN

Pada bab pendahuluan berisi: latar belakang, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

BAB II KAJIAN PUSTAKA

Bab dua ini, memberikan kajian-kajian yang menjadi landasan masalah yang dibahas, yaitu perilaku dinamik dalam perspektif Islam, persamaan diferensial, sistem persamaan diferensial, fungsi pertumbuhan monod, fungsi *Hill*, model matematika, perilaku dinamik, sistem imun, dan respon imun.

BAB III PEMBAHASAN

Pada bab ini dibahas identifikasi variabel model matematika, interpretasi persamaan model matematika, sistem non-dimensional dari persamaan model, perilaku dinamik model saat $\eta = 0$, dan perilaku dinamik model saat $\eta = 1$.

BAB IV PENUTUP

Bab empat berisi kesimpulan dari hasil penelitian yang telah dilakukan dan saran bagi pembaca yang akan melanjutkan penelitian dalam skripsi ini.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

A. Perilaku Dinamik Dalam Perspektif Islam

Al-Qur'an adalah *kalamullah* yang di turunkan kepada Nabi Muhammad SAW, dijadikan sebagai petunjuk dan pedoman sekaligus sebagai mukjizat dan rahmat bagi seluruh alam, yang di dalamnya termuat berbagai asas dan dasar-dasar yang telah ditetapkan oleh Allah SWT. Dilihat dari fungsinya bahwa Al-Qur'an sebagai petunjuk yang memuat berbagai macam ilmu. Salah satu contohnya adalah matematika. Di dalam ilmu matematika, salah satu kajiannya adalah model matematika.

Model merupakan representasi suatu realitas dari seorang pemodel. Model dibangun atas proses berfikir dari dunia nyata yang kemudian diinterpretasikan melalui proses berfikir sehingga menghasilkan pengertian dan pemahaman mengenai dunia nyata (Pagalay, 2009:3). Dalam matematika, pemahaman akan dunia nyata dapat disimbolkan dalam simbol matematika yang mana memiliki makna tertentu.

Dengan adanya model matematika yang mewakili sel-sel sistem imun, maka dapat dipahami, diamati dan dianalisis bagaimana sel-sel itu bekerja. Salah satu caranya adalah dengan mengamati bagaimana perilaku dinamik dari grafik sel-sel tersebut terhadap perubahan waktu. Sebagaimana tersirat dalam QS. Al-Hadid [57]:20 yang berbunyi:

أَعْلَمُوا أَنَّمَا الْحَيَاةُ الدُّنْيَا لَعِبٌ وَهُوَ زِينَةٌ وَتَفَاخُرٌ بَيْنَكُمْ وَتَكَاثُرٌ فِي الْأَمْوَالِ
وَالْأَوْلَادِ ۖ كَمَثَلِ غَيْثٍ أَعْجَبَ الْكُفَّارَ نَبَاتُهُ ثُمَّ يَهِيجُ فَتَرْتَهُ مُصْفَرًّا ثُمَّ يَكُونُ

حُطَمًا وَفِي الْآخِرَةِ عَذَابٌ شَدِيدٌ وَمَغْفِرَةٌ مِّنَ اللَّهِ وَرِضْوَانٌ وَمَا الْحَيَاةُ الدُّنْيَا إِلَّا مَتَاعُ الْغُرُورِ

Artinya :*“Ketahuilah, bahwa Sesungguhnya kehidupan dunia ini hanyalah permainan dan suatu yang melalaikan, perhiasan dan bermegah-megah antara kamu serta berbangga-banggaan tentang banyaknya harta dan anak, seperti hujan yang tanam-tanamannya mengagumkan Para petani; kemudian tanaman itu menjadi kering dan kamu Lihat warnanya kuning kemudian menjadi hancur. dan di akhirat (nanti) ada azab yang keras dan ampunan dari Allah serta keridhaan-Nya. dan kehidupan dunia ini tidak lain hanyalah kesenangan yang menipu.”*

Kehidupan dunia ini hanyalah permainan, yang dimaksud adalah setiap kehidupan yang ada di dunia ini mengalami pergerakan. Seperti halnya dalam sel yang ada dalam tubuh manusia, selama masa hidupnya mereka mengalami pergerakan, ada kalanya sel itu diproduksi dalam jumlah yang sangat besar namun dalam sekejap waktu banyak diantaranya yang mengalami kematian.

إِنَّمَا الْحَيَاةُ الدُّنْيَا لَعِبٌّ وَلَهُوَ جَزَاءُ الْمُؤْمِنِينَ وَأَن تَتَّقُوا يُؤْتِكُمْ أَجْرَكُمْ وَلَا يَسْأَلْكُمْ

Artinya :*“Sesungguhnya kehidupan dunia hanyalah permainan dan senda gurau. dan jika kamu beriman dan bertakwa, Allah akan memberikan pahala kepadamu dan Dia tidak akan meminta harta-hartamu.”*
(QS. Muhammad [47]:36)

Allah telah menciptakan manusia dan membekalinya dengan berbagai kemampuan diri yang besar. Sebagaimana manusia melakukan eksplorasi dan memberdayakan potensi-potensi itu untuk mencapai kemakmuran. Dalam kehidupan sehari-hari manusia dalam hidupnya juga mengalami pergerakan. Ada kalanya mereka berada di atas, di bawah bahkan di tengah. Ibaratkan bagai roda yang selalu berputar. Ketika manusia mencapai kemakmuran hingga kehidupannya dikatakan penuh barokah dan bahagia maka manusia itu mengalami

pergerakan yang dinamik. Namun sebaliknya, jika semasa hidupnya dia tidak mampu melakukan sedikit perubahan untuk kebahagiaan hidupnya maka dia mengalami pergerakan yang statis.

Model dan pemodelan telah membantu manusia memahami sistem alam yang kompleks, baik yang terlihat maupun yang tak terlihat. Untuk memahami sesuatu yang tidak terlihat, misalnya sel-sel dalam sistem imun yang terdiri dari berbagai macam sel, antara lain sel T CD4⁺ yang terdiri dari beberapa bagian, diantaranya sel T *helper* yang meliputi sel T_{H0}, sel T_{H1}, dan sel T_{H2}. Berikutnya adalah sel T *supressor* (Ts) dan sel T *cytotoxic* (CTLs). Dimana gabungan antara Ts dan CTLs akan menjadi pengatur (regulator) dalam tubuh yang dinamakan sel *regulatori*. Berbagai macam sel tersebut diciptakan oleh-Nya untuk menjaga ketahanan tubuh manusia, inilah bukti ke-Agungan-Nya.

وَعَلَّمَ آدَمَ الْأَسْمَاءَ كُلَّهَا ثُمَّ عَرَضَهُمْ عَلَى الْمَلَائِكَةِ فَقَالَ أَنْبِئُونِي بِأَسْمَاءِ هَٰؤُلَاءِ
 إِنْ كُنْتُمْ صَادِقِينَ ﴿٣١﴾

Artinya: “dan Dia mengajarkan kepada Adam Nama-nama (benda-benda) seluruhnya, kemudian mengemukakannya kepada Para Malaikat lalu berfirman: "Sebutkanlah kepada-Ku nama benda-benda itu jika kamu memang benar orang-orang yang benar!" (QS. Al-Baqarah [2]:31)

Peranan sel T dalam sistem imun tidak dapat dianggap kecil. Sel T yang sangat kecil ukurannya berperan penting untuk mengenali dan melawan antigen yang menyerang. Jadi tidak ada satu ciptaan Tuhan pun yang diciptakan sia-sia, sebagaimana firman Allah SWT yang berbunyi:

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ
 وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَٰذَا بَطِيْلًا سُبْحٰنَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٣١﴾

Artinya: “(yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): "Ya Tuhan Kami, Tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha suci Engkau, Maka peliharalah Kami dari siksa neraka.” (QS. Al-Imran [3]:191)

Demikian pula tidak ada satu makhluk pun yang diciptakan tanpa tujuan yang benar dan semuanya diberi potensi yang sesuai dan dengan kadar yang cukup untuk melaksanakan fungsinya. Hal tersebut sesuai dengan firman Allah SWT dalam QS. Al-Ankabut [29]:44:

خَلَقَ اللَّهُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضَ بِالْحَقِّ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّلْمُؤْمِنِينَ ﴿٤٤﴾

Artinya: “Allah menciptakan langit dan bumi dengan hak (Allah menjadikan semua yang disebutkan itu bukanlah dengan percuma, melainkan dengan penuh hikmah). Sesungguhnya pada yang demikian itu terdapat tanda-tanda kekuasaan Allah bagi orang-orang mukmin.”

Segala sesuatu yang terjadi di dunia tidak ada yang terjadi secara kebetulan, semua merupakan ketentuan dari Allah SWT. Tugas manusia sebagai makhluk paling sempurna adalah mempergunakan waktunya sebaik mungkin agar mampu menemukan sesuatu yang bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan secara umum.

B. Persamaan Diferensial

Definisi 1.

Persamaan yang menyangkut satu atau lebih fungsi (peubah tak bebas) beserta turunannya terhadap satu atau lebih peubah bebas disebut persamaan diferensial (Pamuntjak, 1990:11).

Definisi 2.

Sebuah persamaan yang mengandung derivatif atau diferensial dari suatu atau lebih variabel terikat terhadap suatu atau lebih variabel bebas disebut

persamaan diferensial (PD). Jika hanya satu variabel bebasnya, maka persamaannya disebut persamaan diferensial biasa (PDB). Sedangkan jika variabel bebasnya lebih dari satu maka persamaannya disebut persamaan diferensial parsial (PDP) (Baiduri, 2002:2).

Definisi 3.

Orde (tingkat) suatu persamaan diferensial adalah orde (tingkat) dari turunan yang terdapat pada persamaan itu, yang tingkatnya paling tinggi (Pamuntjak, 1990:13).

Definisi 4.

Pangkat (derajat) suatu persamaan diferensial biasa yang berbentuk polinom dalam fungsi (peubah tak bebas) beserta turunan-turunannya adalah pangkat (derajat) polinom itu, yakni pangkat tertinggi dari perkalian peubah tak bebas beserta turunan-turunannya yang terdapat dalam persamaan diferensial (Pamuntjak, 1990:13).

C. Sistem Persamaan Diferensial

Definisi 5.

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

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

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

dengan x_1, x_2, \dots, x_n adalah variabel bebas dan t adalah variabel terikat, sehingga

$x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), \dots, x_n = x_n(t)$, 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 (Aliyah, 2007:12).

D. Fungsi Pertumbuhan Monod

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

$$r(x) = \frac{ax}{k+x}, x \geq 0 \tag{2.2}$$

dimana a dan k adalah konstanta positif. Konstanta a adalah laju pertumbuhan maksimal dan a adalah konstanta *half* saturasi (Adhimah, 2010 :12).

E. Fungsi Hill

Definisi 6

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

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N^2}{k + N^2}\right) \quad (2.3)$$

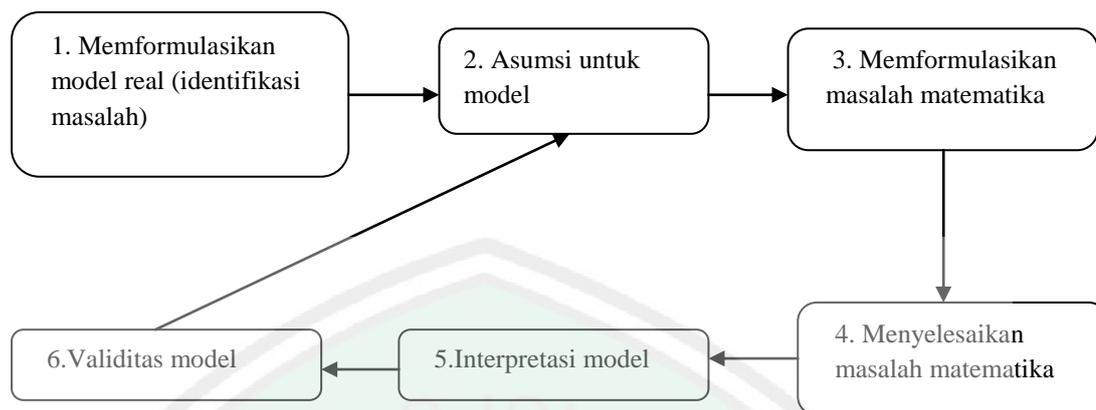
dimana N adalah populasi dan r merupakan laju tumbuh dari populasi N sedangkan k adalah konstanta positif. Koefesien dari fungsi Hill adalah 2 dan k merupakan konstanta fungsi Hill (Adhimah, 2011:12).

F. Model Matematika

Model adalah representasi suatu realitas dari seorang pemodel atau dengan kata lain model adalah jembatan antara dunia nyata dengan dunia berpikir untuk memecahkan suatu masalah. Proses penjabaran atau merepresentasikan ini disebut *modeling* atau pemodelan yang tidak lain merupakan proses berpikir melalui sekuen yang logis (Pagalay, 2009:3). Pemodelan matematika adalah suatu proses yang menjalani tiga tahap berikut:

1. Perumusan model matematika.
2. Penyelesaian dan atau analisis model matematika.
3. Penginterpretasian hasil ke situasi nyata (Pamuntjak, 1990:1).

Berikut ini adalah proses formulasi fenomena atau kelakuan dunia nyata dalam bentuk matematika. Matematika yang digunakan adalah persamaan diferensial. Langkah dalam pemodelan masalah dunia nyata diilustrasikan dalam diagram berikut:



Gambar 2.1. Langkah-langkah Pemodelan (Baiduri, 2002:15)

selanjutnya langkah-langkah pemodelan dapat dikelaskan sebagai berikut:

Langkah I: Identifikasi Masalah

Di sini pertanyaan yang timbul, apa yang mesti dilakukan atau apa yang diinginkan. Pemodel harus mempunyai kemampuan yang cukup dalam formulasi verbal agar masalah dapat ditranslasikan ke dalam bahasa matematika. Translasi ini akan terus diselesaikan pada langkah berikutnya.

Langkah II: Membuat Asumsi

Secara umum tidak dapat menganggap bahwa semua faktor yang berpengaruh pada peristiwa yang sedang diamati dapat dimodelkan dengan matematika. Hal ini disederhanakan dengan mereduksi banyaknya faktor yang berpengaruh terhadap kejadian yang sedang diamati sehingga kompleksitas persoalan dapat direduksi dengan mengasumsikan hubungan sederhana antara variabel. Asumsi di sini dibagi dalam dua kategori utama:

a. Klasifikasi variabel

Apa yang mempengaruhi tingkah laku pengamatan pada langkah I?

Hal ini diidentifikasi sebagai variabel, baik berupa variabel bebas maupun variabel terikat. Dalam model akan dijelaskan variabel terikat dan sisanya

sebagai variabel bebas sehingga boleh memilih variabel mana yang mesti diabaikan.

b. Menentukan interelasi antara variabel yang terseleksi untuk dipelajari

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

Langkah III: Menyelesaikan atau Menginterpretasi Model

Sekarang perhatikan semua submodel untuk melihat apakah model yang disusun sudah cukup. Selanjutnya model tersebut akan diselesaikan secara matematika. Dalam hal ini model yang digunakan dan penyelesaiannya menggunakan persamaan diferensial. Seringkali di sini mengalami kesulitan untuk menyelesaikan model dan interpretasi model. Dalam kasus ini, dapat kembali ke langkah II dan membuat definisi ulang dari permasalahan. Penyederhanaan atau definisi ulang sebuah model merupakan bagian yang penting dalam matematika model.

Langkah VI: Verifikasi Model

Sebelum menggunakan model untuk menyimpulkan kejadian dunia nyata, model tersebut mesti diuji. Ada beberapa pertanyaan yang perlu yang diajukan sebelum melakukan uji dan mengumpulkan data. Pertama, apakah model menjawab masalah yang diidentifikasi pada langkah I atau apakah menyimpang

dari isu utama seperti yang dikonstruksi dalam model? Kedua, apakah model membuat pemikiran yang sehat? Ketiga, dapatkah mengumpulkan data untuk menguji dan mengoperasikan model dan apakah memenuhi syarat bila diuji? Dalam mendesain sebuah tes untuk model yang dibuat, sebaiknya menggunakan data aktual yang diperoleh dari observasi empirik (Baiduri, 2002:15).

Model yang digunakan dalam penulisan mengandalkan delapan postulat yang menangkap pengetahuan saat ini mengenai hubungan antara IL-2 dan sel T CD4⁺. Berikut kita dilafalkan setiap postulat dengan memberikan pembenaran biologis singkat dengan referensi yang relevan, dan menjelaskan bagaimana setiap postulat yang diimplementasikan dalam model (Garcia-Martinez, 2009:721-722):

1. Sel *helper* dan *regulatori* melalui setidaknya tiga fase bagian fungsional yang berbeda selama siklus hidup mereka.

Siklus sel untuk sel T telah dipelajari secara ekstensif. Hal ini juga ditetapkan bahwa sel T memerlukan sinyal melalui reseptor sel T mereka (TCR) dalam rangka meninggalkan fase G₀ dan memasuki fase G₁ dari siklus sel. Namun sinyal TCR tidak cukup untuk melanjutkan ke siklus sel. Sel-sel ini ditangkap di pos pemeriksaan G₁, jika tingkat sitokin yang cukup relevan ditemukan. IL-2, IL-4, IL-7 dan keluarga rantai γ lainnya dari sitokin adalah faktor pertumbuhan yang ampuh untuk sel-sel T. Model di sini mengasumsikan bahwa kedua sel T *helper* (E) dan *regulatori* (R) lulus melalui tiga tahapan atau fase selama siklus hidup mereka. Tiga fungsi tahapan itu adalah:

- a. Fase *resting*, sel T yang belum menerima sinyal melalui TCR yang *irreversibly* (sejak yang divisi terakhir atau generasi *de novo*).

- b. Fase teraktivasi, sel T yang dalam keadaan fungsional berasal dari interaksi sel T pada tahapan *resting* dan serumpun APC.
 - c. Fase *cycling*, secara tepat melakukan pembelahan sel, yang berasal dari sel T teraktivasi yang menerima cukup sinyal sitokin terkait.
2. Sel *helper* menghasilkan IL-2, pada saat beraktivasi dengan APC, menjadi sumber utama untuk sitokin *in vivo*.

Studi *in vitro* (penelitian secara *in vitro*) menunjukkan bahwa sel T CD4⁺CD25⁻ yang di kultur (dibiakkan) dengan APC and anti-CD3, akan menghasilkan IL-2 yang lebih banyak. Lebih jauh lagi, penelitian *in vivo* menunjukkan bahwa sel T CD4⁺CD25⁻FoxP3⁻ (*helper*) yang mampu menghasilkan IL-2 diperintahkan untuk memproduksi IL-2, yang mampu menopang fungsi populasi sel T (*regulatori*). Dalam model, hanya sel T *helper* yang menghasilkan IL-2. Di sini produksi IL-2 secara eksplisit dimodelkan sebagai ledakan yang berkaitan dengan transisi dari sel T *helper*, dari keadaan *resting* ke fase teraktivasi (meskipun hasil kualitatif yang serupa diperoleh dalam model jika IL-2 diasumsikan terus menerus diproduksi oleh sel T *helper* dalam fase teraktivasi). Tidak ada sumber lain IL-2 dianggap, karena tertarik pada interaksi antara *helper* dan sel T *regulatori*.

3. Sel T *helper* berkembang biak dan bertahan hidup, setelah ligasi pada TCR APC dan sinyal diterima dari sitokin IL-2 homeostatis atau lainnya.

Dalam percobaan *in vitro* telah menunjukkan bahwa IL-2 merupakan faktor pertumbuhan atau kelangsungan hidup untuk pengaktifan Sel T CD4⁺. Namun, respon sel T yang normal dapat diperoleh secara *in vivo* pada berkurangnya IL-2 tikus, menunjukkan bahwa sel T *helper* dapat menggunakan

sitokin lainnya untuk berkembang biak atau bertahan secara *in vivo* terhadap tambahan IL-2 (mungkin IL-7, IL-15 atau IL-21). Dalam model, sel T *helper resting* diaktifkan setelah konjugasi dengan APC, yang menyediakan MHC-peptida dan sinyal lainnya. Setelah diaktifkan, sel ini dapat melanjutkan ke siklus sel jika cukup sinyal sitokin diterima. Sinyal ini diperlukan kedatangannya, untuk jenis sel, baik dari yang tersedia IL-2 atau dari sitokin alternatif, yang disebut sebagai $IL\alpha$, yang hadir ditingkat homeostatik konstan dalam kelenjar getah bening. Jumlah $IL\alpha$ adalah parameter kontrol model, yang nilainya diasumsikan dan diatur oleh subset selular yang tidak termasuk dalam model.

4. Sel T *regulatori* tidak menghasilkan IL-2, tapi proliferasi dan kelangsungan hidup ketat bergantung pada ligasi antara penurunan sinyal TCR dan IL-2.

Sel T *regulatori* tidak mengekspresikan IL-2 mRNA *in vitro* atau *in vivo*, bahkan setelah aktivasi. *in vitro*, mereka berkembang biak saat dirangsang secara bersamaan dengan APC dan eksternal IL-2. Sinyal IL-2 yang dibutuhkan dimediasi dapat dipulihkan oleh biakan sel-sel *helper* pengawas dengan mampu menghasilkan IL-2. Selain itu, dalam percobaan *in vivo* telah menunjukkan bahwa tidak adanya sel T CD4+CD25- mampu memproduksi IL-2 yang menyebabkan Foxp3 untuk absen dari populasi sel T *regulatori* dan selanjutnya untuk pengembangan autoimunitas. Dengan demikian, dalam model sel T *regulatori* tidak menghasilkan IL-2. Seperti sel T *helper*, mereka diaktifkan setelah konjugasi dengan APC serumpun. Namun, untuk melanjutkan ke siklus sel, mereka membutuhkan sinyal sitokin terkait yang disediakan tersedia secara eksklusif oleh IL-2.

5. Sel T *regulatori* menghambat produksi IL-2 oleh sel T *helper* pada biakan mereka yang teraktivasi pada APC. Interaksi ini mungkin juga menghambat proses lainnya pada proliferasi sel T *helper*.

Sel T *regulatori* telah terbukti dapat menghambat proliferasi sel T *helper* baik *in vitro* dan *in vivo*. *in vitro*, interaksi ini membutuhkan sel untuk kontak sel antara sel-sel T *regulatori*, sel T *helper* dan APC. Interaksi ini mengurangi produksi IL-2 dan ekspresi mRNA oleh sel T CD4⁺CD25⁻. Namun, sel T *regulatori* telah terbukti autoimun terhadap dirinya sendiri dan untuk menghambat dalam ekspansi *in vivo* Sel T CD4⁺CD25⁻ dari IL-2 atau IL-2R tikus KO, menunjukkan penghambatan yang lebih dari sekedar penekanan produksi IL-2.

Perhitungan untuk penekan interaksi yang diberikan oleh sel T *regulatori* atas sel T *helper* adalah inti dari model *crossregulation*. Dalam model, penekanan dianggap bergantung pada formasi konjugasi multiseluler. Artinya, aktivasi sel T *helper* diasumsikan efektif hanya ketika sel-sel ini yang terkonjugasi untuk APC yang tidak bersamaan pada konjugasi sel T *regulatori*. Namun, seperti perhitungan strategi pemodelan untuk banyak rincian mekanisme penekanan, yang mengasumsikan penekanan yang terjadi pada aktivasi biakan sel T *helper* dan *regulatori*. Kedua model varian dalam bagian ini menggunakan formalisme yang terakhir untuk mengatasi penekanan. Para varian model pertama mengasumsikan bahwa penekanan diberikan oleh sel *regulatori* tidak mempengaruhi tingkat aktivasi sel T *helper* (perubahan dari *resting* ke teraktivasi), tetapi tidak mempengaruhi ledakan produksi IL-2 yang terkait dengan itu. Varian model kedua mengasumsikan bagaimanapun,

penekanan yang tidak mengurangi tingkat aktivasi sel T *helper*, yang juga mempengaruhi produksi IL-2.

6. Sinyal IL-2 pada *ligasi* dengan reseptor spesifik yang berbeda-beda diekspresikan pada sel T *helper* dan *regulatori*.

Dalam model tersebut, satu kelas dari reseptor IL-2 yang disertakan, menyerupai afinitas tinggi dari bentuk reseptor, yang paling relevan untuk biologi sel T CD4⁺. Jumlah reseptor IL-2 pada sel T *helper* dan *regulatori* di berbagai fase aktivasi (*resting*, teraktivasi dan *cycling*) dikendalikan oleh variabel bebas, yang dapat dipilih untuk memenuhi kendala biologis yang diinginkan. Memberi sinyal melalui reseptor IL-2 yang dianggap setara dengan terhadap pengikatan IL-2. Persamaan model menghitung rata-rata jumlah reseptor terikat per sel, untuk setiap tipe sel pada waktu tertentu. Fraksi sel tertentu mengambil tindakan, tergantung pada sinyal IL-2 yang diperoleh, dihitung dengan fungsi sigmoid (fungsi Hill) dengan tingkat rata-rata di sekitar reseptor IL-2 per sel. Jenis fungsi sigmoid dipilih berikut dalam studi *in vitro*, yang telah menunjukkan jenis dosis kurva respons untuk proliferasi sel T aktif dalam menanggapi eksternal IL-2.

Mesin-mesin pemberi sinyal sel T *helper* dan *regulatori* yang dianggap serupa. Jadi kita menggunakan jenis fungsi sigmoid yang sama untuk sel-sel, yaitu dengan nilai yang sama dengan koefisien Hill (h). Perbedaan antara sinyal IL-2 pada jenis sel diasumsikan terutama mengandalkan pada ekspresi diferensial mereka dari reseptor IL-2 dan nilai kontrol parameter S_E dan S_R yang mengatur ambang sensitivitas masing-masing jenis sel tertentu untuk sinyal. Dalam kasus sel T *helper*, $IL\alpha$ diasumsikan memberikan sinyal

tambahan, yang setara dengan mediasi sinyal IL-2. Oleh karena itu, kita memodelkan level konstan dari sitokin dalam sistem ini yang setara dengan sinyal tetap dari reseptor IL-2.

7. IL-2 diinternalisasi dan terdegradasi setelah *ligasi* ke reseptornya.

Percobaan kinetika *in vitro* menunjukkan internalisasi IL-2 oleh sel T. Sebuah fraksi dari diinternalisasi IL-2 yang didaur ulang kembali, terikat pada sebuah rantai α dari reseptor, sementara fraksi lain adalah terdegradasi bersama dengan rantai reseptor β dan γ . Model matematika dan eksperimen telah memperkirakan tingkat internalisasi dan degradasi 0:04/menit dan 0:035/menit. Akibatnya, model termasuk dalam persamaan untuk dinamika IL-2, istilah degradasi sebanding dengan jumlah total molekul IL-2 dibatasi pada reseptor. Istilah ini merupakan jumlah efek bersih dari internalisasi dan *cycling* IL-2 pada permukaan sel. Jenis sel yang berbeda mungkin memiliki tingkat degradasi IL-2 yang berbeda.

8. Proses, seperti difusi di dalam kelenjar getah bening, IL-2 berasosiasi dan berdisosiasi pada reseptor, atau sel T berkonjugasi dan berdisosiasi dari APC diasumsikan pada keadaan stabil.

Karakteristik gerakan bebas dari sel T di dalam kelenjar getah bening memiliki kecepatan khas yang pengamatan dari 10 $\mu\text{m}/\text{menit}$. Jadi jika diameter kelenjar getah bening adalah sekitar 1 mm, limfosit dapat pergi dalam waktu kurang dari 2 jam. IL-2 berasosiasi dan berdisosiasi terhadap reseptornya dalam suatu proses dengan skala waktu detik, sedangkan konjugasi sel T terhadap APC dapat bertahan sekitar 1 jam. Proses-proses tersebut, dalam hal apapun, lebih cepat daripada proses-proses seluler dalam model, yang

mengubah ukuran populasi sel T, untuk proliferasi sel misalnya(8-12 jam) dan rentang hidup sel (setidaknya 7 hari). Seolah-olah asumsi *steady-state* (keadaan stabil) yang umum di matematika biologi. Mereka mengandalkan pada identifikasi cepat dan proses lambat dalam dinamika yang sama. Kemudian pendekatan memungkinkan melepaskan dinamika cepat dan lambat. Pada dasarnya dengan mengikuti dinamika lambat dengan persamaan diferensial biasa, dimana variabel dari dinamika cepat dihitung pada kesetimbangan sebagai fungsi dari variabel-variabel dinamik yang lambat untuk setiap waktu tertentu. Kuasi stabil asumsi fase sudah termasuk dalam model crossregulation mengambil gerakan sel T dan konjugasi untuk APC sebagai proses dinamika cepat. Dalam model di sini, asumsi ini diperpanjang dengan mengasumsikan proses difusi IL-2 dan pengikatan terhadap reseptor IL-2 juga sebagai proses yang cepat.

G. Perilaku Dinamik

Alat bantu yang mempermudah upaya penstrukturan sistem adalah melalui diagram simpal kausal. Penstrukturan secara rinci tersebut bukan berarti membuat kompleksitas, tetapi sesuai dengan maksud berpikir sistemik adalah justru untuk mengungkapkan kompleksitas secara sederhana. Dalam perkembangannya, penyederhanaan kompleksitas tersebut telah dikembangkan menjadi pola-pola struktur dinamik. Pola-pola struktur dinamik tersebut dapat dipakai sebagai pedoman awal dalam membangun struktur dinamik yang lebih rinci atau untuk keperluan analisis, meliputi (Wahid, 2007):

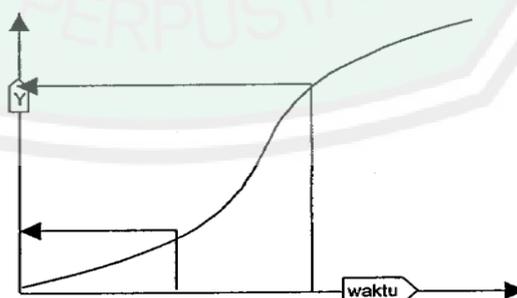
- a. Memprediksi output dan input yang khas untuk sistem dinamik.

- b. Menurunkan dinamik sistem tersebut untuk struktur penting dari sistem dinamik sederhana.
- c. Mengetahui efek yang besar pada proses dinamik yang disebabkan oleh struktur proses.

Gabungan simpal-simpal umpan balik tersebut menjelaskan kompleksitas. Semakin banyak variabel (unsur) dan parameter (waktu) yang berarti semakin rinci dan dinamik. Kompleksitas rinci dan dinamik ini dapat disederhanakan dalam beberapa tipe (Wahid, 2007):

a. Non-linieritas

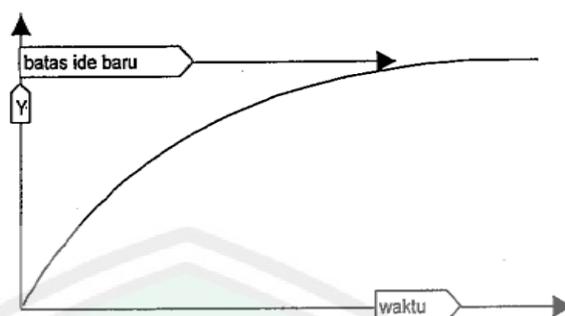
Non-linieritas adalah perilaku hasil penyederhanaan dari kompleksitas proses perubahan yang tidak berbanding lurus. Salah satu contoh adalah kurva sigmoid. Di sini non-linieritas merupakan kombinasi dari simpal positif dan simpal negatif, dimana simpal negatif mengalami waktu tunda. Sehingga pada awalnya simpal positif yang bekerja (keadaan tumbuh cepat, kemudian setelah mengalami penundaan) maka simpal negatif yang dominan yaitu menuju keadaan tunak.



Gambar 2.2 Non-linieritas (Wahid, 2007)

b. Emergeni

Emergeni adalah perilaku hasil penyederhanaan dari kompleksitas pemunculan realitas baru yang tidak terduga dalam sistem.



Gambar 2.3 Non-linieritas (Wahid, 2007)

H. Sistem Imun dan Respon Imun

Sistem imun adalah semua mekanisme yang digunakan badan untuk mempertahankan keutuhan tubuh sebagai perlindungan terhadap bahaya yang ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup (Baratawidjaja, 1996:3).

Respon imun sangat bergantung pada kemampuan sistem imun untuk mengenali molekul asing (antigen) yang terdapat pada patogen potensial dan kemudian membangkitkan reaksi yang tepat untuk menyingkirkan sumber antigen yang bersangkutan (Kresno, 2001:4). Proses pengenalan antigen dilakukan oleh unsur utama sistem imun, yaitu limfosit, yang kemudian diikuti oleh sel efektor yang melibatkan berbagai jenis sel.

1. Sel T dan Perkembangan Sel T

Sel T adalah suatu sel yang diturunkan dari timus yang ikut serta dalam berbagai reaksi imun berperantara perantara sel (Aliyah, 2007:32). Prekursor sel asal sum-sum tulang yang bermigrasi ke *thymus* berdiferensiasi menjadi sel T. Sel T yang non aktif disirkulasikan melalui KGB dan limpa yang dikonsentrasikan dalam folikel dan zona marginal sekitar folikel (Baratawidjaja, 2008:112).

Sel T umumnya berperan pada inflamasi, aktivasi fagositosis makrofag, aktivasi dan proliferasi sel B dalam produksi antibodi. Sel T juga berperan dalam pengenalan dan penghancuran sel yang terinfeksi virus. Sel T terdiri atas Th yang mengaktifkan makrofag untuk membunuh mikroba dan sel CTL atau Tc yang membunuh sel terinfeksi mikroba atau virus dan menyingkirkan sumber infeksi (Baratawidjaja, 2008:116).

2. Aktivasi Sel T

Proliferasi sel T bergantung pada bermacam-macam peristiwa. Sel T *resting* harus menerima dua tanda untuk terjadinya aktivasi. Suatu tanda berasal reseptor sel T yang berinteraksi dengan antigen MHC yang tersaji pada sel lain. Pengenalan antigen memicu serangkaian jalur biokimia pada sel yang menimbulkan peristiwa sintesis dan mitosis DNA. Bentuk kritis peristiwa penandaan adalah protein kompleks CD3 yang berhubungan dengan rantai reseptor sel T. CD3 menstranduksi tanda untuk *sitoplasma* yang mengakibatkan peristiwa biokimiawi seperti meningkatnya Ca^{2+} sitoplasma, peningkatan aktivasi protein kinase C, fosforilasi protein untuk mengaktifkan faktor transkripsi dan peristiwa transkripsi, sebagai contoh gen reseptor IL-1 dan IL-2. Pelepasan IL-2 menimbulkan aktivasi sel T yang berhubungan dengan reseptor IL-2. Tanda pemisahan yang lain diperlukan untuk aktivasi sel T yang datang dari interaksi antara molekul yang dikenal sebagai B7 yang ditemukan pada sel B dan makrofag dan pasangan reseptornya, CD8 pada sel T. Tanpa tanda yang kedua, pemaparan sel T terhadap antigen menyebabkan tak teraktivasi fungsinya atau kematian (Kresno, 2003:127).

3. Sel T CD4⁺

Sel T CD4⁺ merupakan jenis molekul yang tidak menunjukkan persamaan struktur. Sebagian besar sel T CD4⁺ diekspresikan pada permukaan sel *helper* (Th), yang berinteraksi dengan MHC (*Major Histocompatibility Complex*) kelas II. Ada dua jenis interaksi sel T CD4⁺ dengan MHC kelas II, yaitu interaksi langsung yang penting pada ontogeni dan fungsi sel T CD4⁺ dalam darah perifer. Interaksi yang kedua adalah sel T CD4⁺ bekerja sebagai reseptor masuknya antigen ke dalam limfosit (Kresno, 2003:96-87).

Sel T CD4⁺ juga mengekspresikan IL-2R disamping memproduksi IL-2 yang autokrin (melalui ikatan dengan IL-2R) dan merangsang sel T CD4⁺ untuk berproliferasi. Sel T CD4⁺ yang berproliferasi dan berdiferensiasi, berkembang menjadi subset sel T_{H1} dan sel T_{H2}, mensintesis sitokin yang mengaktifkan fungsi sel imun lain seperti sel T CD8⁺, sel B, makrofag dan sel NK (Baratawidjaja, 2008:122).

4. Sel T *Helper*

Sel T *helper* adalah CD4⁺ *helper* limfosit T. Mereka menunjukkan bagian dari sel T yang mana mengkaji secara dalam mengenai respon imun terhadap antigen asing. Antigen diperkenalkan oleh sel antigen-presenting seperti makrofag yang ada dalam konteks antigen MHC kelas II itu sendiri dan IL-1. Pengaktivasiannya pertama, sel T CD4⁺ mengekspresikan reseptor dan menghasilkan molekul IL-2 yang bekerja dalam autokrin yang berkombinasi dengan reseptor IL-2 dan berstimulasi dengan sel CD4⁺ untuk berkembang biak. Dibedakan dalam mempersatukan limfosit CD4⁺

dan mengeluarkan limfokin yang mana mempengaruhi fungsi dari sel-sel sistem imun lainnya, seperti sel-sel CD8⁺, sel-sel B dan sel-sel NK. Sel B berdiferensiasi ke dalam sel plasma yang memproduksi antibodi. Pengaktivasi makrofag berperan dalam reaksi tipe-tunda *hypersensitivity* (tipe IV). Sel T *cytotoxic* juga dihasilkan. (Cruse, 1999:171).

a. Sel T_{H0}

Sel T_{H0} merupakan bagian dari sel CD4⁺ yang terdapat pada manusia dan tikus berdasarkan produksi sitokin dan fungsi efektor. Bersatunya sel T_{H0} mengkoordinasikan sitokin. Mereka bertanggung jawab terhadap efek pertengahan antara sel T_{H1} dan T_{H2}, berdasarkan persatuan sitokin dan tanggung jawab sel. Sel T_{H0} mungkin pelopor dari sel T_{H1} dan T_{H2}.

b. Sel T_{H1}

Sel T_{H1} merupakan bagian dari sel CD4⁺ yang bersatu dengan *Interferon Gamma* (INF- γ), IL-2, dan *Tumor Necrosis Factor* (TNF)- β . Tanggung jawab utamanya adalah dalam imunitas seluler yang melawan mikroorganisme intraseluler dan untuk reaksi tipe-tunda *hypersensitivity*. Mereka mempengaruhi sintesis antibodi IgG2a dan *dependent-antibodi mediated-sel cytotoxicity*. Sel T_{H1} yang hidup sebagian besar mempertahankan fagosit. Infeksi mikrobial intraseluler menyebabkan pertumbuhan sel T_{H1} yang mudah mengalami pengurangan terhadap mikroorganisme dengan fagositosis. Sel T_{H1} menyebabkan sejumlah antibodi aktif sempurna dan menghasilkan

opsonin yang dihasilkan oleh dalam fagositosis. *Interferon Gamma* (INF- γ) memperkuat aktivasi makrofag.

c. Sel T_H2

Merupakan bagian dari sel CD4- yang terdapat di IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, dan IL-13. Sebagian besar memudahkan respon antibodi IgE dan IgG1 dengan bersintesis dengan sel tiang dan pertumbuhan eosinofil, dan faktor diferensiasi, dan imunitas mukosal yang memudahkan sintesis IgA. IL-4 memudahkan sintesis antibodi IgE. IL-5 merupakan unsur dari pengaktifasian eosinofil. IL-10, IL-13, dan IL-14 menekan *sel-mediated* imunitas. Sel T_H2 mempunyai tanggung jawab utama dalam pertahanan eksklusif dari fagosit. Mereka penting untuk IgE dan respon eosinofil untuk helminths dan untuk alergi yang diakibatkan oleh aktivasi basofil dan sebagian sel termasuk IgE.

d. Sel T *Cytotoxic* (CTLs)

CTL adalah limfosit T yang biasanya peka terhadap CD8⁺ dan mengenali antigen melalui reseptor sel T yang terjadi di dalam sel yang terinfeksi oleh virus atau yang akan menjadi neoplastik. Sel CD8⁺ mengenal target yang terdapat dalam konteks MHC kelas I molekul *histocompatibility*. Diikuti pengenala dan pengikatan, kematian dari sel target selama beberapa jam kemudian. CTLs mengeluarkan limfokin yang menarik limfosit lain ke suatu tempat dan membebaskan enzim protease dan perforin yang menghasilkan saluran ion di membran dari target yang memimpin lysis sel. Interleukin-2 dihasilkan oleh sel T

CD4⁺, yang aktif mendahului sel T cytotoxic. Interferon- γ dibangkitkan dari CTLs aktif makrofag. CTLs mempunyai peran yang berarti dalam penolakan *allografts* dan di imunitas tumor. Jumlah yang kecil dari limfosit CD4⁺ mungkin merupakan *cytotoxic*, tetapi mereka mengenal antigen sel target dalam konteks molekul MHC kelas II (Cruse, 1999:172-173).

e. Sel T *Supressor* (Ts)

Merupakan bagian dari limfosit T yang mengurangi atau menekan pembentukan antibodi oleh sel B atau kemampuan *downregulates* limfosit T untuk menjaga respon imun seluler. Sel Ts mungkin mempengaruhi penekanan di dalam antigen, idiotype, atau penekanan yang tidak spesifik. Beberapa limfosit CD8⁺ T mengurangi kemampuan reaksi limfosit T *helper* CD4⁺ di dalam antigen *endogenous* dan *exogenous*. Inilah yang memulai penekanan dalam respon imun. Secara keseluruhan respon imun diakibatkan oleh keseimbangan antara limfosit *helper* T dan perangsangan limfosit *supressor* T. Sel *supressor* T sangat penting dalam pembentukan ketahanan imunologik dan terutama aktif dalam respon untuk memberhentikan antigen. Ketakmampuan untuk memperkuat adanya molekul reseptor dalam sel *supressor* memberikan keraguan atas adanya sel *supressor*, bagaimanapun juga, pengaruh fungsi sel *supressor* tidak dapat dibantah lagi. Beberapa limfosit *supressor* T adalah spesifik antigen dan penting dalam regulation dari fungsi sel T *helper*. Seperti sel T *cytotoxic*, sel T *supressor* adalah *restricted* MHC kelas I (Cruse, 1999:173).

f. Sitokin

Pada reaksi imunologi akan banyak substansi serupa hormon yang dilepaskan oleh limfosit T dan B maupun sel-sel lain, yang berfungsi sebagai sinyal interseluler yang mengatur respons inflamasi lokal maupun sistemik terhadap rangsangan dari luar. Reaksi substansi tersebut dibatasi sesuai kebutuhan. Substansi-substansi tersebut secara umum dikenal dengan nama sitokin (*cytokine*). Substansi ini berperan dalam pengendalian hemopoiesis maupun limfopoiesis dan juga berfungsi dalam mengendalikan respon imun dan reaksi inflamasi dengan cara mengatur pertumbuhan, serta mobilitas dan diferensiasi leukosit maupun sel-sel lain. Selain itu sitokin juga diketahui berperan dalam patofisiologi berbagai jenis penyakit (Kresno, 2001: 63-66).

Banyak leukosit yang telah diidentifikasi, baik struktur molekul maupun fungsinya. Beberapa diantaranya merupakan mediator utama yang meningkatkan reaksi imunologik yang melibatkan makrofag, limfosit dan sel-sel lain. Beberapa jenis sitokin atau interleukin yang berperan sebagai *imunoregulator* salah satunya adalah interleukin-2 (IL-2).

g. IL-2 (*Interleukin-2*)

Interleukin-2 (IL-2) merupakan faktor pertumbuhan untuk sel T yang teraktivasi oleh antigen dan bertanggung jawab atas ekspansi klonal sel T setelah pengenalan antigen. IL-2 dapat menginduksi proliferasi sel T dan terutama menginduksi sel T yang memproduksinya, sehingga ia berfungsi sebagai faktor pertumbuhan

autokrin. Dengan adanya kemampuan IL-2 ini sel T dapat dirangsang untuk membentuk klon sel T *in vitro*. IL-2 disebut sebagai sitokin utama yang bertanggung jawab atas berlanjutnya fase G1 ke fase S dari siklus sel T.

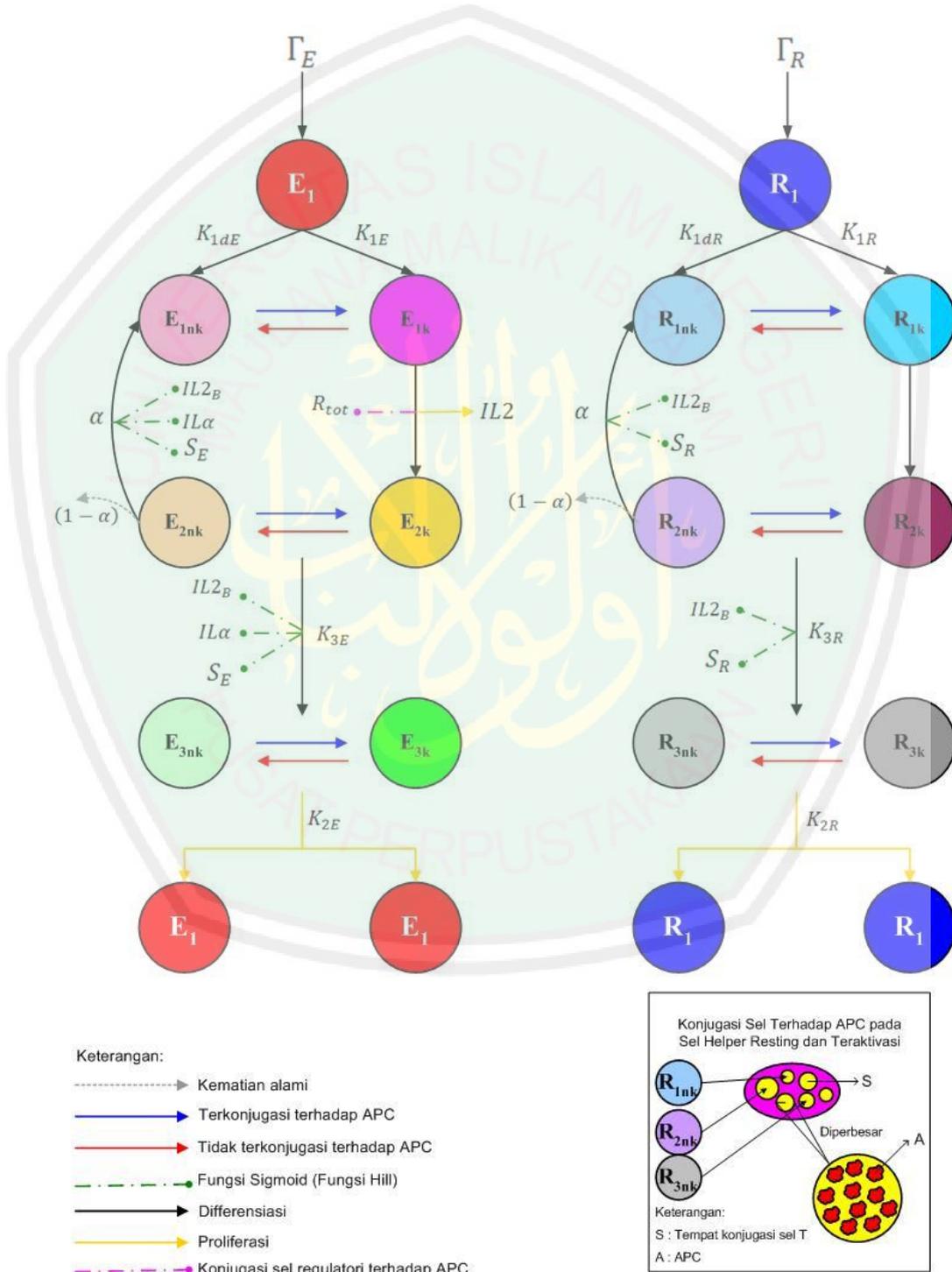
IL-2 diproduksi terutama oleh sel T *helper* (Th) atas rangsangan IL-1 yang dilepaskan oleh makrofag. Selain diproduksi oleh sel T *helper* (Th), IL-2 juga diproduksi oleh sel T-supresor (Ts) dan sel T-cytotoxic (Tc) dalam jumlah yang lebih sedikit (Kresno, 2001:70-73).

Fungsi IL-2 dalam imunoregulasi adalah memacu proliferasi dan diferensiasi sel T khususnya sel T *helper*, merangsang produksi interferon (IFN), serta meningkatkan efek *cytotoxic* dari sel T *cytotoxic*. Selain itu juga berperan memberikan rangsangan pada sel-sel non T, misalnya meningkatkan proliferasi sel B (Kresno, 2001:70-73).

IL-2 dapat dideteksi dalam cairan sendi penderita artritis reumatoid. Pada keganasan sel T dapat dijumpai kadar IL-2 yang cukup tinggi dalam serum, sedangkan penurunan produksi IL-2 dijumpai pada imunodefisiensi selular, misalnya pada *Acquired Immune Deficiency Syndrome* (AIDS).

BAB III PEMBAHASAN

A. Identifikasi Model Matematika



Gambar 3.1 Diagram Siklus Sel Dari Sel T *Helper* (E) dan *Regulatori* (R) dalam Model

Pada gambar 3.1 merupakan alur model matematika pada peran IL-2 (*interleukin-2*), sel *helper* dan *regulatori*. Penjelasan gambar alur pada setiap perubahan populasi seperti di bawah ini:

1. Sel E dan R *resting* dihasilkan oleh sumber eksternal, *thymus* sebesar Γ_E dan Γ_R ; mereka akan mengalami kematian yang konstan dengan laju K_{1dE} dan K_{1dR} dan mereka terkonjugasi berikut teraktivasi oleh APC sebesar K_{1E} dan K_{1R} . Proses aktivasi dapat dihambat untuk sel T *helper* (pada kasus model $\eta = 1$) jika sel T *Regulatori* terkonjugasi pada APC yang sama. Perhatikan faktor pembandingan terbalik dengan jumlah total sel R terikat terhadap APC (R_{tot}) yang terdapat pada fase teraktivasi sel-sel *helper*.
2. Pengaktivasian dan sel E dan R memerlukan cukup sinyal sitokin yang digunakan untuk menjadi sel *cycling* sebesar K_{3E} dan K_{3R} . Sel-sel R yang diaktifkan menerima sinyal hanya dari IL-2, sedangkan sel-sel E juga bisa menggunakan sitokin *homeostatik* yang tidak diketahui, yang disebut IL- α . Dengan tidak adanya cukup sitokin yang berasal dari sinyal fraksi α dari sel teraktivasi kembali ke fase *resting* sebesar α , dan fraksi sisanya $(1 - \alpha)$ kematian sederhana. Fraksi sel T teraktivasi mendapatkan cukup sinyal sitokin dengan siklus sel pada waktu tertentu dihitung dengan fungsi sigmoid dari rata-rata jumlah reseptor IL-2 terikat di tiap sel teraktivasi sebesar $IL2_B$. Fungsi sigmoid ini memuat parameter S_E dan S_R untuk mengatur ambang sensitivitas sinyal yang dikirimkan pada tiap reseptor IL2 di sel *helper* dan *regulatori* teraktivasi. Sel *cycling* E dan R membelah sehingga menghasilkan dua sel *resting* baru dengan laju sebesar K_{2E} dan K_{2R} .

3. Dalam gambar 3.1 menjelaskan bahwa sel *resting* E (E_1) dan R (R_1) baru secara terus-menerus dihasilkan oleh *thymus*. Sel-sel T *resting* teraktivasi oleh interaksi APC serumpun (pada konjugasi terhadap APC). Selama teraktivasi sel E menghasilkan IL-2, meskipun selama prosesnya dihambat oleh kehadiran biakan sel R. Sel E (E_1) dan R (R_1) teraktivasi memasuki siklus sel (menjadi sel *cycling*) ketika menerima cukup sinyal dari IL-2, atau sitokin eksternal lainnya (IL- α) dalam kasus sel E. Karena tidak adanya cukup sitokin, sel T yang aktif menjadi dinonaktifkan, fraksi α kembali ke fraksi fase *resting* ($1 - \alpha$) kematian sederhana. Sel *cycling* (E_1) dan R (R_1) membelah dengan laju konstan sehingga menghasilkan dua sel *resting* pada masing sel (E_1) dan R (R_1).

Persamaan model yang dari sel *helper* CD4⁺ dan sel T *regulatori* berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Karina Garcia Martinez dan Kalet Leon (2009) adalah sebagai berikut:

Sel *Helper* (E)

$$\frac{dE_1}{dt} = \Gamma_E - K_{1E}E_{1k} \left(1 - \frac{R_{tot}}{SA}\right)^{\eta(s-1)} + 2K_{2E}E_3 + \alpha K_{3E} \frac{(S_E)^h}{(S_E)^h + (IL2_B)^h + (IL\alpha)^h} E_2 - K_{1dE}(E_1 - E_{1k}) \quad (3.1)$$

$$\frac{dE_2}{dt} = K_{1E}E_{1k} \left(1 - \frac{R_{tot}}{SA}\right)^{\eta(s-1)} - K_{3E}E_2 \quad (3.2)$$

$$\frac{dE_3}{dt} = K_{3E} \frac{(IL2_B)^h + (IL\alpha)^h}{(S_E)^h + (IL2_B)^h + (IL\alpha)^h} E_2 - K_{2E}E_3 \quad (3.3)$$

Sel *Regulatori* (R)

$$\frac{dR_1}{dt} = \Gamma_R - K_{1R}R_{1k} + 2K_{2R}R_3 + \alpha K_{3R} \frac{(S_R)^h}{(S_R)^h + (IL2_B)^h} R_2 - \quad (3.4)$$

$$K_{1dR}(R_1 - R_{1k})$$

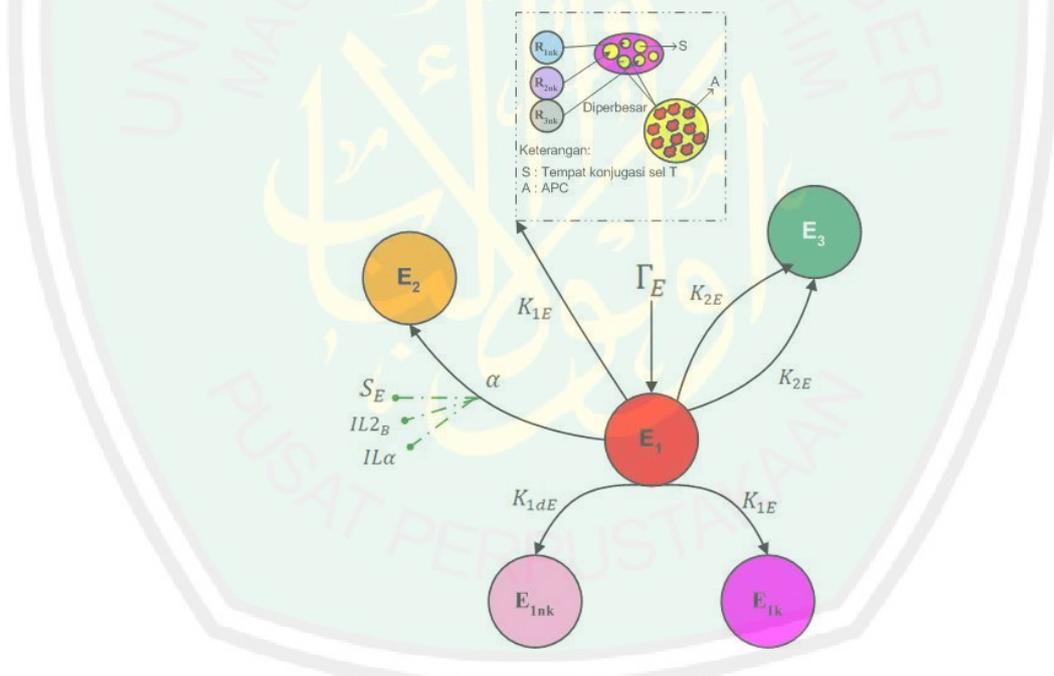
$$\frac{dR_2}{dt} = K_{1R}R_{1k} - K_{3R}R_2 \quad (3.5)$$

$$\frac{dR_3}{dt} = K_{3R} \frac{(IL2_B)^h}{(S_R)^h + (IL2_B)^h} R_2 - K_{2R}R_3 \quad (3.6)$$

B. Interpretasi Model

Interpretasi persamaan model untuk dinamika sel T *helper* CD4⁺ dan sel T *regulatori* adalah

1. Sel *Helper Resting* (E_1)



Gambar 3.2 Diagram Siklus Sel *Helper Resting* (E_1)

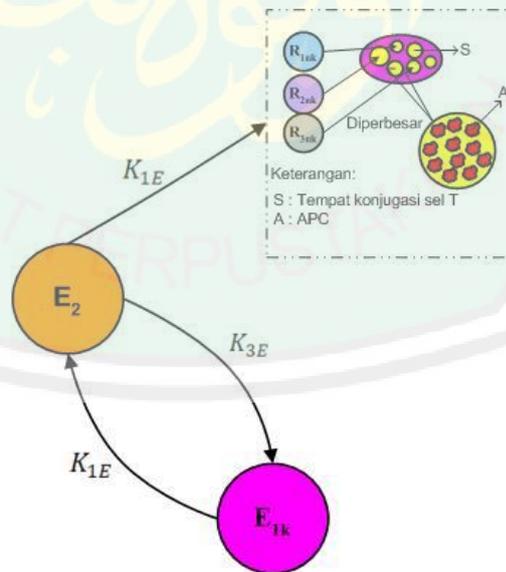
$$\frac{dE_1}{dt} = \Gamma_E - K_{1E}E_{1k} \left(1 - \frac{R_{tot}}{sA}\right)^{\eta(s-1)} + 2K_{2E}E_3 +$$

$$\alpha K_{3E} \frac{(S_E)^h}{(S_E)^h + (IL2_B)^h + (IL\alpha)^h} E_2 - K_{1dE}(E_1 - E_{1k})$$

Perubahan populasi sel T *helper resting* terhadap waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain laju *influx* sel *helper resting* dari *thymus* sebesar

Γ_E dikurangi aktivasi sel *helper resting* yang terkonjugasi terhadap APC dengan laju K_{1E} yang mana variabel K_{1E} berbanding terbalik dengan jumlah sel *regulatori* terikat terhadap APC sebesar R_{tot} ditambah banyaknya sel *helper cycling* dengan laju dua kali dari bagian sel *helper* sebesar K_{2E} ditambah tidak adanya cukup sitokin yang berasal dari fraksi sinyal sel *helper* dan *regulatori* yang teraktivasi dan kembali ke fase *resting* tanpa menerima sinyal IL-2 (α) dari sel teraktivasi kembali ke fase *resting* sebesar K_{3E} yang dipengaruhi oleh fungsi sigmoid dari rata-rata jumlah reseptor IL-2 terikat di tiap sel teraktivasi sebesar $IL2_B$ yang juga memuat parameter S_E yang merupakan ambang sensitifitas pada tiap reseptor IL-2 di sel *helper* teraktivasi dan tingkat sitokin homeostatik ($IL\alpha$) dikurangi sel *helper resting* yang tidak terkonjugasi terhadap APC dengan laju K_{1dE} .

2. Sel *Helper* Teraktivasi (E_2)

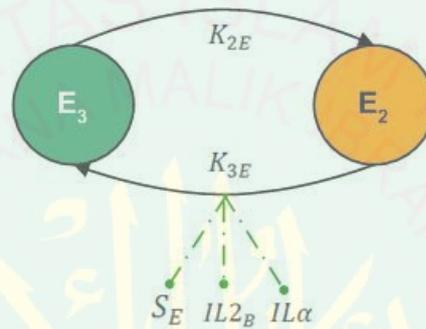


Gambar 3.3 Diagram Siklus Sel *Helper* Teraktivasi (E_2)

$$\frac{dE_2}{dt} = K_{1E}E_{1k} \left(1 - \frac{R_{tot}}{SA}\right)^{\eta(s-1)} - K_{3E}E_2$$

Perubahan populasi sel T *helper* teraktivasi terhadap waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain laju aktivasi sel *helper resting* yang terkonjugasi terhadap APC sebesar K_{1E} yang mana variabel K_{1E} berbanding terbalik dengan jumlah sel *regulatori* terikat terhadap APC sebesar R_{tot} dikurangi laju deaktivasi sel *helper* teraktivasi sebesar K_{3E} .

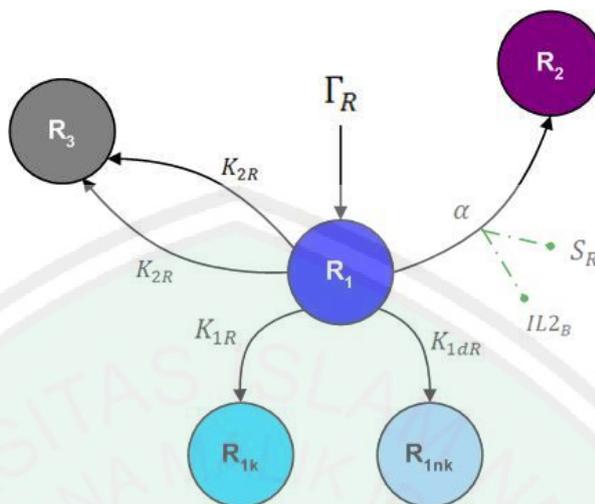
3. Sel *Helper Cycling* (E_3)



Gambar 3.4 Diagram Siklus Sel *Helper Cycling* (E_3)

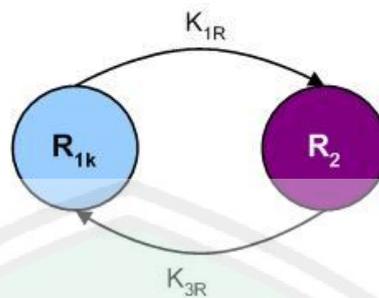
$$\frac{dE_3}{dt} = K_{3E} \frac{(IL2_B)^h + (IL\alpha)^h}{(S_E)^h + (IL2_B)^h + (IL\alpha)^h} E_2 - K_{2E} E_3$$

Perubahan populasi sel T *helper cycling* terhadap waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain laju deaktivasi sel *helper* teraktivasi sebesar K_{3E} yang dipengaruhi oleh fungsi sigmoid dari rata-rata jumlah reseptor IL-2 terikat di tiap sel teraktivasi sebesar $IL2_B$ yang juga memuat parameter S_E yang merupakan ambang sensitifitas pada tiap reseptor IL-2 di sel *regulatori* teraktivasi dan tingkat sitokin homeostatik sebesar $IL\alpha$ dikurangi laju pembelahan sel *helper cycling* sebesar K_{2E} .

4. Sel *Regulatori Resting* (R_1)Gambar 3.5 Diagram Siklus Sel *Regulatori Resting* (R_1)

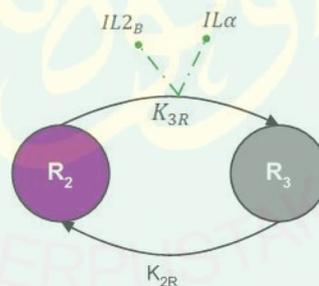
$$\frac{dR_1}{dt} = \Gamma_R - K_{1R}R_{1k} + 2K_{2R}R_3 + \alpha K_{3R} \frac{(S_R)^h}{(S_R)^h + (IL2_B)^h} R_2 - K_{1dR}(R_1 - R_{1k})$$

Perubahan populasi sel *T helper resting* terhadap waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain laju influx sel *regulatori resting* dari thymus sebesar Γ_R dikurangi aktivasi sel *regulatori resting* yang terkonjugasi terhadap APC dengan laju K_{1R} ditambah banyaknya sel *regulatori cycling* dengan laju dua kali dari bagian sel *helper* sebesar K_{2R} ditambah tidak adanya cukup sitokin yang berasal dari fraksi sinyal sel *helper* dan *regulatori* yang teraktivasi dan kembali ke fase *resting* tanpa menerima sinyal IL-2 (α) dari sel teraktivasi kembali ke fase *resting* sebesar K_{3E} yang dipengaruhi oleh fungsi sigmoid dari rata-rata jumlah reseptor IL-2 terikat di tiap sel teraktivasi sebesar $IL2_B$ yang juga memuat parameter S_R merupakan ambang sensitifitas pada tiap reseptor IL-2 di sel *regulatori* teraktivasi dikurangi laju kematian sel *regulatori resting* yang tidak terkonjugasi terhadap APC sebesar K_{1dR} .

5. Sel *Regulatori* Teraktivasi (R_2)Gambar 3.6 Diagram Siklus Sel *Regulatori* Teraktivasi (R_2)

$$\frac{dR_2}{dt} = K_{1R}R_{1k} - K_{3R}R_2$$

Perubahan populasi sel T *regulatori* teraktivasi terhadap waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain sel *regulatori* resting yang terkonjugasi terhadap APC dengan laju K_{1R} dikurangi penonaktifan sel *regulatori* teraktivasi dengan laju sebesar K_{3R} .

6. Sel *Regulatori* Cycling (R_3)Gambar 3.7 Diagram Siklus Sel *Regulatori* Cycling (R_3)

$$\frac{dR_3}{dt} = K_{3R} \frac{(IL2_B)^h}{(S_R)^h + (IL2_B)^h} R_2 - K_{2R}R_3$$

Perubahan populasi sel T *regulatori* cycling terhadap waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain laju penonaktifan sel *regulatori* teraktivasi sebesar K_{3R} yang mendapatkan cukup sinyal sitokin yang dihitung dengan fungsi sigmoid dari rata-rata jumlah reseptor IL-2 terikat sebesar $IL2_B$ dan

ambang sensitivitas sinyal yang dikirimkan pada tiap reseptor IL-2 di sel *regulatori* teraktivasi yang memuat fungsi sigmoid sebesar S_R dikurangi laju pembelahan sel *regulatori cycling* sebesar K_{2R} .

C. Sistem non-dimensional dari Persamaan Model

Persamaan (3.1)-(3.6) dapat dituliskan dalam bentuk non-dimensional, artinya pengamatan perilaku dinamik terhadap waktu dengan satuan minggu. Hal ini berdasarkan postulat 8 yang mengatakan bahwa rentan hidup sel *helper* dan *regulatori* setidaknya 7 hari dengan mengubah beberapa variabel berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Karina Garcia Martinez dan Kalet Leon (2009), yakni:

$$\begin{aligned}
 t &= x/K_{1dE}; IL2_B = il2_B \cdot RI_{2E}; IL\alpha = il\alpha \cdot RI_{2E}; IL2 = il2 \cdot A \cdot RI_{2E}; \\
 E_l &= e_l \cdot A; R_l = r_l \cdot A; ri_{E_1} = \frac{RI_{E1}}{RI_{E2}}; ri_{R_1} = \frac{RI_{R1}}{RI_{E2}}; S_R = s_R \cdot RI_{E2}; \\
 S_E &= s_E \cdot RI_{E2}; IL2_{E1} = il2_{E1} \cdot A \cdot RI_{2E}; IL2_{E1} = il2_{E1} \cdot A \cdot RI_{2E}; \\
 il2_B &= \frac{il2_{tot}}{ri_{tot}}; ri_{tot} = ri_{E2} \cdot e_2 + ri_{E3} \cdot e_3 + ri_{R1} \cdot r_1 + ri_{R2} \cdot r_2 + ri_{R3} \cdot r_3; \\
 \forall l &\in \{1,2,3\}
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

dimana $\{1,2,3\}$ mewakili tiap jenis sel, secara berturut-turut *resting*, teraktivasi, dan *cycling* sehingga diperoleh:

1. Sel *Helper Resting*

$$\begin{aligned}
 \frac{dE_1}{dt} &= \Gamma_E - K_{1E}E_{1k} \left(1 - \frac{R_{tot}}{SA}\right)^{\eta(s-1)} + 2K_{2E}E_3 + \\
 &\quad \alpha K_{3E} \frac{(S_E)^h}{(S_E)^h + (IL2_B)^h + (IL\alpha)^h} E_2 - K_{1dE}(E_1 - E_{1k})
 \end{aligned}$$

Substitusi variabel berdasarkan kondisi (3.7) dan karena $E_1 = E_{1k} + E_{1nk}$ maka $E_{1k} = e_{1k} \cdot A$ diperoleh

$$\frac{de_1 A}{dx/K_{1dE}} = \Gamma_E - K_{1E} e_{1k} A \left(1 - \frac{R_{tot}}{sA}\right)^{\eta(s-1)} + 2K_{2E} e_3 A + \alpha K_{3E} \frac{(s_E R I_{E2})^h}{(s_E R I_{E2}/r_{iE2})^h + (il2_B R I_{E2})^h + (il\alpha R I_{E2})^h} e_2 A - K_{1dE} (e_1 - e_{1k}) A$$

jika $R_l = r_l \cdot A$ maka hal ini juga berlaku pada R_{tot} yakni $R_{tot} = r_{tot} \cdot A$

Selanjutnya, tiap ruas dikalikan dengan $\frac{1}{K_{1dE} \cdot A}$ sehingga diperoleh

$$\frac{de_1}{dx} = \frac{\Gamma_E}{K_{1dE} A} - \frac{K_{1E}}{K_{1dE} A} e_{1k} A \left(1 - \frac{r_{tot} A}{sA}\right)^{\eta(s-1)} + 2 \frac{K_{2E}}{K_{1dE} A} e_3 A + \alpha \frac{K_{3E}}{K_{1dE} A} \frac{(R I_{E2})^h (s_E)^h}{(R I_{E2}/r_{iE2})^h + (il2_B)^h + (il\alpha)^h} e_2 A - \frac{K_{1dE}}{K_{1dE} A} (e_1 - e_{1k}) A$$

jika $\frac{\Gamma_E}{K_{1dE} A} = \sigma_E$; $\frac{K_{1E}}{K_{1dE}} = k_{1E}$; $\frac{K_{2E}}{K_{1dE}} = k_{2E}$ dan $\frac{K_{3E}}{K_{1dE}} = k_{3E}$

maka persamaan tersebut di atas menjadi

$$\frac{de_1}{dx} = \sigma_E - k_{1E} e_{1k} \left(1 - \frac{r_{tot}}{s}\right)^{\eta(s-1)} + 2k_{2E} e_3 + \alpha k_{3E} \frac{(s_E)^h}{(s_E/r_{iE2})^h + (il2_B)^h + (il\alpha)^h} e_2 - (e_1 - e_{1k}) \quad (3.8)$$

2. Sel Helper Teraktivasi

$$\frac{dE_2}{dt} = K_{1E} E_{1k} \left(1 - \frac{R_{tot}}{sA}\right)^{\eta(s-1)} - K_{3E} E_2$$

Substitusi variabel berdasarkan kondisi (3.7) diperoleh

$$\frac{de_2A}{dx/K_{1dE}} = K_{1E}e_{1k}A \left(1 - \frac{r_{tot}A}{sA}\right)^{\eta(s-1)} - K_{3E}e_2A$$

Selanjutnya, tiap ruas dikalikan dengan $\frac{1}{K_{1dE}.A}$ sehingga diperoleh

$$\frac{de_2}{dx} = \frac{K_{1E}}{K_{1dE}}e_{1k} \left(1 - \frac{r_{tot}}{s}\right)^{\eta(s-1)} - \frac{K_{3E}}{K_{1dE}}e_2$$

Jika $\frac{K_{1E}}{K_{1dE}} = k_{1E}$ dan $\frac{K_{3E}}{K_{1dE}} = k_{3E}$

maka persamaan tersebut menjadi

$$\frac{de_2}{dx} = k_{1E}e_{1k} \left(1 - \frac{r_{tot}}{s}\right)^{\eta(s-1)} - k_{3E}e_2 \quad (3.9)$$

3. Sel Helper Cycling

$$\frac{dE_3}{dt} = K_{3E} \frac{(IL2_B)^h + (IL\alpha)^h}{(S_E)^h + (IL2_B)^h + (IL\alpha)^h} E_2 - K_{2E}E_3$$

Substitusi variabel berdasarkan kondisi (3.7) diperoleh

$$\frac{de_3A}{dx/K_{1dE}} = K_{3E} \frac{(il2_B RI_{E2})^h + (il\alpha RI_{E2})^h}{(S_E RI_{E2}/ri_{E2})^h + (il2_B RI_{E2})^h + (il\alpha RI_{E2})^h} e_2A - K_{2E}e_3A$$

Selanjutnya, tiap ruas dikalikan dengan $\frac{1}{K_{1dE}.A}$ sehingga diperoleh

$$\frac{de_3}{dx} = \frac{K_{3E}}{K_{1dE}} \frac{(il2_B RI_{E2})^h + (il\alpha RI_{E2})^h}{(S_E RI_{E2}/ri_{E2})^h + (il2_B RI_{E2})^h + (il\alpha RI_{E2})^h} e_2 - \frac{K_{2E}}{K_{1dE}} e_3$$

jika $\frac{K_{3E}}{K_{1dE}} = k_{3E}$ dan $\frac{K_{2E}}{K_{1dE}} = k_{2E}$

maka persamaan tersebut menjadi

$$\frac{de_3}{dx} = k_{3E} \frac{(il2_B)^h + (il\alpha)^h}{(S_E/ri_{E2})^h + (il2_B)^h + (il\alpha)^h} e_2 - k_{2E}e_3 \quad (3.10)$$

4. Sel Regulatori Resting

$$\frac{dR_1}{dt} = \Gamma_R - K_{1R}R_{1k} + 2K_{2R}R_3 + \alpha K_{3R} \frac{(S_R)^h}{(S_R)^h + (IL_{2B})^h} R_2 - K_{1dR}(R_1 - R_{1k})$$

Substitusi variabel berdasarkan kondisi (3.7) dan karena $R_1 = R_{1k} + R_{1nk}$ maka $R_{1k} = r_{1k}A$ diperoleh

$$\frac{dr_1 A}{dx/K_{1dE}} = \Gamma_R - K_{1R}r_{1k}A + 2K_{2R}r_3A + \alpha K_{3R} \frac{(S_R R_{IE2}/r_{iR2})^h}{(S_R R_{IE2}/r_{iR2})^h + (il_{2B} R_{IE2})^h} r_2 A - K_{1dR}(r_1 - r_{1k})A$$

Selanjutnya, tiap ruas dikalikan dengan $\frac{1}{K_{1dE} \cdot A}$ sehingga diperoleh

$$\frac{dr_1}{dx} = \frac{\Gamma_R}{K_{1dE}A} - \frac{K_{1R}}{K_{1dE}} r_{1k} + 2 \frac{K_{2R}}{K_{1dE}} r_3 + \alpha \frac{K_{3R}}{K_{1dE}} \frac{(S_R R_{IE2}/r_{iR2})^h}{(S_R R_{IE2}/r_{iR2})^h + (il_{2B} R_{IE2})^h} r_2 - \frac{K_{1dR}}{K_{1dE}} (r_1 - r_{1k})$$

jika $\frac{\Gamma_R}{K_{1dE}A} = \sigma_R$; $\frac{K_{1R}}{K_{1dE}} = k_{1R}$; $\frac{K_{2R}}{K_{1dE}} = k_{2R}$; $\frac{K_{1dR}}{K_{1dE}} = k_{1dR}$ dan $\frac{K_{3R}}{K_{1dE}} = k_{3R}$

maka persamaan tersebut menjadi

$$\frac{dr_1}{dx} = \sigma_R - k_{1R}r_{1k} + 2k_{2R}r_3 + \alpha k_{3R} \frac{(S_R R_{IE2}/r_{iR2})^h}{(S_R R_{IE2}/r_{iR2})^h + (il_{2B} R_{IE2})^h} r_2 - k_{1dR}(r_1 - r_{1k}) \quad (3.11)$$

5. Sel *Regulatori* Teraktivasi

$$\frac{dR_2}{dt} = K_{1R}R_{1k} - K_{3R}R_2$$

Substitusi variabel berdasarkan kondisi (3.7) diperoleh

$$\frac{dr_2A}{dx/K_{1dE}} = K_{1R}r_{1k}A - K_{3R}r_2A$$

Selanjutnya, tiap ruas dikalikan dengan $\frac{1}{K_{1dE} \cdot A}$ sehingga diperoleh

$$\frac{dr_2}{dx} = \frac{K_{1R}}{K_{1dE}}r_{1k} - \frac{K_{3R}}{K_{1dE}}r_2$$

jika $\frac{K_{1R}}{K_{1dE}} = k_{1R}$ dan $\frac{K_{3R}}{K_{1dE}} = k_{3R}$

maka persamaan tersebut menjadi

$$\frac{dr_2}{dx} = k_{1R}r_{1k} - k_{3R}r_2 \quad (3.12)$$

6. Sel *Regulatori* *Cycling*

$$\frac{dR_3}{dt} = K_{3R} \frac{(IL2_B)^h}{(S_R)^h + (IL2_B)^h} R_2 - K_{2R}R_3$$

Substitusi variabel berdasarkan kondisi (3.7) diperoleh

$$\frac{dr_3A}{dx/K_{1dE}} = K_{3R} \frac{(il2_B RI_{E2})^h}{(S_R RI_{E2}/ri_{R2})^h + (il2_B RI_{E2})^h} r_2A - K_{2R}r_3A$$

Selanjutnya, tiap ruas dikalikan dengan $\frac{1}{K_{1dE} \cdot A}$ sehingga diperoleh

$$\frac{dr_3}{dx} = \frac{K_{3R}}{K_{1dE}} \frac{(il2_B RI_{E2})^h}{(S_R RI_{E2}/ri_{R2})^h + (il2_B RI_{E2})^h} r_2 - \frac{K_{2R}}{K_{1dE}} r_3A$$

jika $\frac{K_{3R}}{K_{1dE}} = k_{3R}$ dan $\frac{K_{2R}}{K_{1dE}} = k_{2R}$

maka persamaan tersebut menjadi

$$\frac{dr_3}{dx} = k_{3R} \frac{(il2_B)^h}{(S_R/ri_{R2})^h + (il2_B)^h} r_2 - k_{2R}r_3 \quad (3.13)$$

$$\text{Karena } t = \frac{x}{K_{1dE}}$$

$$t = \frac{x}{0,004}$$

$$t = 250 \cdot x$$

1 hari = 24 jam, maka bisa disimpulkan bahwa t sebanding dengan 10 hari $\cdot x$, diasumsikan bahwa x dengan satuan minggu. Tabel 3.1 memuat nilai-nilai variabel yang digunakan dalam model berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Karina Garcia Martinez dan Kalet Leon (2009) dimana:

Tabel 3.1 Nilai Variabel yang Digunakan pada Model

Variabel	Nilai	Variabel	Nilai
Γ_E	$10^{-2}/\text{jam}$	α	0.95
Γ_R	$10^{-2}/\text{jam}$	$IL\alpha$	250
A	10^5	S_E	500
S	6	S_R	500
K_{1E}	0.69/jam	η	0, 1
K_{1R}	0.09/jam	K_p	45.38/jam
K_{2E}	0.17/jam	K_d	0.138/jam
K_{2R}	0.17/jam	K_e	$610^{-10}/\text{menit}$
K_{3E}	0.69/jam	K_r	$610^{-10}/\text{menit}$
K_{3R}	0.69/jam	RI_{E1}	0
K_{1dE}	0.004/jam	RI_{E2}	1000
K_{1dR}	0.004/jam	RI_{E3}	1000
α	0.95	RI_{R1}	1000
$IL\alpha$	250	RI_{R3}	1000
K_R	10^{-9} sel/liter	V	10^{-10} liter
K_E	10^{-9} sel/liter	h	2

Beberapa variabel yang digunakan dalam model telah diubah ke dalam bentuk non-dimensional, sehingga dapat dicari nilainya seperti yang tertera Tabel 3.2

Tabel 3.2 Nilai Variabel yang Diubah ke dalam Bentuk non-dimensional

Variabel	Keterangan	Nilai
σ_E	$\frac{\Gamma_E}{K_{1dE}A} = \frac{10^{-2}}{0,004 \cdot 10^5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$

k_{1E}	$\frac{K_{1E}}{K_{1dE}} = \frac{0,69}{0,004}$	172,5
k_{2E}	$\frac{K_{2E}}{K_{1dE}} = \frac{0,17}{0,004}$	42,5
k_{3E}	$\frac{K_{3E}}{K_{1dE}} = \frac{0,69}{0,004}$	172,5
k_{1dE}	$\frac{K_{1dE}}{K_{1dE}} = \frac{0,004}{0,004}$	1
k_E	$K_E \frac{A}{V} = 10^{-9} \frac{10^5}{10^{-10}}$	10^6
σ_i	$\frac{\Gamma_i}{K_{1dE} R I_{E2} A} = \frac{0,002}{0,004 \cdot 1000 \cdot 10^5}$	$5 \cdot 10^{-9}$
k_d	$\frac{K_d}{K_{1dE}} = \frac{0,138}{0,004}$	34,5
k_r	$\frac{K_r A R I_{E2}}{K_{1dE}} = \frac{6 \cdot 10^{10} \cdot 10^5 \cdot 1000}{0,004}$	15
ri_{E2}	$\frac{R I_{E2}}{R I_{E2}} = \frac{1000}{1000}$	1
ri_{R1}	$\frac{R I_{R1}}{R I_{E2}} = \frac{1000}{1000}$	1
ri_{R3}	$\frac{R I_{R3}}{R I_{E2}} = \frac{1000}{1000}$	1
s_R	$\frac{S_R}{R I_{E2}} = \frac{500}{1000}$	0,5
σ_R	$\frac{\Gamma_R}{K_{1dE} A} = \frac{10^{-2}}{0,004 \cdot 10^5}$	$2,5 \cdot 10^{-5}$
k_{1R}	$\frac{K_{1R}}{K_{1dE}} = \frac{0,09}{0,004}$	22,5
k_{2R}	$\frac{K_{2R}}{K_{1dE}} = \frac{0,17}{0,004}$	42,5
k_{3R}	$\frac{K_{3R}}{K_{1dE}} = \frac{0,69}{0,004}$	172,5
k_{1dR}	$\frac{K_{1dR}}{K_{1dE}} = \frac{0,004}{0,004}$	1
k_R	$K_R \frac{A}{V} = 10^{-9} \frac{10^5}{10^{-10}}$	10^6
k_p	$\frac{K_p}{K_{1dE} R I_{E2}} = \frac{45,38}{0,004 \cdot 1000}$	11,345
k_e	$\frac{K_e \cdot A \cdot R I_{E2}}{K_{1dE}} = \frac{6 \cdot 10^{-10} \cdot 10^5 \cdot 1000}{0,004}$	15

ri_{E3}	$\frac{RI_{E3}}{RI_{E2}} = \frac{1000}{1000}$	1
ri_{R2}	$\frac{RI_{R2}}{RI_{E2}} = \frac{10000}{1000}$	10
s_E	$\frac{S_E}{RI_{E2}} = \frac{500}{1000}$	0,5
$il\alpha$	$\frac{il\alpha}{RI_{E2}} = \frac{250}{1000}$	0,25

D. Perilaku Dinamik Model saat $\eta = 0$

Perilaku dinamik model saat $\eta = 0$, menunjukkan tidak ada perubahan parameter yang menetapkan keberadaan dari regulasi langsung oleh sel *regulatori* terhadap sel *helper* teraktivasi. Persamaan model yang digunakan untuk mengetahui perilaku dinamik adalah persamaan yang telah diubah ke dalam bentuk non-dimensional. Parameter berdasarkan tabel 3.2.

Berikut adalah persamaan dari penelitian yang dilakukan oleh Karina Garcia Martinez dan Kalet Leon (2009) yang merupakan sisa tempat konjugasi sel T terhadap APC yang telah dipergunakan dalam konjugasi sel *helper* dan *regulatori* terhadap APC (f) dan juga sel *helper resting* yang terkonjugasi terhadap APC (e_{1k}) yang di dalamnya masing-masing memuat variabel $il2_B$ dan akan ditemukan solusinya secara numerik berbantuan program Matlab 7.12.0 R2011a.

$$k_{1E} \left(-k_{1E}(1 - \alpha) + (2 - \alpha)k_{1E} \cdot \left(\frac{(il2_B)^h + (il\alpha)^h}{(s_E/ri_{E2})^h + (il2_B)^h + (il\alpha)^h} \right) \right) \quad (3.14)$$

$$\left(1 - \frac{r_{tot}}{S} \right)^{\eta(s-1)} = \frac{1}{f}$$

$$k_{1R} \left(-\frac{k_{1R}}{k_{1dR}}(1 - \alpha) + (2 - \alpha) \frac{k_{1R}}{k_{1dR}} \cdot \left(\frac{(il2_B)^h}{(s_E/ri_{E2})^h + (il2_B)^h} \right) \right) = \frac{1}{f} \quad (3.15)$$

$$e_{1k} = \frac{S - f}{1 + \frac{(k_E \cdot f) + 1}{k_E \cdot f} \left[\frac{k_{1E}}{k_{3E}} + \frac{k_{1E}}{k_{2E}} \left(\frac{(il2_B)^h + (il\alpha)^h}{(s_E/ri_{E2})^h + (il2_B)^h + (il\alpha)^h} \right) \right]} \quad (3.16)$$

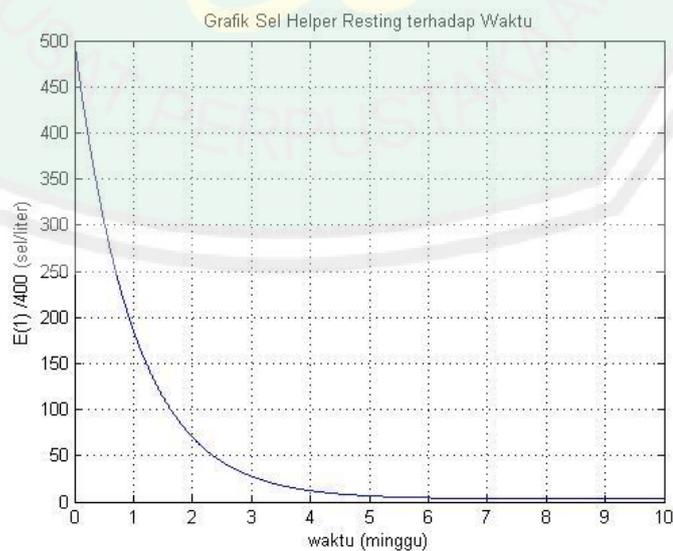
Persamaan pada ruas kiri dari persamaan (3.14) dan (3.15) merupakan persamaan kuadratik untuk $(il2_B)^h$ yang juga merupakan fungsi dari r_{tot} , karena $\eta = 0$ maka berlaku

$$\left(1 - \frac{r_{tot}}{S}\right)^0 = 1$$

dimana $r_{tot} = r_{1k} + r_{2k} + r_{3k}$ dan diasumsikan bahwa $r_{1k} = r_{2k} = r_{3k}$

dan jika sel *Regulatori resting* terkonjugasi terhadap APC $r_{1k} = \{0; 0,3; 0,5; 1,3\}$.

Jika $r_{tot} = 0$ yang merupakan total sel *regulatori* yang terkonjugasi terhadap APC, karena $r_{tot} = r_{1k} + r_{2k} + r_{3k}$ maka mengakibatkan $r_{1k} = 0$ dan nilai variabel dari f juga diperoleh. Setelah nilai variabel dari $il2_B$ ditemukan, maka langkah selanjutnya bisa ditemukan pula nilai variabel dari e_{1k} dari persamaan (3.16). Berikut hasil perilaku dinamik dari model secara numerik menggunakan program Matlab dengan metode ode45.



Gambar 3.8 Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8) Interaksi Sel *Helper Resting* (e_1) dengan Nilai Awal $e_1(0) = 500; r_{tot} = 0; r_{1k} = 0; \eta = 0$

Pada gambar (3.8) menunjukkan perubahan yang sel *helper resting* terhadap waktu dengan kondisi awal $e_1(0) = \frac{500}{400}$ sel/liter. Dalam grafik digambarkan perilaku dinamik dapat diamati saat kondisi awal berjumlah sekitar $\frac{500}{400}$ sel/liter. Jumlahnya mengalami penurunan pada minggu pertama, hingga berada di persekitaran $\frac{185}{400}$ sel/liter, berikut minggu ke-dua berada di persekitaran $\frac{70}{400}$ sel/liter, minggu ke-tiga berada di persekitaran $\frac{28}{400}$ sel/liter, minggu ke-empat di persekitaran $\frac{12}{400}$ sel/liter, begitu seterusnya mengalami penurunan. Hingga pada minggu ke-tujuh dan seterusnya, banyaknya sel *helper resting* konstan yakni di persekitaran $\frac{3,65}{400}$ sel/liter.



Gambar 3.9 Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.9) Interaksi Sel *Helper* Teraktivasi (e_2) dengan Nilai Awal $e_2(0) = 0; r_{tot} = 0; r_{1k} = 0; \eta = 0$

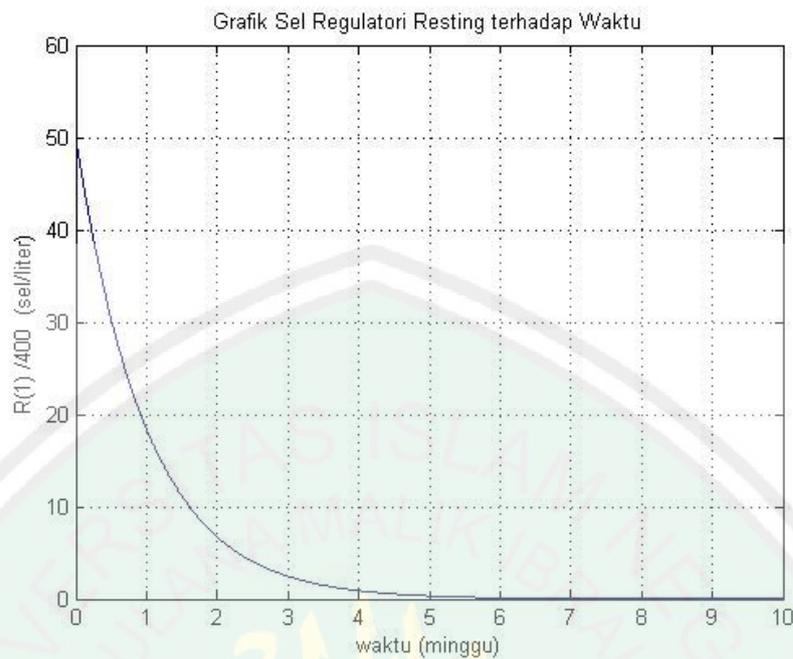
Pada gambar (3.9) menunjukkan perubahan yang terjadi pada sel *helper* teraktivasi terhadap waktu dengan kondisi awal $e_2(0) = 0$. Dalam gambar, perilaku dinamik dapat diamati dalam jangka waktu satu minggu. Saat minggu ke-

0,01 banyaknya sel *helper* teraktivasi berada di persekitaran $\frac{0,105}{400}$ sel/liter. Sedangkan pada minggu ke-0,05 banyaknya sel *helper* teraktivasi mengalami peningkatan yakni berada di persekitaran $\frac{0,128}{400}$ sel/liter begitu seterusnya konstan hingga dalam jangka waktu satu minggu.



Gambar 3.10 Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.10) Interaksi Sel *Helper Cycling* (e_3) dengan Nilai Awal $e_3(0) = 0; r_{tot} = 0; r_{1k} = 0; \eta = 0$

Pada gambar (3.10) menunjukkan perubahan yang terjadi pada sel *helper cycling* terhadap waktu dengan kondisi awal $e_3(0) = 0$. Perilaku dinamik tampak saat sel *helper cycling* mengalami peningkatan jumlah dari kondisi awal hingga minggu sekitar ke-0,15 yang mengalami sedikit peningkatan yakni sekitar $\frac{0,09}{400}$ sel/liter yang diikuti dengan minggu berikutnya dengan jumlah yang konstan yakni sekitar $\frac{0,0935}{400}$ sel/liter.

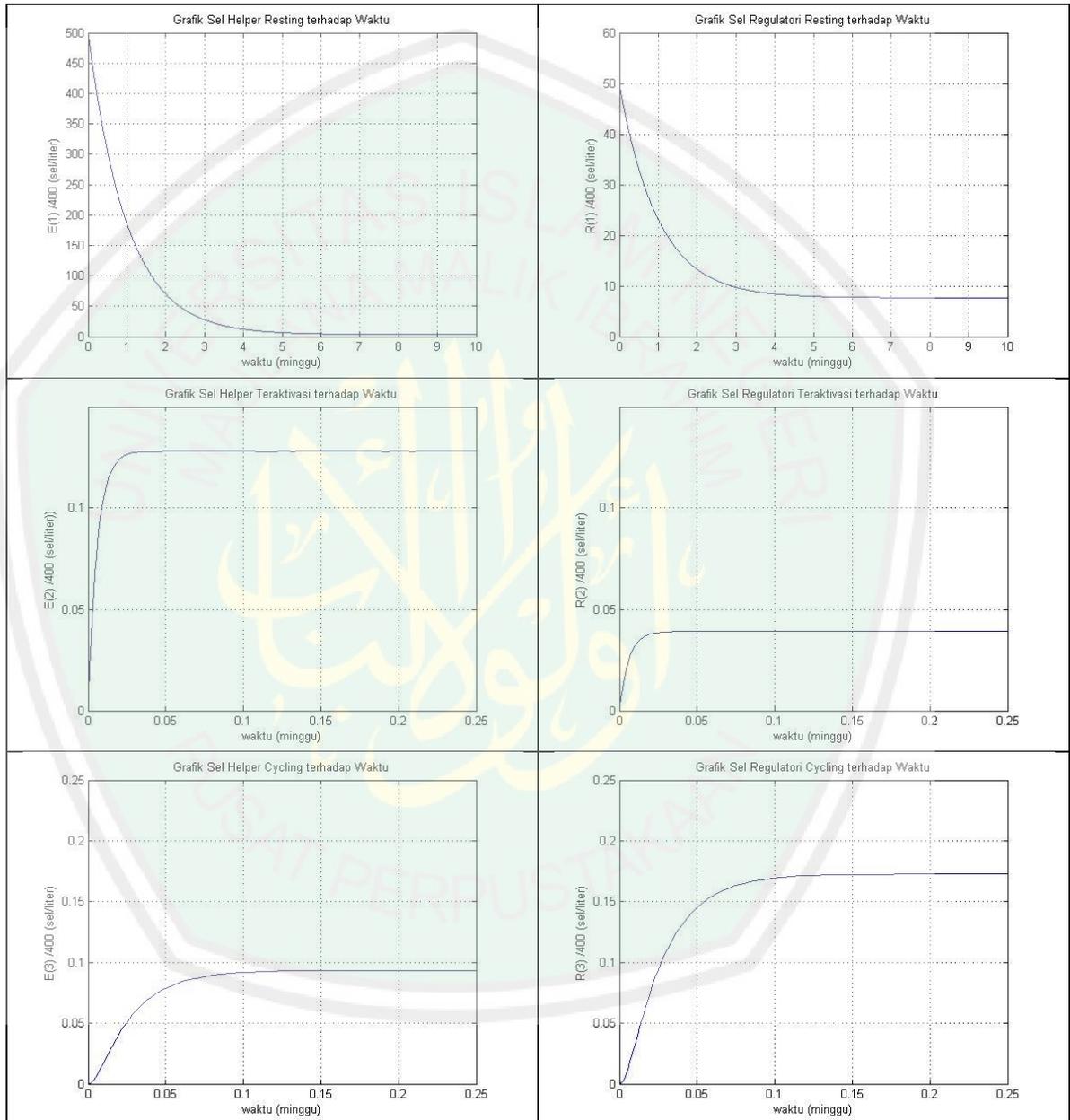


Gambar 3.11 Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.11) Interaksi Sel *Regulatori Resting* (r_1) dengan Nilai Awal $r_1(0) = 50$; $r_{tot} = 0$; $r_{1k} = 0$; $\eta = 0$

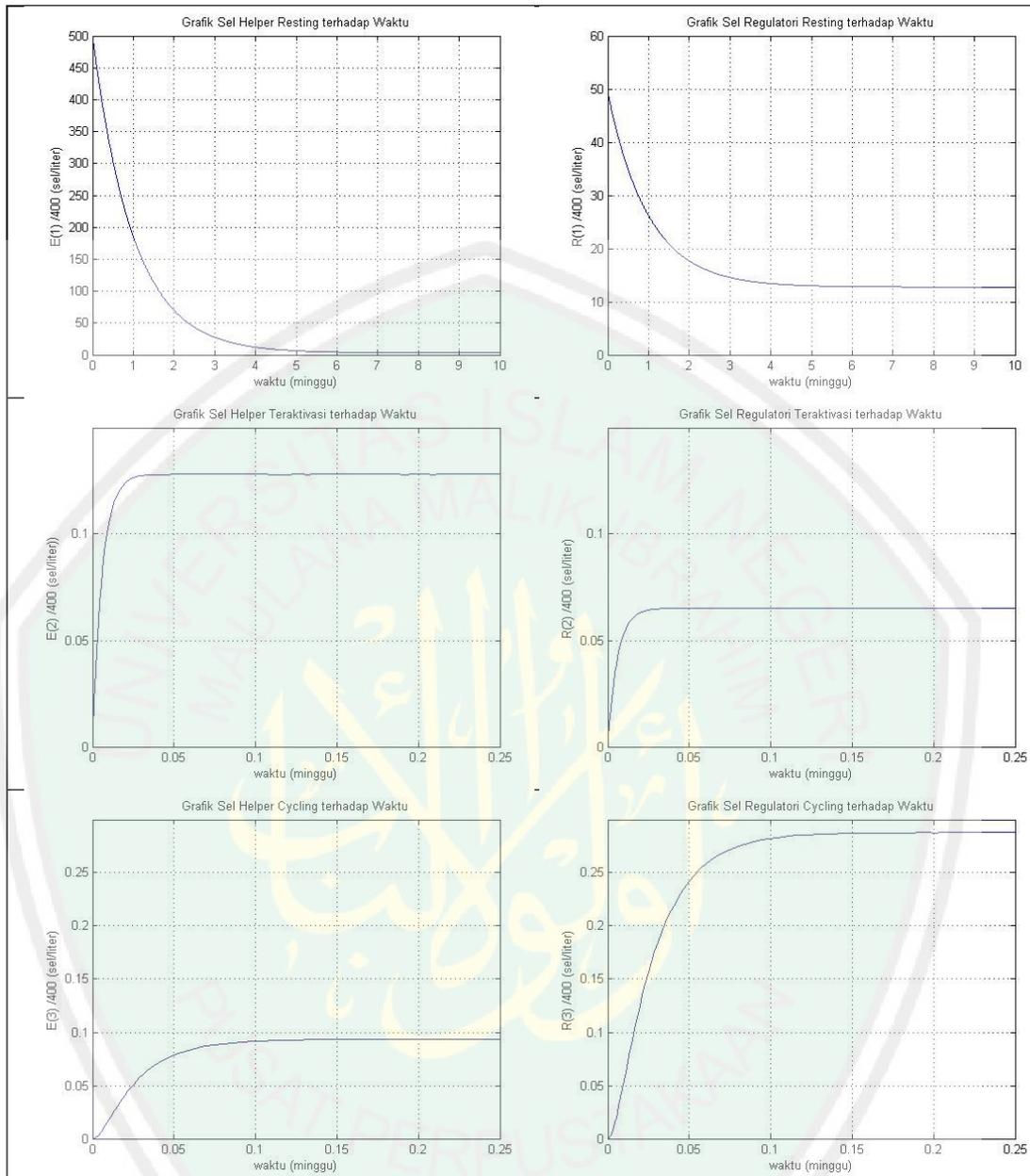
Perilaku dinamik berikutnya dapat dilihat dalam gambar 3.11 yang mewakili perubahan sel *regulatori resting* terhadap waktu dengan kondisi awal $r_1(0) = 50$. Saat minggu awal dalam tubuh terkandung sekitar $\frac{50}{400}$ sel/liter. Pada minggu pertama, sel ini mengalami kematian hingga menyebabkan banyaknya sel ini berkurang, yakni berada di persekitaran $\frac{18,4}{400}$ sel/liter. Pada minggu ke-dua berada di persekitaran $\frac{6,76}{400}$ sel/liter dan pada minggu ke-tiga mengalami kematian lebih dari setengah pada kondisi minggu sebelumnya yakni $\frac{2,5}{400}$ sel/liter, begitu seterusnya, perilaku grafik melandai. Hingga pada minggu ke-tujuh dan minggu berikutnya banyaknya sel ini menjadi konstan namun dalam jumlah yang sangat sedikit yaitu sekitar $\frac{0,02}{400}$ sel/liter.

Untuk perilaku dinamik pada sel *regulatori* teraktivasi dan *cycling*, tidak nampak adanya perilaku dinamik yang dapat diamati. Oleh karena itu penulis

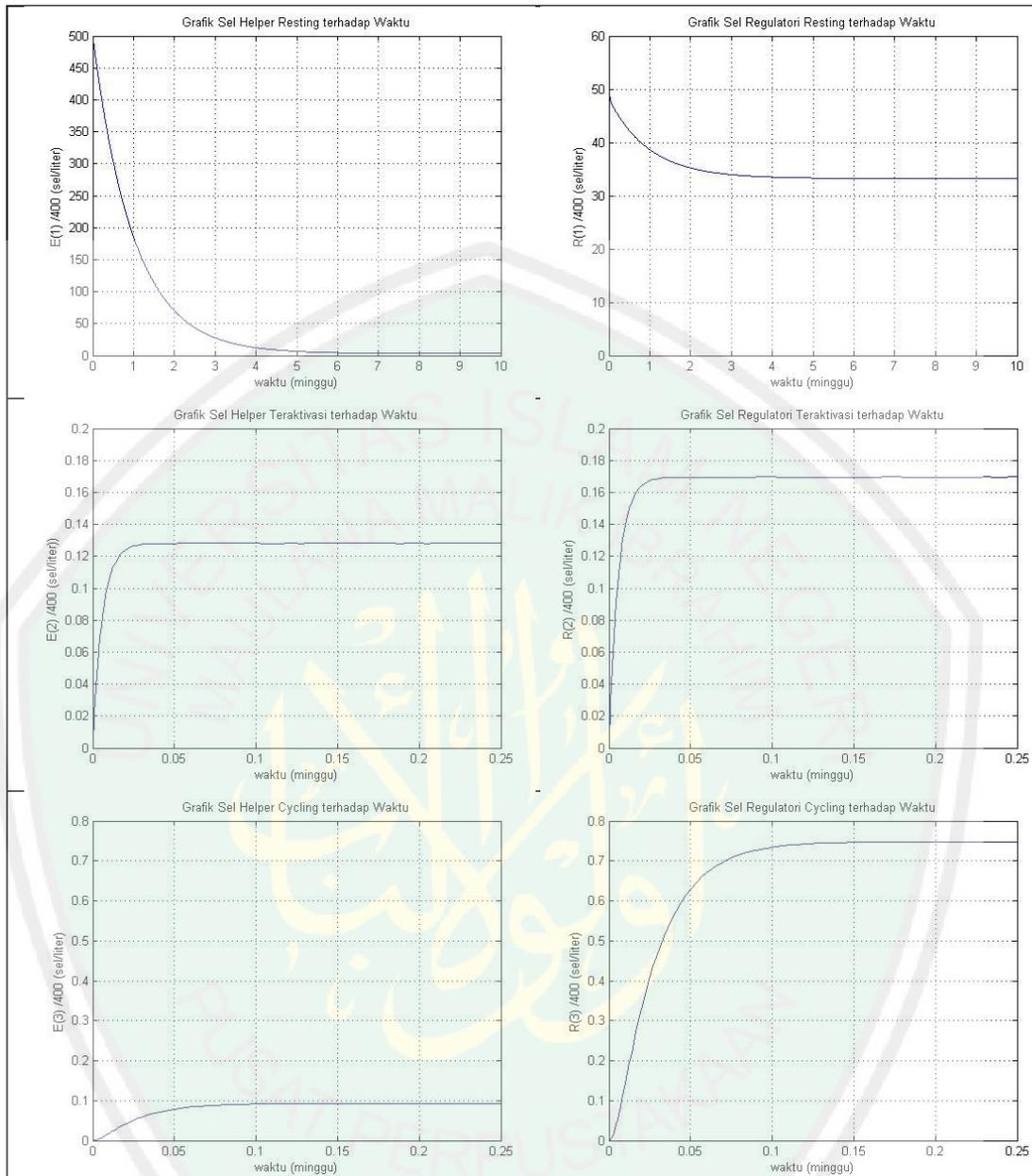
tidak menampilkannya. Hal ini dikarenakan dengan kondisi awal $r_2(0) = 0$; $r_3(0) = 0$. Lambat laun, sel-sel tersebut tidak mengalami regenerasi. Hal ini karena tidak ada sel-sel *regulatori* yang terkonjugasi terhadap APC.



Gambar 3.12 Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8)-(3.13) Interaksi Sel *Helper* dan *Regulatori* *Resting*, *Teraktivasi* dan *Cycling* dengan Nilai Awal $e_1(0) = 500$; $e_2(0) = 0$; $e_3(0) = 0$; $r_1(0) = 50$; $r_2(0) = 0$; $r_3(0) = 0$; $r_{tot} = 0,9$; $r_{1k} = 0,3$; $\eta = 0$



Gambar 3.13 Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8)-(3.13) Interaksi Sel *Helper* dan *Regulatori Resting*, Teraktivasi dan *Cycling* dengan Nilai Awal $e_1(0) = 500; e_2(0) = 0; e_3(0) = 0; r_1(0) = 50; r_2(0) = 0; r_3(0) = 0; r_{tot} = 0,9; r_{1k} = 0,3; \eta = 0$



Gambar 3.14 Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8)-(3.13) Interaksi Sel *Helper* dan *Regulatori Resting*, Teraktivasi dan *Cycling* dengan Nilai Awal $e_1(0) = 500$; $e_2(0) = 0$; $e_3(0) = 0$; $r_1(0) = 50$; $r_2(0) = 0$; $r_3(0) = 0$; $r_{tot} = 0,9$; $r_{1k} = 0,3$; $\eta = 0$

Berdasarkan gambar 3.12, gambar 3.13 dan gambar 3.14 perilaku dinamik antara sel *helper* dan *regulatori* hampir sama. Dalam kurun waktu yang sama tiap jenis selnya, menghasilkan jumlah sel yang berbeda. Untuk sel *helper* dan *regulatori resting* dengan kondisi awal yang berbeda namun dalam kurun waktu yang sama, dapat dilihat bahwa menjelang minggu-minggu berikutnya banyaknya sel *helper* dan *regulatori* mulai berkurang sedikit demi sedikit, namun tidak

sampai habis. Justru dalam kondisi jumlah yang konstan sedangkan untuk sel *helper* dan *regulatori* teraktivasi, dengan kondisi awal yang sama, lambat laun jumlahnya mengalami peningkatan disusul minggu-minggu berikutnya menjadi stabil. Untuk sel *helper* dan *regulatori cycling*, perilaku dinamik yang dihasilkan hampir sama dengan sel *helper* dan *regulatori* teraktivasi. Mereka mulai memperbanyak diri di minggu-minggu berikutnya, disusul stabil.

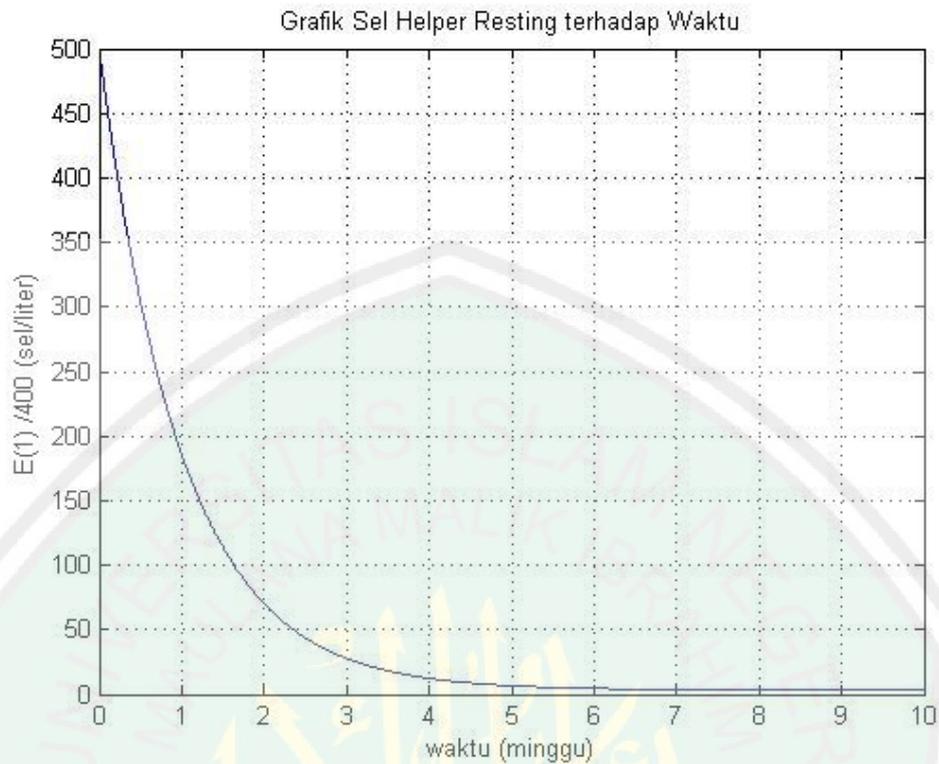
E. Perilaku Dinamik Model saat $\eta = 1$

Perilaku dinamik model saat $\eta = 1$, menunjukkan adanya perubahan parameter yang menetapkan keberadaan dari regulasi langsung oleh sel *regulatori* terhadap sel *helper* teraktivasi dengan cara yang sama pada saat perilaku dinamik model saat $\eta = 0$. Namun hal ini berbeda ketika diasumsikannya

$$\left(1 - \frac{r_{tot}}{S}\right)^{\eta(S-1)} = 1$$

$$\left(1 - \frac{r_{tot}}{6}\right)^5 = 1$$

Maka akan diperoleh akar-akar dari r_{tot} yang dilakukan secara numerik menggunakan program Matlab, berikut grafik perilaku dinamik dengan kondisi awal $e_1(0) = 500, e_2(0) = 0, e_3(0) = 0, r_1(0) = 50, r_2(0) = 0, r_3(0) = 0$.



Gambar 3.15 Grafik Perilaku Dinamik Persamaan (3.8) Interaksi Sel *Helper Resting* (e_1) dengan Nilai Awal $e_1(0) = 500$; $\eta = 1$

Pada gambar 3.15, dengan kondisi awal $e_1(0) = 500$. Ketika minggu pertama, jumlah sel *helper resting* dalam tubuh berkurang menjadi sekitar $\frac{186}{400}$ sel/liter. Dalam minggu ke-dua jumlahnya berkurang setengah lebihnya dari minggu pertama, yakni menjadi $\frac{70}{400}$ sel/liter. Di susul minggu ke-tiga menjadi $\frac{28}{400}$ sel/liter. Minggu-minggu berikutnya juga berkurang, hingga akhirnya pada minggu ke-delapan hingga minggu berikutnya jumlah sel *helper resting* dalam tubuh dalam keadaan konstan, jumlahnya sekitar $\frac{3,5}{400}$ sel/liter.



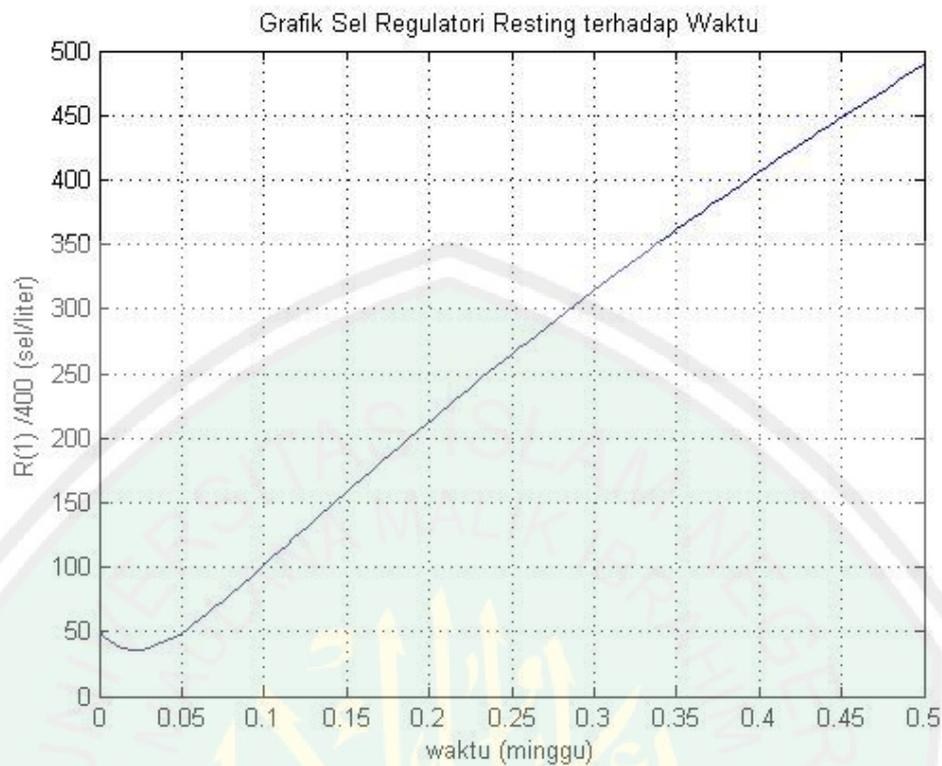
Gambar 3.16 Gambar Perilaku Dinamik Persamaan (3.9) Interaksi Sel *Helper* Teraktivasi (e_2) dengan Nilai Awal $e_2(0) = 0$; $\eta = 1$

Pada gambar 3.16 perilaku dinamik sel *helper* teraktivasi terhadap waktu tampak ketika kondisi awal $e_2(0) = 0$. Pada minggu ke-0,05 banyaknya sel tersebut berada di persekitaran $\frac{0,125}{400}$ sel/liter. Disusul minggu-minggu berikutnya, jumlah sel *helper* teraktivasi dalam tubuh mengalami fluktuasi yakni antara $\frac{0,125}{400}$ dan $\frac{0,13}{400}$ sel/liter.



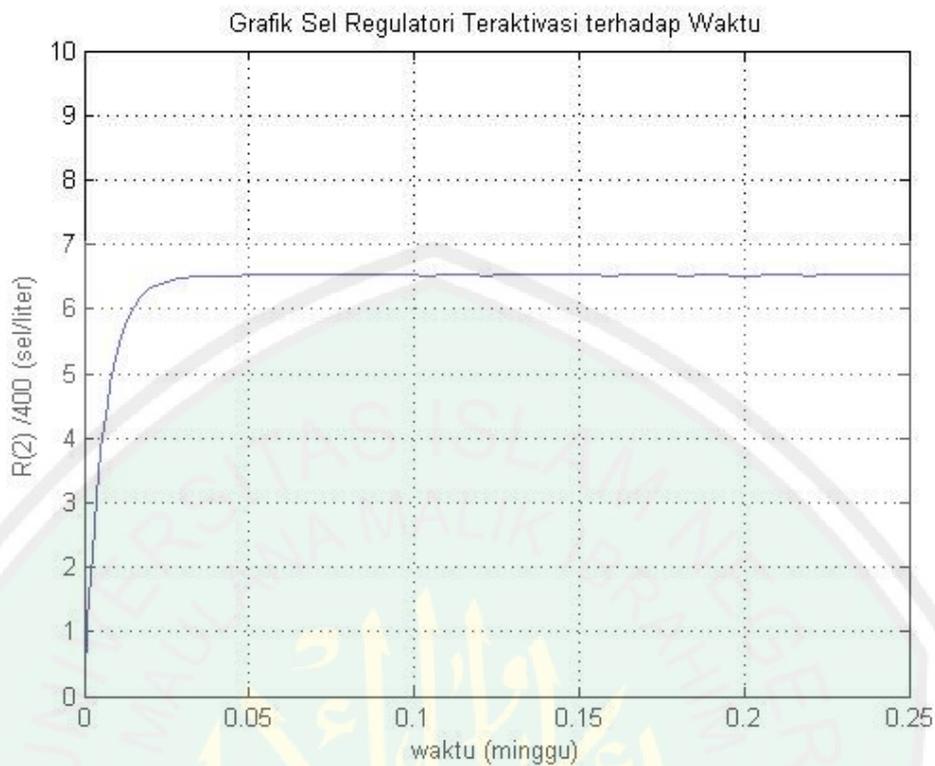
Gambar 3.17 Gambar Perilaku Dinamik Persamaan (3.10) Interaksi Sel *Helper Cycling* (e_3) dengan Nilai Awal $e_3(0) = 0; \eta = 1$

Selanjutnya pada gambar 3.17 digambarkan perilaku dinamik sel *helper cycling* terhadap waktu dengan kondisi awal $e_3(0) = 0$. Pada minggu ke-0,1 jumlah sel ini meningkat sekitar $\frac{0,095}{400}$ sel/liter. Sedangkan pada minggu ke-0,2 dan seterusnya, jumlah sel *helper cycling* konstan yakni dipersekitaran $\frac{0,0966}{400}$ sel/liter.



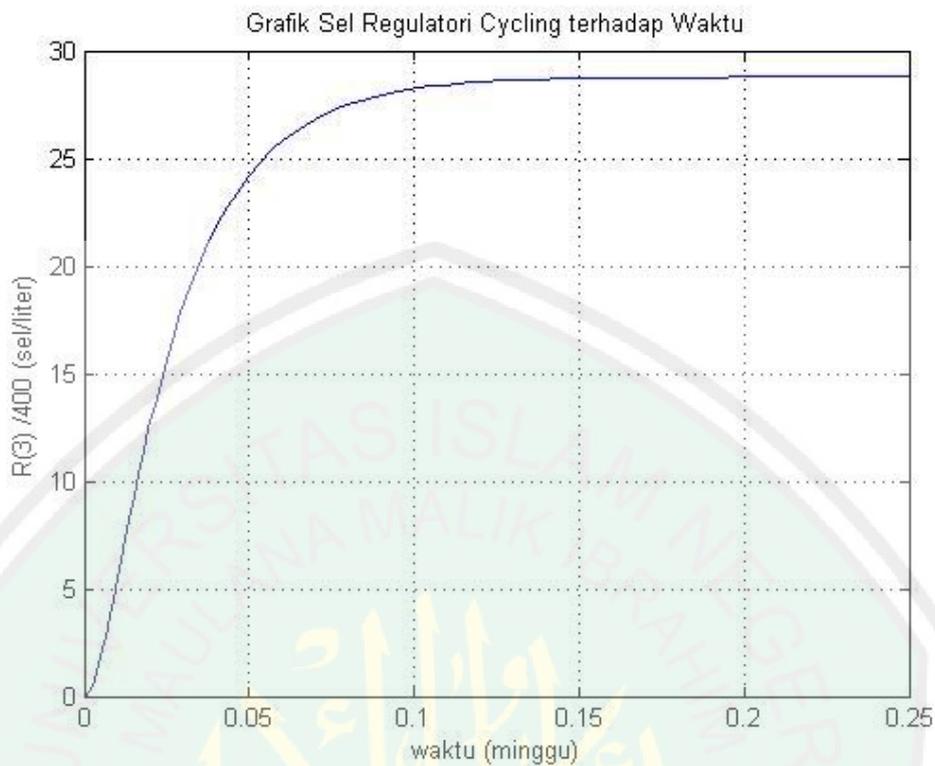
Gambar 3.18 Gambar Perilaku Dinamik Persamaan (3.11) Interaksi Sel *Regulatori Resting* (r_1) dengan Nilai Awal $r_1(0) = 50; \eta = 1$

Perilaku dinamik paling tampak perbedaannya antara $\eta = 0$ dan $\eta = 1$ ada pada gambar 3.10. Perilaku dinamik pada perubahan sel *regulatori resting* terhadap waktu dengan kondisi awal $r_1(0) = \frac{50}{400}$ sel/liter. Pada kurun waktu minggu ke-0,02 hingga minggu ke-0,025 banyaknya sel ini mengalami penurunan hingga berada di persekitaran $\frac{36}{400}$ sel/liter. Namun pada minggu ke-0,05 banyaknya sel *regulatori resting* ini kembali seperti kondisi awalnya. Begitu pula pada minggu-minggu berikutnya dia mengalami peningkatan yang besar.



Gambar 3.19 Gambar Perilaku Dinamik Persamaan (3.12) Interaksi Sel *Regulatori* Teraktivasi (r_2) dengan Nilai Awal $r_2(0) = 0; \eta = 1$

Selanjutnya perilaku dinamik pada perubahan sel *regulatori* teraktivasi terhadap waktu dapat diamati pada gambar 3.13. Pada minggu ke-0,05 banyaknya sel tersebut meningkat sebesar $\frac{4}{400}$ sel/liter, selanjutnya untuk minggu ke-0,15 bertambah lagi hingga menjadi $\frac{6}{400}$ sel/liter dan pada minggu ke-0,3 meningkat lagi sekitar $\frac{6,5}{400}$ sel/liter begitu seterusnya hingga pada minggu-minggu berikutnya banyaknya sel *regulatori* teraktivasi dalam tubuh dalam keadaan konstan dan mengalami sedikit fluktuasi.



Gambar 3.20 Gambar Perilaku Dinamik Persamaan (3.13) Interaksi Sel *Regulatori Cycling* (r_3) dengan Nilai Awal $r_3(0) = 0; \eta = 1$

Perilaku dinamik untuk perubahan sel *regulatori cycling* terhadap waktu dapat diamati pada gambar 3.14. Dimana dengan kondisi awal $r_3(0) = 0$. Pada minggu ke-0,1 banyaknya sel *regulatori cycling* mengalami peningkatan yang cukup tajam yaitu sekitar $\frac{28,234}{400}$ sel/liter. Disusul minggu selanjutnya minggu ke-0,2 bertambah sedikit menjadi $\frac{28,772}{400}$ sel/liter. Begitu pula untuk minggu-minggu selanjutnya dalam keadaan konstan dan sedikit fluktuasi di persekitaran $\frac{28,8}{400}$ sel/liter.

BAB IV PENUTUP

A. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan pada bab tiga, diperoleh kesimpulan sebagai berikut :

1. Interpretasi model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel *helper* CD4⁺ dan sel T *regulatori* dapat dilihat pada gambar 3.1 di halaman 34.
2. Pada model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel *helper* CD4⁺ dan sel T *regulatori* ketika $\eta = 0$, yang menyatakan tidak ada perubahan parameter yang menetapkan keberadaan dari regulasi langsung oleh sel *regulatori* terhadap sel *helper* teraktivasi. Untuk sel *regulatori* teraktivasi dan *cycling* tidak tampak perilaku dinamik yang diperoleh. Hal ini dikarenakan tidak adanya sel *regulatori* yang terkonjugasi terhadap APC. Namun jika r_{tot} diasumsikan dengan nilai-nilai tertentu, perilaku dinamik sel *regulatori* teraktivasi dan *cycling* memiliki perilaku dinamik, hal ini dikarenakan adanya sel-sel yang terkonjugasi terhadap APC.
3. Pada model matematika atas peran IL-2 (*interleukin-2*), sel *helper* CD4⁺ dan sel T *regulatori* ketika $\eta = 1$, yang menyatakan adanya perubahan parameter yang menetapkan keberadaan dari regulasi langsung oleh sel *regulatori* terhadap sel *helper* teraktivasi. Antara sel *helper* dan *regulatori* diperoleh perilaku dinamik yang cukup signifikan. Untuk sel *helper* pada saat $\eta = 0$ dengan $\eta = 1$ tampak sedikit perbedaan. Sedangkan untuk sel *regulatori* memiliki perbedaan yang jauh.

B. Saran

Pada penelitian selanjutnya, disarankan untuk menambahkan pengaruh sel *T suppressor* (Ts) dan sel *T cytotoxic* (CTLs), untuk mengetahui perilaku dinamik pada model matematika atas peran IL-2 dalam hubungan yang saling mempengaruhi antara sel *helper* CD4⁺ dan sel *T regulatori*, kemudian bandingkan hasilnya dengan penelitian pada skripsi ini.



DAFTAR PUSTAKA

- Abdulrahim, Muhammad 'Imaduddin. 1997. *Mukjizat Al-Qur'an dan As-Sunnah tentang IPTEK Jilid 2*. Jakarta: Gema Insani Press.
- Abercrombie, M. 1993. *Kamus Lengkap Biologi Edisi Kedelapan*. Jakarta: Erlangga.
- Adhimah, Isrokhutul. 2011. *Model Matematika pada Sistem Kekebalan Tubuh Terhadap infeksi Mycobacterium tuberculosis dengan Pengaruh Usia*. Skripsi S1 tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Malang.
- Aliyah, Ijzatul. 2007. *Analisis Model Matematika Pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Bakteri Tuberkulosis*. Skripsi S1 tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Malang.
- Anton, Howard. 1997. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM press.
- Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press.
- Baratawidjaja, Karnen Garna. 1996. *Imunologi Dasar Edisi Ketiga*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Cruse, Julius M. Lewis, Robert E. 1999. *Atlas of Immunology*. London: CRC Press.
- Finizio, N. dan Ladas, G. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Jakarta : Erlangga.
- Kresno, Siti Boedina. 2001. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Leon, Kalet dan Garcia-Martinez, Karina. 2009. *Mathematical Models of the Role of IL-2 in the Interactions Between Helper and Regulatory CD4⁺ T Cells*. Cuba: Elsevier.
- Musta'adah, Eli. 2004. *Aplikasi Teorema Titik Tetap pada Penyelesaian Persamaan Diferensial Biasa*. Skripsi S1 tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Malang.

NIAID, 1996. *Interleukin-2 Injections Produce Dramatic, Sustained Increases in CD4+ T Cell Counts in Patients with Early-Stage HIV Disease*. <http://www.niaid.nih.gov/news/newsreleases/1996/Pages/112.aspx>. Diakses tanggal 1 Agustus 2011.

Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modeling (Aplikasi Pada Kedokteran, Imunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan)*. Malang: UIN Press.

Pamuntjak, dkk. 1990. *Persamaan Diferensial Biasa*. Bandung: ITB.

Sari, Damayekti Intan Permata. 2010. *Model Epidemik SIR dengan Vaksinasi dan Imigrasi* Skripsi S1 tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas MIPA. Malang: Universitas Brawijaya.

Sodikin, Muhammad. 2004. *Pemodelan Matematika pada Penyebaran Virus HIV/AIDS*. Skripsi S1 tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Malang.

Wahid, Abdul. 2007. *Pengendalian Proses*. Jakarta: Fakultas Teknik Universitas Indonesia.

Yahya, Harun. 2005. *Sistem Kekebalan Tubuh*. <http://www.harunyahya.10m/indo/buku/tubuh002.htm>. Diakses tanggal 20 Juli 2011.

LAMPIRAN 1

DAFTAR ISTILAH

AIDS	: <i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
Antibodi	: Zat yang dibentuk dalam darah untuk memusnahkan bakteri virus atau untuk melawan toksin yang dihasilkan oleh bakteri
Antigen	: Zat yang dapat menimbulkan respon imun bila disuntikkan ke dalam tubuh
APC	: <i>Antigen Presenting Cells</i>
CTLs	: Limfosit Sitotoksik
Cross regulation	: Regulasi silang
Deaktifasi	: Tindakan menon-aktifkan makrofag
Dendrit	: Cabang dari sel-sel saraf yang berada di otak
Differensiasi	: Modifikasi struktural dan fungsional suatu sel tidak khusus menjadi sel khusus
Homeostatis	: Istilah yang diberikan kepada proses-proses, biasanya melibatkan umpan balik negatif, melalui proses itu pengawasan positif dan negatif dipakai pengaruhnya terhadap nilai-nilai dari suatu variabel atau seperangkat variabel, dan tanpa pengawasan sistem tersebut dapat gagal berfungsi
IgA	: Immunoglobulin monomer atau polimer, sering kali dimerik (terdiri atas dua polipeptida). Paling banyak terdapat pada sekresi seromukus, misalnya saliva, air susu dan yang terdapat di dalam daerah urogenital
IgE	: Immunoglobulin titer rendah yang terdapat pada permukaan basofil dan sel matozit
In vivo	: Proses biologi yang berlangsung dalam keadaan normal, umpama dalam sel atau mikroorganisme
In vitro	: Proses biologi yang berlangsung dalam kondisi percobaan di luar sel atau organisme, umpama dalam tabung reaksi
Interferon	: Protein/kelas protein kecil yang bekerja efektif terhadap beberapa virus, dibentuk oleh sel-sel yang terjangkit virus
Interleukin	: Faktor larut yang terlibat dalam komunikasi antara limfosit; beberapa diantaranya juga dihasilkan oleh berbagai sel non-leukosit
Konjugasi	: Persatuan dua individu atau dua filamen untuk mempertukarkan atau menyumbangkan bahan genetik
Ligase	: Enzim yang mengkatalisasi kondensasi dua molekul dan melibatkan hidrolisis ATP atau trifosfat lainnya
Limfosit	: Leukosit yang berinti satu, tidak bersemen, pada umumnya tidak bergranula, berperan pada imunitas humoral, semacam sel darah putih kelompk agranulosit
Makrofag	: Sel besar yang berfungsi menelan benda besar yang masuk dalam tubuh
MHC	: <i>Major Humaniti Complex</i>

RNA	: <i>Asam ribonukleat.</i>
Proliferasi	: Pergandaan atau perbanyak; Pembelahan gametogonia beberapa kali secara mitosis menjadi gametosis I
Regulasi	: Pengaturan
Reseptor	: Penerima
Sel NK	: Sel <i>Natural Killer</i> . Jenis leukosit vertebrata tingkat tinggi yang mampu mengenali perubahan pada permukaan sel yang terinfeksi oleh virus atau sel kanker, mampu mengikatnya kemudian membunuhnya.
Thymus	: Suatu jaringan limfoid yang terletak di bagian atas jantung dan pembuluh-pembuluh besar ; menghasilkan sel T untuk tugas imunitas seluler



LAMPIRAN 2

Program Matlab Model Matematika Atas Peran IL-2 (*interleukin-2*), Sel Helper CD4⁺ Dan Sel T Regulatori Ketika $\eta = 0$

```
%mencari nilai variabel dari il2b dan f
%x=il2b
%z=f

syms x z
eq1='10^6*(-
172.5*0.05+1.05*172.5*((x^2+0.25^2)/(0.5^2+x^2+0.25^2)))*1=(1/z) '
eq2='10^6*(-22.5*0.05+1.05*22.5*(x^2/(0.05^2+x^2))=(1/z) '
[x,z]=solve(eq1,eq2,x,z)

%mencari nilai ebn
il2b= 0.097444512721953921278846634943883*sqrt(-1) +
0.052307342310798391510976382760862;
f= 0.0000000078598687563313050461812418360457*sqrt(-1) +
0.000000039136458370980760658739624369029;
s=6;
ke=10^6;
kea=172.5;
kes=172.5;
kep=42.5;
ilalpha=0.25;
se=0.5;

(s-
f)/(1+((ke*f+1)/(ke*f))*((kea/kes)+(kea/kep)*((il2b^2+ilalpha^2)/(
se^2+il2b^2+ilalpha^2))))
```

Untuk sel helper

```

function dy=SHnol(x,y)
eta=0;
rbt=0;
sigmae=2.5*10^-5;
kea=172.5;
ebn=0.1281 + 0.0160*sqrt(-1);
s=6;
kep=42.5;
kes=172.5;
se=0.5;
alpha=0.95;
il2b= 0.097444512721953921278846634943883*sqrt(-1) +
0.052307342310798391510976382760862;
ilalpha=0.25;

%y(1)=e1
%y(2)=e2
%y(3)=e3

dy=zeros(3,1);
dy(1)=sigmae-kea*ebn*(1-(rbt/s))^(eta*(s-1))+2*kep*y(3)+alpha*kes*(se^2/(se^2+il2b^2+ilalpha^2)*y(2))-(y(1)-ebn);
dy(2)=kea*ebn*(1-(rbt/s))^(eta*(s-1))-kea*y(2);
dy(3)=kea*((il2b^2+ilalpha^2)/(se^2+il2b^2+ilalpha^2))*y(2)-kep*y(3);

figure(1)
[x,y]=ode45(@SHnol,[0 50],[500 0 0])
plot(x,y(:,1))
title('Grafik Sel Helper Resting terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('E(1) /400 (sel/liter)')
axis([0 7 0 500])
grid on

figure(2)
plot(x,y(:,2))
title('Grafik Sel Helper Teraktivasi terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('E(2) * /400 (sel/liter)')
axis([0 0.03 0 0.15])
grid on
%[0 1 0 0.5]

figure(3)
plot(x,y(:,3))
title('Grafik Sel Helper Cycling terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('E(3) /400 (sel/liter)')
axis([0 0.1 0 0.1])
grid on

```

Untuk sel regulatori

```

function dy=SHnol(x,y)
eta=0;
rbt=0;
sigmae=2.5*10^-5;
kea=172.5;
ebn=0.1281 + 0.0160*sqrt(-1);
s=6;
kep=42.5;
kes=172.5;
se=0.5;
alpha=0.95;
il2b= 0.097444512721953921278846634943883*sqrt(-1) +
0.052307342310798391510976382760862;
ilalpha=0.25;

%y(1)=e1
%y(2)=e2
%y(3)=e3

dy=zeros(3,1);
dy(1)=sigmae-kea*ebn*(1-(rbt/s))^(eta*(s-1))+2*kep*y(3)+alpha*kes*(se^2/(se^2+il2b^2+ilalpha^2)*y(2))-(y(1)-ebn);
dy(2)=kea*ebn*(1-(rbt/s))^(eta*(s-1))-kea*y(2);
dy(3)=kea*((il2b^2+ilalpha^2)/(se^2+il2b^2+ilalpha^2))*y(2)-kep*y(3);

figure(1)
[x,y]=ode45(@SRnol,[0 50],[500 0 0])
plot(x,y(:,1))
title('Grafik Sel Regulatori Resting terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('R(1) /400 (sel/liter)')
axis([0 7 0 550])
grid on

figure(2)
plot(x,y(:,2))
title('Grafik Sel Regulatori Teraktivasi terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('R(2) /400 (sel/liter)')
axis([0 0.05 0 0.15])
grid on

figure(3)
plot(x,y(:,3))
title('Grafik Sel Regulatori Cycling terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('R(3) /400 (sel/liter)')
axis([0 0.05 0 0.15])
grid on

```

LAMPIRAN 3

Program Matlab Model Matematika Atas Peran IL-2 (*interleukin-2*), Sel Helper CD4⁺ Dan Sel T Regulatori Ketika $\eta = 1$

```

%mecari selesaian akar-akar dari rbt yang diasumsikan nilainya =1
syms x
%rbt=x
%mencari akar-akar rbt secara numerik
eq1='(1-(x/6))^(1*(6-1))=1'
[x]=solve(eq1,x)

%mencari nilai variabel dari il2b,rbt dan f
%x=il2b
%y=rbt
%y= 15/2 - (3*5^(1/2))/2 + (3*2^(1/2)*(5^(1/2) + 5)^(1/2)*i)/2
%z=f
syms x z
eq1='10^6*(-
172.5*0.05+1.05*172.5*((x^2+0.25^2)/(0.5^2+x^2+0.25^2)))*(1-((
15/2 - (3*5^(1/2))/2 + (3*2^(1/2)*(5^(1/2) +
5)^(1/2)*i)/2)/6))^0=(1/z) '
eq2='10^6*(-22.5*0.05+1.05*22.5*(x^2/(0.05^2+x^2)))=(1/z) '
[x,z]=solve(eq1,eq2,x,z)

%mencari nilai ebn
il2b= 0.097444512721953921278846634943883*sqrt(-1) +
0.052307342310798391510976382760862;
f=0.000000039136458370980760658739624369029 -
0.0000000078598687563313050461812418360457*sqrt(-1);
s=6;
ke=10^6;
kea=172.5;
kes=172.5;
kep=42.5;
ilalpha=0.25;
se=0.5;
(s-
f)/(1+((ke*f+1)/(ke*f))*((kea/kes)+(kea/kep)*((il2b^2+ilalpha^2)/(
se^2+il2b^2+ilalpha^2))))

%mencari rbn
f=0.097444512721953921278846634943883*sqrt(-1) +
0.052307342310798391510976382760862;
%rbn=
50*10^6*f/(1+10^6*f)

```

Untuk sel helper

```
function dy=SHsatu(x,y)

eta=1;
rbt=15/2 - (3*5^(1/2))/2 + (3*2^(1/2)*(5^(1/2) + 5)^(1/2)*i)/2;
sigmae=2.5*10^-5;
kea=172.5;
ebn=0.1252 - 0.0318*sqrt(-1);
s=6;
kep=42.5;
kes=172.5;
se=0.5;
alpha=0.95;
il2b=0.097444512721953921278846634943883*sqrt(-1) +
0.052307342310798391510976382760862;
ilalpha=0.25;

dy=zeros(3,1);
dy(1)=sigmae-kea*ebn*(1-(rbt/s))^(eta*(s-
1))+2*kep*y(3)+alpha*kes*(se^2/(se^2+il2b^2+ilalpha^2)*y(2))-
(y(1)-ebn);
dy(2)=kea*ebn*(1-(rbt/s))^(eta*(s-1))-kea*y(2);
dy(3)=kea*((il2b^2+ilalpha^2)/(se^2+il2b^2+ilalpha^2))*y(2)-
kep*y(3);

figure(1)
[x,y]=ode45(@SHsatu,[0 100],[500 0 0])
plot(x,y(:,1))
title('Grafik Sel Helper Resting terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('E(1) /400 (sel/liter)')
axis([0 7 0 500])
grid on

figure(2)
plot(x,y(:,2))
title('Grafik Sel Helper Teraktivasi terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('E(2) /400 (sel/liter)')
axis([0 0.25 0 0.15])
grid on

figure(3)
plot(x,y(:,3))
title('Grafik Sel Helper Cycling terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('E(3) /400 (sel/liter)')
axis([0 0.25 0 0.15])
grid on
```

Untuk sel regulatori

```
function dy=SRsatu(x,y)

%eta=0;
%rbt=0;
rbn=49.9998 + 0.0004i;
sigmar=2.5*10^-5;
krs=172.5;
kra=22.5;
krp=42.5;
kd=1;
sr=0.05;
alpha=0.95;
il2b= 0.0974444512721953921278846634943883*sqrt(-1) +
0.052307342310798391510976382760862;

dy=zeros(3,1);
dy(1)=sigmar-
kra*rbn+2*krp*y(3)+alpha*krs*(sr^2/(sr^2+il2b^2))*y(2)-kd*(y(1)-
rbn);
dy(2)=kra*rbn-krs*y(2);
dy(3)=krs*(il2b^2/(sr^2+il2b^2))*y(2)-krp*y(3);

figure(1)
[x,y]=ode45(@SRsatu,[0 50],[50 0 0])
plot(x,y(:,1))
title('Grafik Sel Regulatori Resting terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('R(1) /400 (sel/liter)')
axis([0 0.4 0 500])
grid on
%[0 5 0 1600]

figure(2)
plot(x,y(:,2))
title('Grafik Sel Regulatori Teraktivasi terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('R(2) /400 (sel/liter)')
axis([0 0.05 0 7])
grid on

figure(3)
plot(x,y(:,3))
title('Grafik Sel Regulatori Cycling terhadap x')
xlabel('waktu (minggu)')
ylabel('R(3) /400 (sel/liter)')
axis([0 0.25 0 30])
grid on
```