

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA MAKROFAG DI
PARU-PARU SEBAGAI RESPON DARI INFEKSI
*Mycobacterium tuberculosis***

SKRIPSI

Oleh:
NURIL FUTIKHATUL AMANAH
NIM. 08610019



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

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA MAKROFAG DI
PARU-PARU SEBAGAI RESPON DARI INFEKSI**

Mycobacterium tuberculosis

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:
NURIL FUTIKHATUL AMANAH
NIM. 08610019**

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

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA MAKROFAG DI
PARU-PARU SEBAGAI RESPON DARI INFEKSI
*Mycobacterium tuberculosis***

SKRIPSI

Oleh:
NURIL FUTIKHATUL AMANAH
NIM. 08610019

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 28 Februari 2012

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

Usman Pagalay, M.Si
NIP. 196504142003121001

Ari Kusumastuti, M.Pd
NIP. 197705212005012004

Mengetahui
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd
NIP. 197510062003121001

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA MAKROFAG DI
PARU-PARU SEBAGAI RESPON DARI INFEKSI
*Mycobacterium tuberculosis***

SKRIPSI

Oleh:
NURIL FUTIKHATUL AMANAH
NIM. 08610019

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

Susunan Dewan Penguji:

Tanda Tangan

- | | |
|------------------|--|
| 1. Penguji Utama | : <u>H. Wahyu H. Irawan, M.Pd</u> ()
NIP. 197104202000031003 |
| 2. Ketua | : <u>Abdussakir, M.Pd</u> ()
NIP. 197510062003121001 |
| 3. Sekretaris | : <u>Usman Pagalay, M.Si</u> ()
NIP. 196504142003121001 |
| 4. Anggota | : <u>Ari Kusumastuti, M.Pd</u> ()
NIP. 197705212005012004 |

**Mengetahui dan Mengesahkan
Ketua Jurusan Matematika**

Abdussakir, M.Pd
NIP. 197510062003121001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Nuril Futikhatul Amanah

NIM : 08610019

Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika

Judul Skripsi : Analisis Model Matematika pada Makrofag di Paru-Paru sebagai Respon dari Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

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

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

Malang, 28 Februari 2012

Yang Membuat Pernyataan,

Nuril Futikhatul Amanah
NIM. 08610019

MOTTO

*“Padakno pangucapmu podo karo
karepe atimu”*

*(Apa yang engkau bicarakan harus sama
dengan apa yang ada dihati kamu).*

(Alm K.H. Abdul Jalil Mustakim)



PERSEMBAHAN

Karya ini penulis persembahkan untuk

Ayahanda tercinta Enik Junaedi

Ibunda terkasih Susiati

Adik Syarifuddin Zakaria yang terkasih

Kakak Wildan Habibi yang terkasih

Yang telah memberikan segala dukungan, semangat,
yang selalu mendoakan dan berjuang untuk membuat
penulis menjadi orang yang berarti, berguna, serta
mengingatnkan ibadah terhadap Allah SWT.



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 selaku dosen pembimbing skripsi, yang telah bersedia meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan selama penulisan skripsi.

5. Ari Kusumastuti, M.Pd selaku dosen pembimbing agama, yang telah bersedia membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan skripsi ini.
6. Segenap dosen pengajar, khususnya H. Wahyu H. Irawan, M.Pd dan Fachrur Rozi, M.Si, terima kasih atas ilmu yang telah diberikan kepada penulis.
7. Ayah Enik Junaedi, Ibu Susiati, Adik Syarifuddin Zakaria dan seluruh keluarga yang senantiasa memberikan do'a dan dukungan yang terbaik bagi penulis.
8. Kakak Wildan Habibi dan keluarga Bapak H. Masykur Baidowi yang selalu memberikan do'a, dan semangat bagi penulis.
9. Sahabat-sahabat Rayon Galileo yang selalu memberikan motivasi, do'a dan keceriaan dalam menyelesaikan skripsi ini seperti: Adila Mujtahidah, Ainur Rofiq T.W, Faridha Arifin, Farikha Arifin, Dedik Iswahyudi, Ahmad Alif Rizky, Ahmad Rifky Zainuri, Muktadi Amri, Susmiati, Mutia, Hadirotul Mufida, Rina Puji Rahayu serta sahabat-sahabat yang lainnya yang senantiasa mendukung.
10. Teman-teman senasib seperjuangan Matematika 2008, khususnya Saropah, Rosy Aliviana, Emilda Fahrur Nisa', Desi Anisyanti, Tri Susanti, Yayuk Nur Khotimah dll terima kasih atas segala pengalaman berharga dan kenangan indah.
11. Semua pihak yang telah membantu penulis, yang tidak dapat disebutkan satu persatu.

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.

Wassalamu 'alaikum Wr.Wb.

Malang, 28 Februari 2012

Penyusun



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	iv
DAFTAR GAMBAR	vi
DAFTAR TABEL	viii
DAFTAR LAMPIRAN	ix
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
ملخص	xii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Batasan Masalah	5
1.4 Tujuan Penelitian	5
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.6 Metode Penelitian	6
1.7 Sistematika Penulisan	7
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Persamaan Diferensial	9
2.2 Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier	10
2.3 Sistem Persamaan Differensial	11
2.4 Sistem Persamaan Differensial Linier dan Tak Linier	12
2.5 Keujudan dan Ketunggalan	13
2.6 Model Logistik	15
2.7 Model Kompartemen	15
2.8 Mekanisme Michaelis-Menten	17
2.9 Fungsi Hill	19
2.10 Metode Numerik untuk Persamaan Diferensial Biasa	19
2.11 Model Matematika	21
2.12 Tuberkulosis Paru	23
2.13 Sistem Imun dan Respon Imun	24
2.13.1 Respon Imun terhadap Infeksi secara Umum	25
2.13.2 Makrofag	26
2.13.3 Bakteri Intraseluler dan Ekstraseluler	27
2.13.4 Sitokin	28

2.13.5 Sel Dendritik	32
2.13.6 Sel T dan Perkembangan Sel T	32
2.13.7 Aktivasi Sel T	34
2.13.8 Mekanisme Respon Imun terhadap Mtb	35
2.13.8.1 Imunitas Non Spesifik	35
2.13.8.2 Imunitas Spesifik	35
2.14 Konsep Keseimbangan Sistem Imun terhadap Respon Infeksi dalam Perspektif Islam	37
 BAB III PEMBAHASAN	
3.1 Identifikasi Model Matematika	41
3.1.1 Model Kompartemen	41
3.1.2 Variabel yang Digunakan pada Model Matematika	44
3.2 Konstruksi Model	44
3.3 Interpretasi Model Matematika	57
3.4 Nilai Variabel dan Parameter Model	65
3.5 Solusi Numerik dan Interpretasi Grafik	73
3.6 Model Matematika pada Mekanisme Respon Imun terhadap Infeksi Mycobacterium tuberculosis dalam Prespektif Islam.....	96
 BAB IV PENUTUP	
4.1. Kesimpulan	101
4.2. Saran.....	107
 DAFTAR PUSTAKA	 108
LAMPIRAN	

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Alir Model Kompartemen Tunggal.....	16
Gambar 2.2 Laju Reaksi Enzim terhadap Konsentrasi Substrat	18
Gambar 2.3 Langkah-Langkah Pemodelan.....	21
Gambar 3.1 Alur Perubahan setiap Populasi Sel pada Model	41
Gambar 3.2 Alur Populasi IL-10.....	57
Gambar 3.3 Alur Populasi IL-12.....	58
Gambar 3.4 Alur Populasi $IFN - \gamma$	59
Gambar 3.5 Alur Populasi $TNF - \alpha$	59
Gambar 3.6 Alur Populasi Bakteri Ekstraseluler (B_e).....	60
Gambar 3.7 Alur Populasi Bakteri Intraseluler (B_i).....	61
Gambar 3.8 Alur Populasi Makrofag Teraktifasi (A).....	62
Gambar 3.9 Alur Populasi Makrofag Terinfeksi (A_i)	63
Gambar 3.10 Alur Populasi Makrofag Aktif Klasik (C)	63
Gambar 3.11 Alur Populasi Sel Dendritik (D)	64
Gambar 3.12 Alur Populasi Sel T (T_c)	65
Gambar 3.13 Grafik Populasi IL-10 terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	74
Gambar 3.14 Grafik Populasi IL-12 terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	75
Gambar 3.15 Grafik Populasi $IFN - \gamma$ terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).....	76
Gambar 3.16 Grafik Populasi $TNF - \alpha$ terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).....	77
Gambar 3.17 Grafik Populasi Bakteri Ekstraseluler (B_e) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	78
Gambar 3.18 Grafik Populasi Bakteri Intraseluler (B_i) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	79
Gambar 3.19 Grafik Populasi Makrofag Teraktifasi (A) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	80
Gambar 3.20 Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi (A_i) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	81
Gambar 3.21 Grafik Populasi Makrofag Aktif Klasik (C) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	82
Gambar 3.22 Grafik Populasi Sel Dendritik (D) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	83
Gambar 3.23 Grafik Populasi Limfosit T (T_c) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ)	84
Gambar 3.24 Grafik Populasi IL-10 terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16}).....	85
Gambar 3.25 Grafik Populasi IL-12 terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16}).....	86
Gambar 3.26 Grafik Populasi $IFN - \gamma$ terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	87

Gambar 3.27 Grafik Populasi $TNF - \alpha$ terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	88
Gambar 3.28 Grafik Populasi Bakteri Ekstraseluler (B_e) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	89
Gambar 3.29 Grafik Populasi Bakteri Intraseluler (B_i) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	90
Gambar 3.30 Grafik Populasi Makrofag Teraktifasi (A) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	91
Gambar 3.31 Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi (A_i) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	92
Gambar 3.32 Grafik Populasi Makrofag Aktif Klasik (C) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	93
Gambar 3.33 Grafik Populasi Sel Dendritik (D) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	94
Gambar 3.34 Grafik Populasi Limfosit T (T_c) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16})	95

DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Tabel Nilai Parameter yang Digunakan pada Model	66
Tabel 3.2 Tabel Nilai Awal yang Digunakan pada Model.....	71



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Pereduksi Persamaan Michaelis-Menten (2.16)	110
Lampiran 2. Daftar Istilah	112
Lampiran 3. Daftar Singkatan	114
Lampiran 4. Program Matlab Respon Infeksi (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) dengan Nilai Lambda $\lambda = 100$; $\lambda = 200$; $\lambda = 10$	115
Lampiran 5. Program Matlab Respon Infeksi (<i>Mycobacterium tuberculosis</i>) dengan Nilai Lambda $k_{16} = 0.5$; $k_{16} = 1$; $k_{16} = 0.05$	123



ABSTRAK

Amanah, Nuril Futikhatul. 2012. **ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA MAKROFAG DI PARU-PARU SEBAGAI RESPON DARI INFEKSI *Mycobacterium tuberculosis***. Skripsi, Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) Usman Pagalay, M.Si
(II) Ari Kusumastuti, M.Pd

Kata Kunci: Sistem Persamaan Diferensial, Model Matematika, *Mycobacterium tuberculosis*, Makrofag di paru-paru, Penundaan waktu.

Makrofag resting dapat berdiferensiasi menjadi makrofag terinfeksi, teraktifasi, dan klasik yang menunjukkan gambaran biologis yang berbeda dalam hal jenis ekspresi reseptor, pertahanan anti mikroba oksidatif dan non oksidatif, produksi sitokin dan presentasi antigen. CAM (*Makrofag klasik aktif*) adalah kelas makrofag yang diaktifkan oleh sitokin Interferon-gamma ($IFN - \gamma$) dan sitokin ($TNF - \alpha$), yang memiliki respon terhadap infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*). Selain CAM (*Makrofag klasik aktif*), AAM (*makrofag alternative aktif*) berfungsi sebagai perbaikan jaringan, merangsang pertumbuhan sel, dan menghasilkan sitokin profit dan sitokin inprofit untuk menghasilkan regulasi respon imun. Dimana CAM (*Makrofag klasik aktif*) lebih efektif dari pada AAM (*makrofag alternative aktif*) dalam membunuh Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*), karena dengan bantuan sitokin AAM (*makrofag alternative aktif*) lebih dominan pada paru-paru sehat.

Berdasarkan masalah di atas maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui model interaksi makrofag, sitokin, sel dendritik, dan limfosit T dengan Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*). Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan dengan menampilkan argumentasi penalaran keilmuan yang memaparkan hasil kajian literatur dan hasil olah pikir peneliti mengenai permasalahan model interaksi makrofag, sitokin, sel dendritik, dan limfosit T sebagai respon terhadap infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*).

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa AAM (*makrofag alternative aktif*) lebih efektif atau lebih dominan daripada CAM (*Makrofag klasik aktif*) yang berakibat pada penurunan beban bakteri dengan meningkatkan laju k_{16} dan λ . Keduanya sebagai syarat penundaan waktu (*delay time*).

ABSTRACT

Amanah, Nuril Futikhatul. 2012. **Analysis of Mathematical Model at Macrophages in the Lung in Response to Infection** Thesis. Mathematics Department Faculty of Science and Technology The State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang.

Advisor: (I) Usman Pagalay, M.Si
(II) Ari Kusumastuti, M.Pd

Keywords :Differential Equations System, Mathematic Model, *Mycobacterium tuberculosis*, Macrophages in the lungs, Delay time.

Resting macrophages can differentiate into macrophages infected, activated, and the classic, that shows a different picture in terms of biological types of receptor expression, anti-microbial defense of oxidative and non-oxidative, cytokine production and antigen presentation. Classical active macrophages (CAM) is a class of macrophages by cytokines Interferon -gamma (IFN- γ) and cytokines (TNF- α), which has a response to infection with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). In addition to the classical active macrophages (CAM), activated macrophages (AAM) function as tissue repair, stimulating cell growth, and produce cytokines and cytokine inprofit profit to generate an immune response regulation. Macrophage activation in which the classical (CAM) is more effective than activated macrophages (AAM) in killing *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), because with the help of cytokines. Activated macrophages (AAM) is more dominant in healthy lungs.

Based on the above problems, this study aims to determine the interaction model of macrophages, cytokines, dendritic cells, and T lymphocytes in *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). This research using literary research by presenting arguments that scientific reasoning literature review presents the results and outcomes if researchers think about problems of the interaction model of macrophages, cytokines, dendritic cells, and T lymphocytes in response to infection with *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb).

The results of this study indicate that activated macrophages (AAM) is more effective or more dominant than the classical active macrophages (CAM) which result in a reduction in bacterial load by increasing the rate k_{16} and λ . Where both as a condition of delay time.

الملخص

الأمنة، نوريل فتحة. ٢٠١٢. نموذج التوازن ال التحليل الرياضي للنموذج في خلايا تي الرنتين في الاستجابة للعدوى مرض السل المتفطرة. أطروحة، قسم الرياضيات بكلية العلوم والتكنولوجيا التابع لجامعة الدولة الإسلامية مولانا مالك ابراهيم مالانغ.
مستشار: ١. عثمان فاجالي، الماجستير
٢. آري كوسمستوتي، الماجستير
الكلمة الرئيسية: نظام المعادلات التفاضلية، نموذج رياضي، والسل المتفطرة، والضامة في الرئة، لتأخر الوقت.

بشكل عام، يمكن الضامة يستريح تفرق في الضامة المصابة، تفعيلها، والكلاسيكية التي تظهر صورة مختلفة من حيث أنواع التعبير مستقبلات بيولوجية، مكافحة الجراثيم الدفاع عن الأكسدة وغير مؤكسد، إنتاج السيتوكينات وتقديم المستضد تفعيل الكلاسيكية الضامة (ج.أ.م) هي فئة من الضامة التي يتم تفعيلها من جاما (الإنترفيرون γ) والسيتوكينات T (α - T)، التي لديها استجابة رفرور إنذ خلال السيتوكينات للإصابة بمرض السل المتفطرة (م.ت.ب). بالإضافة إلى الضامة نشط الكلاسيكية (ج.أ.م)، الضامة تفعيلها (أ.أ.م) وظيفة وإصلاح الأنسجة، وتحفيز نمو الخلايا، وإنتاج السيتوكينات وخلقوى ربح إنفروفت لإنشاء تنظيم الاستجابة المناعية. حيث نشط الضامة الكلاسيكية (ج.أ.م) هو أكثر فعالية من الضامة المنشط (أ.أ.م) في قتل المتفطرة السلية (م.ت.ب)، لأنه مع مساعدة من السيتوكينات. تنشيط البلاعم (أ.أ.م) هو أكثر هيمنة
الرنتين صحية
في

استنادا إلى القضايا المذكورة أعلاه بحيث تهدف هذه الدراسة إلى تحديد نموذج للتفاعل بين الضامة، السيتوكينات، الخلايا الجذعية والخلايا اللمفية تي في المتفطرة السلية (م.ت.ب). هذه الدراسة يستخدم في الأدبيات البحثية من خلال تقديم الحجج التي تفسر الأدب المنطق العلمي واستعراض نتائج البحوث بشأن مشكلة إذا كان يعتقد أن نموذج التفاعل الضامة، السيتوكينات، الخلايا الجذعية والخلايا اللمفية تي في الاستجابة للعدوى مع المتفطرة السلية (م.ت.ب).

هذه النتائج تشير إلى أن تفعيل الضامة (أ.أ.م) هو أكثر فعالية أو مهيمن أكثر من الضامة النشطة الكلاسيكية (ج.أ.م) مما أدى إلى انخفاض في الحمولة الجرثومية من خلال زيادة معدل λ و μ على حد سواء باعتبارها الشرط الذي تأخير الوقت (الوقت التبديل).

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Matematika merupakan salah satu cabang ilmu yang mendasari berbagai macam ilmu yang lain dan selalu menghadapi berbagai macam fenomena yang semakin kompleks sehingga penting untuk dipelajari. Dalam kehidupan sehari-hari banyak permasalahan yang memerlukan pemecahan. Sering dengan bantuan matematika permasalahan tersebut lebih mudah difahami, lebih mudah dipecahkan, atau bahkan dapat ditunjukkan bahwa suatu persoalan tidak mempunyai penyelesaian. Untuk keperluan tersebut, perlu dicari pokok permasalahannya dan kemudian dibuat rumusan atau model matematikanya (Purwanto, 1998:1).

Salah satu cabang matematika yang penting dan banyak manfaatnya adalah pemodelan matematika. Penggunaan model matematika telah banyak membantu menyelesaikan masalah-masalah di berbagai bidang. Karenanya, diharapkan akan didapat solusi akhir yang tepat, valid, dan diterima secara ilmiah oleh dunia ilmu pengetahuan, oleh karena itu dalam skripsi ini, di bahas tentang model matematika pada mekanisme respon imun terhadap infeksi *Mtb* (*Mycobacterium tuberculosis*). Model ini digambarkan dalam suatu sistem persamaan matematika. Dengan adanya model ini, dapat digambarkan suatu fenomena sehingga menjadi lebih jelas dalam memahaminya (Widoyono, 2005:15).

Tuberkulosis (sering dikenal sebagai “TB”) adalah penyakit yang disebabkan oleh bakteri *Mtb (Mycobacterium tuberculosis)* dan masih menjadi masalah kesehatan dunia. Umumnya menginfeksi paru-paru, walaupun dapat pula menginfeksi organ tubuh lainnya. Survei kesehatan tahun 2001 menunjukkan bahwa TB adalah salah satu penyakit sebagai penyebab utama kematian di Indonesia (Widoyono, 2005:15).

Tuberkulosis sendiri merupakan penyakit menular terbesar yang menyebabkan kematian tinggi pada manusia. Mayoritas kasus tentang penyakit tuberkulosis terjadi di negara-negara berkembang, seperti sub-Sahara Afrika memiliki tingkat kejadian tertinggi per kapita. Perkiraan bahwa sepertiga dari populasi dunia terinfeksi dengan basil dan 3 juta kematian tiap tahunnya. TB cenderung semakin meningkat dan jika langkah yang tidak tepat diambil untuk mendidik masyarakat tentang pencegahan penyakit ini, tingkat infeksi akan terus meningkat pada tingkat yang mengkhawatirkan. TB menyerang orang-orang dari semua ras, usia dan tingkat-tingkat pendapatan. Namun, kelompok-kelompok tertentu yang berisiko tinggi yaitu orang-orang yang kontak dekat dengan TB menular, orang miskin, gelandangan, dan orang-orang di penjara (Widoyono, 2005:15).

Dengan adanya kasus ini, tentunya menjadi hal yang menakutkan bagi kebanyakan orang. Dimana penyakit yang dapat menyerang semua golongan umur dan jenis kelamin ini dapat menular melalui udara saat seorang penyakit TBC batuk dan percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernapas. Allah menciptakan manusia dengan bentuk yang sangat

sempurna dengan diletakkannya sistem imun pada tubuh agar dapat terhindar dari berbagai penyakit.

Sebagaimana firman Allah dalam Q.S Al-furqaan [25] ayat 2.

وَحَلَقَ كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا ﴿٢﴾

Artinya: "Dia telah menciptakan segala sesuatu, dan Dia menetapkan ukuran-ukurannya dengan serapi-rapinya".

Saat ini telah diketahui bahwa respon imun yang berperan dalam mengontrol perkembangan kuman Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) adalah makrofag, limfosit T dan sitokin sebagai mediator. Kontrol imunologi pada infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) berdasarkan pada respon Th1 dan IL-12 diinduksi mengikuti fagositosis pada Mtb, dimana mendorong pengembangan respon Th1. Mtb merupakan penginduksi IL-12 yang kuat, sehingga infeksi Mtb dapat membelokkan respon terhadap antigen sekunder menuju sebuah fenotip TH1 dan IFN- γ merupakan pusat sitokin yang lain dalam mengontrol Mtb. Sitokin ini diproduksi oleh sel T CD4+ dan sel T CD8+ dan penting dalam aktivasi makrofag.

Allah SWT menjauhkan beban ini dari manusia, menciptakan sistem tak bercacat untuk bekerja dengan cara yang sangat rapi dan independen dari yang pernah terbayangkan. Sama seperti hal lain di alam semesta, sistem pertahanan tubuh juga telah mematuhi tujuan penciptannya untuk menjadi elemen kehidupan yang kritis dan sangat diperlukan (Yahya, 2002:78). Seperti dalam firman Allah dalam Q.S Al-Insyiqaaq ayat 2 :

وَأَذِنَتْ لِرَبِّهَا وَحُقَّتْ ﴿٢﴾

Artinya: “Dan patuh kepada Tuhannya, dan sudah semestinya langit itu patuh”.
(Q.S Al-Insyiqaaq: 2)

Seperti halnya pada peranan makrofag, limfosit T dan sitokin sangat berguna dalam melawan masuknya infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) yakni sebagai sistem pertahanan tubuh terhadap penyakit. Selain itu dalam paru-paru sendiri, AAM (*makrofag alternative aktif*) membentuk pertahanan awal terhadap infeksi mikroba. Karena AAM (*makrofag alternative aktif*) sangat berpengaruh dalam imunologi, maka paru-paru bisa dianggap sebagai organ immunosupresif untuk respirasi pathogen.

Namun seperti infeksi yang berlangsung dalam paru-paru, populasi lain dari makrofag, dikenal sebagai CAM (*makrofag klasik aktif*), sel-sel ini biasanya diaktifkan oleh $IFN - \gamma$. CAM (*makrofag klasik aktif*) ini jauh lebih aktif daripada AAM (*makrofag alternative aktif*) dalam menghilangkan mikroba yang aktif, yang memproduksi pro inflamasi sitokin, dan mekanisme pertahanan anti mikroba yang diperlukan untuk meningkatkan respon kekebalan. Dalam penelitian ini fokus untuk menentukan waktu awal saat populasi AAM (*makrofag alternative aktif*) menjadi lebih dominan daripada CAM (*makrofag klasik aktif*) yang biasa disebut “*delay time*” (penundaan waktu) atau yang berarti eksplorasi dalam konteks infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*).

Berdasarkan uraian di atas, maka penulis memilih judul “**Analisis Model Matematika pada Makrofag di Paru-Paru sebagai Respon dari Infeksi *Mycobacterium tuberculosis*”**”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana analisis model matematika pada makrofag di paru-paru sebagai respon dari infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*)?
2. Bagaimana perilaku dinamik (situasi atau keadaan yang terjadi pada grafik) dari model matematika pada makrofag di paru-paru sebagai respon dari infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*)?

1.3 Batasan Masalah

Model matematika yang digunakan dalam skripsi ini berbentuk sistem persamaan diferensial non-linier yang dirumuskan oleh Judy Day, Avner Friedman, dan Larry S. Schlesinger dalam karya tulis yang berjudul *Modelling The Immune Rheostat of Macrophages in the Lung in Response to Infection*. Difokuskan dengan melihat apakah AAM (*makrofag alternative aktif*) lebih efektif dari pada CAM (*makrofag klasik aktif*) dengan menaikkan nilai λ dan k_{16} pada paru-paru yang terinfeksi.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah: untuk menganalisis model dan perilaku dinamik (situasi atau keadaan yang terjadi pada grafik) pada makrofag di paru-paru sebagai respon dari infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*).

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat penulisan skripsi ini adalah sebagai berikut:

1. Bagi penulis, untuk memperdalam pengetahuan tentang model matematika dari persamaan diferensial dan aplikasinya pada bidang kesehatan.
2. Bagi pembaca, sebagai tambahan wawasan dan informasi mengenai analisis model matematika.
3. Bagi lembaga, sebagai bahan informasi tentang pembelajaran mata kuliah persamaan diferensial dan sebagai tambahan bahan keputakaan.

1.6 Metode Penelitian

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

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

1. Mengidentifikasi model matematika dengan cara menganalisis model kompatemen dan menentukan variabel yang berpengaruh pada model matematika.
2. Mengkonstruksi model matematika serta membuktikan salah satu model yang akan mewakili model yang lainnya dengan melihat apakah model mempunyai kejudan atau penyelesaian.

3. Membuat potongan gambar alur model kompartemen dan menginterpretasi model tersebut.
4. Menentukan nilai variabel dan parameter yang digunakan pada model serta memberikan asumsi yang mendukung (parameter dan variabel yang digunakan berdasarkan rumusan Judy Day, Avner Friedman, dan Larry S. Schlesinger dalam karya tulis yang berjudul *Modelling The Immune Rheostat of Macrophages in the Lung in Response to Infection*).
5. Mencari solusi numerik atau selesaian model dengan bantuan MATLAB.
6. Menganalisis grafik dari selesaian numerik.
7. Membuat kesimpulan.

1.7 Sistematika Penulisan

Agar penulisan skripsi ini lebih terarah, mudah ditelaah, dan dipahami, maka digunakan sistematika penulisan yang terdiri dari empat bab, masing-masing bab dibagi ke dalam beberapa subbab yaitu 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 persamaan diferensial, persamaan diferensial linier dan persamaan diferensial tak linier, sistem persamaan diferensial, sistem persamaan diferensial linier dan tak linier, keujudan dan

ketunggalan, model logistik, model kompartemen, mekanisme Michaelis–menten, fungsi hill, metode numerik untuk persamaan diferensial, model matematika, tuberkulosis paru, sistem imun dan respon imun, dan konsep keseimbangan sistem imun terhadap respon infeksi dalam prespektif islam.

BAB III PEMBAHASAN

Pada bab ini dibahas identifikasi model matematika (model kompartemen dan variabel yang berpengaruh dari model matematika), kontruksi model, interpretasi model matematika, nilai variabel dan parameter yang digunakan, solusi model matematika dengan bantuan aplikasi matlab, analisis grafik model matematika pada makrofag di paru-paru sebagai respon dari infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*), model matematika pada mekanisme respon imun terhadap infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) dalam perspekif islam.

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

2.1 Persamaan Diferensial

Definisi 1:

Persamaan diferensial adalah suatu persamaan yang memuat satu atau beberapa turunan dari suatu fungsi yang tidak diketahui (Purcell dan Varberg, 1987:433).

Contoh 1: Persamaan diferensial dengan variabel bebas x

$$y' + 2 \sin x = 0$$

berdasarkan jumlah variabel bebas, persamaan diferensial dibagi menjadi dua yaitu persamaan diferensial biasa dan persamaan diferensial parsial (sebagian).

Definisi 2:

Persamaan diferensial biasa adalah sebuah persamaan diferensial yang terdiri dari satu atau lebih variabel terikat dengan satu variabel bebas (Ross, 1984:4).

Contoh 2:

$$\frac{d^2y}{dx^2} + xy \left(\frac{dy}{dx}\right)^2 = 0 \quad (2.1)$$

persamaan diferensial biasa linier orde n dalam variabel y dan variabel bebas x adalah persamaan yang dapat dinyatakan dalam bentuk

$$a_0(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_1(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_{n-1}(x) \frac{dy}{dx} + a_n(x)y = b(x), a_0(x) \neq 0 \quad (2.2)$$

pada persamaan diferensial biasa linier, variabel bebas y turunannya berderajat satu dan tidak ada perkalian antara y dan turunannya serta tidak terdapat fungsi transenden dari y atau turunannya (Ross, 1984:5).

Pada Persamaan (2.2) fungsi $a_0(x), a_1(x), \dots, a_n(x)$ disebut sebagai koefisien persamaan diferensial dan $b(x)$ disebut bentuk nonhomogen. Jika koefisiennya merupakan fungsi konstan, maka persamaan (2.2) dikatakan sebagai persamaan diferensial dengan konstanta. Disisi lain, diasumsikan bahwa koefisien sebagai fungsi kontinu dengan $a_0(x) \neq 0$ pada suatu interval yang didefinisikan pada persamaan tersebut. Persamaan diferensial itu dikatakan homogen jika $b(x)$ sama dengan nol dan nonhomogen jika $b(x)$ tidak sama dengan nol (Aliyah, 2007:9).

Definisi 3:

Persamaan diferensial parsial ialah persamaan-persamaan yang memuat satu atau lebih turunan-turunan parsial (Ayres, 1992:1).

Contoh 3:

$$\frac{\partial^2 z}{\partial x^2} + 2 \frac{\partial^2 z}{\partial y^2} = 0 \text{ dengan } x \text{ dan } y \text{ sebagai variabel bebas}$$

2.2 Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier

Definisi 4:

Persamaan diferensial linier adalah persamaan diferensial yang berpangkat satu dalam peubah bebas dan turunan-turunannya, yaitu persamaan diferensial yang berbentuk:

$$a_0(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_{n-1}(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0(x)y = f(x) \quad (2.3)$$

dimana a_0 tidak nol. Diasumsikan bahwa a_0, a_1, \dots, a_n dan F adalah fungsi-fungsi yang kontinu pada suatu selang $a \leq x \leq b$ dan koefisien pertama $a_n(F) \neq 0$ untuk setiap x pada $a \leq x \leq b$. $F(x)$ disebut bentuk *nonhomogen*. Jika F sama dengan nol maka disebut persamaan homogen (Ross, 1984:102-103)

Definisi 5:

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

Contoh 4:

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 5\frac{dy}{dx} + 6y^2 = 0 \quad (2.4)$$

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 5y\frac{dy}{dx} + 6y = 0 \quad (2.5)$$

persamaan (2.4) dan (2.5) adalah persamaan diferensial nonlinier karena ada variabel bergantung dimana y berderajat dua pada bentuk $6y^2$ dan bentuk $5y\frac{dy}{dx}$ merupakan perkalian antara variabel bergantung dan turunannya.

2.3 Sistem Persamaan Diferensial

Definisi 6:

Secara bahasa “sistem” artinya sejumlah tertentu sedangkan yang dimaksud dengan sistem persamaan diferensial adalah sebuah sistem yang di dalamnya memuat (n) buah persamaan diferensial, dengan (n) buah fungsi yang tidak diketahui, dimana (n) merupakan bilangan bulat positif lebih besar sama dengan 2 (Finizio dan Ladas, 1988:132). Antara persamaan diferensial yang satu dengan yang lain saling berkaitan dan konsisten.

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

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

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

2.4 Sistem Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier

Definisi 7:

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

$$\begin{aligned}\dot{x}_1 &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + a_1(t) \\ \dot{x}_2 &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + f_2(t)\end{aligned}\tag{2.7}$$

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

Definisi 8:

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

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

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

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

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

2.5 Kejudan dan Ketunggalan

Persamaan diferensial orde satu sering terjadi dalam banyak model matematika yang berbeda. Tentu saja, model itu berguna bila persamaan diferensial yang dihasilkan dapat diselesaikan secara eksplisit, atau paling sedikit jika dapat menemukan teknik yang beraneka ragam untuk menyelesaikan suatu

persamaan diferensial, akan sangat bermanfaat mengetahui apakah persamaan diferensial itu mempunyai penyelesaian atau tidak. Yaitu, apakah penyelesaian persamaan diferensial itu ujud (ada)?

Contoh :

$$(y')^2 + y^2 + 1 = 0$$

merupakan persamaan diferensial yang tidak mempunyai penyelesaian real, karena ruas kiri selalu positif (Finizio dan Ladas, 1988:11).

Bentuk umum persamaan diferensial orde satu adalah

$$y' = F(x, y) \tag{2.8}$$

untuk memberi gambaran, anggaplah bahwa persamaan (2.8) menyatakan persamaan gerak partikel yang kecepatannya pada saat x diberikan oleh $F(x, y)$, dimana y menyatakan kedudukan (tempat) partikel pada saat x . Karena menggambarkan gerak partikel masuk jika diketahui kedudukan y_0 pada saat x_0 , yaitu bila

$$y(x_0) = y_0 \tag{2.9}$$

akan didapatkan kedudukan pada saat x berikutnya. Mulai pada saat x_0 partikel akan bergerak pada lintasan tunggal. Ini berarti, persamaan diferensial (2.8) mempunyai suatu penyelesaian yang memenuhi syarat (2.9) dan tambahan pula persamaan diferensial itu mempunyai hanya satu penyelesaian yaitu gerak yang telah diamati. Syarat (2.9) disebut syarat awal dan persamaan (2.8) bersama dengan syarat (2.9) disebut masalah nilai awal (MNA). Istilah awal diangkat dari kejadian awal. Dalam persamaan (2.9) y_0 adalah kedudukan pada saat awal x_0 .

Berdasarkan kondisi di atas, diharapkan bahwa suatu MNA yang merupakan model matematika yang layak dari suatu keadaan kehidupan nyata akan mempunyai suatu penyelesaian (kejujuran) dan ternyata akan mempunyai hanya satu penyelesaian atau solusi (ketunggalan) (Finizio dan Ladas, 1988:12).

2.6 Model Logistik

Model logistik adalah model yang menggambarkan pertumbuhan populasi. Model tersebut dideskripsikan sebagai berikut:

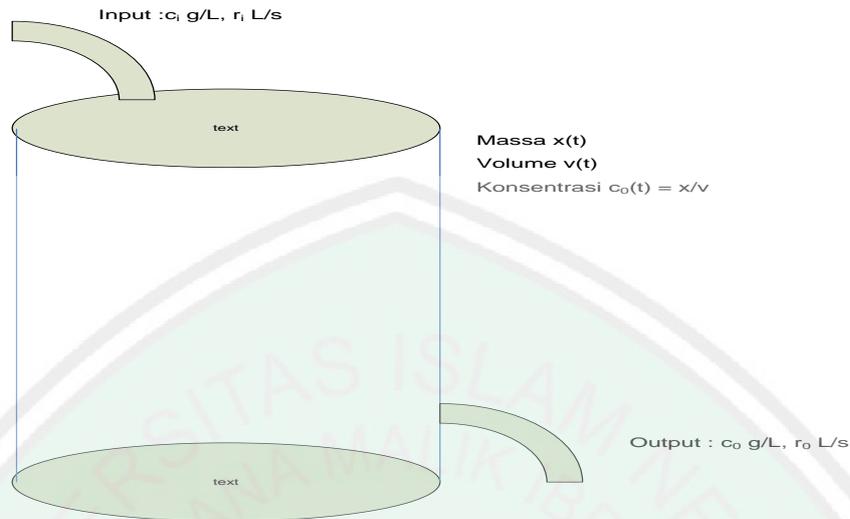
$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{K}\right) \quad (2.10)$$

dimana r, K adalah konstanta positif. Konstanta r adalah laju pertumbuhan intrinsik karena perbandingan laju pertumbuhan untuk N diperkirakan sama dengan r . Konstanta positif K biasanya mengarah pada daya kapasitas kesehatan lingkungan yaitu kemampuan menahan populasi agar tetap maksimum (Adhimah, 2011 :11-12).

2.7 Model Kompartemen

Model kompartemen adalah suatu model matematika yang digunakan untuk menjelaskan energi atau materi yang dipindahkan oleh suatu kompartemen atau antar kompartemen dalam suatu sistem. Ada dua macam model kompartemen yaitu kompartemen tunggal dan multi kompartemen.

Contoh kompartemen tunggal dapat dilihat pada Gambar 2.1. Misalkan sebuah tangki yang berisi larutan garam dimasukkan larutan garam dengan konsentrasi c_i g/L dan laju konstan r_i L/s. Tangki tersebut juga mengeluarkan larutan dengan laju r_0 L/s.



Gambar 2.1 Diagram Alir Model Kompartemen Tunggal

Misalkan $x(t)$ menyatakan massa garam yang terkandung dalam larutan pada waktu t , maka dapat dihitung besarnya perubahan massa dalam selang waktu $[t, t + \Delta t]$.

$$\Delta x = [\text{input massa}] - [\text{output massa}] \approx r_i c_i \Delta t - r_0 c_0 \Delta t$$

$$\frac{\Delta x}{\Delta t} \approx r_i c_i - r_0 c_0 \quad (2.11)$$

untuk $\Delta t \rightarrow 0$, jika semua fungsi kontinu dan $x(t)$ dapat didiferensialkan maka *error* bias diabaikan dan diperoleh persamaan diferensial

$$\frac{dx}{dt} = r_i c_i - r_0 c_0 \quad (2.12)$$

dimana r_i, c_i dan r_0 adalah konstan. Sedangkan c_0 dinyatakan sebagai fungsi konsentrasi larutan pada waktu t

$$c_0(t) = \frac{x(t)}{v(t)} \quad (2.13)$$

dengan mensubstitusikan (2.13) pada persamaan (2.12), diperoleh persamaan diferensial biasa sebagai berikut :

$$\frac{dx}{dt} = r_i c_i - \frac{r_0}{v} x \quad (2.14)$$

(Zakijah, 2008:9-11).

2.8 Mekanisme Michaelis–Menten

Mekanisme Michaelis–Menten adalah mekanisme sederhana tentang kinetika enzim. Menurut mekanisme ini, substrat S dikombinasikan dengan molekul enzim E membentuk kompleks enzim-substrat ES, kemudian senyawa kompleks ES mengalami dua kemungkinan penguraian yaitu menjadi E dan S kembali atau menghasilkan E dan produk P (Zakijah, 2008:11).



Reaksi enzim tersebut dapat dimodelkan dalam sistem persamaan diferensial berikut :

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= k_2 c - k_1 s e \\ \frac{de}{dt} &= (k_2 + k_3) c - k_1 s e \\ \frac{dc}{dt} &= k_1 s e - (k_2 + k_3) c \\ \frac{dp}{dt} &= k_3 c \end{aligned} \quad (2.16)$$

dimana

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

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

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

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

kemudian sistem persamaan (2.13) direduksi hingga diperoleh

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\mu_{max}S}{k_m + S} \quad (2.17)$$

pereduksian keempat persamaan dalam persamaan (2.17) yang menghasilkan persamaan Michaelis-Menten diberikan pada bagian Lampiran 1. Sementara itu grafik hubungan antara laju reaksi enzim dan konsentrasi substrat menurut Michaelis-Menten dapat dilihat pada gambar 2.2.



Gambar 2.2 Laju Reaksi Enzim terhadap Konsentrasi Substrat

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

$$r(s) = \frac{\mu_{max}}{k_m + s}, s \geq 0 \quad (2.18)$$

dimana μ_{max} dan k_m adalah konstanta positif. Persamaan (2.18) dikenal sebagai fungsi pertumbuhan monod.

Grafik dari $r(s)$ akan mendekati nilai jenuh μ_{max} yang merupakan laju pertumbuhan maksimal. Ketika $s = k_m$, maka $r(s) = \mu_{max}/2$, karena itu k_m

disebut sebagai konstanta saturasi (*half-saturastion constant*). Konstanta ini juga sering disebut sebagai tetapan Michaelis-Menten (Zakijah, 2008:9-11).

2.9 Fungsi Hill

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

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N^2}{k+N^2} \right) \quad (2.19)$$

dimana N adalah populasi dan r merupakan laju tumbuh dan populasi N sedangkan k adalah konstanta positif. Koefisien dari fungsi hill adalah 2 dan k merupakan konstanta fungsi hill (Adhimah, 2011:11-12).

2.10 Metode Numerik untuk Persamaan Diferensial Biasa

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

Metode penyelesaian numerik tidak ada batasan mengenai bentuk persamaan diferensial. Penyelesaian berupa tabel nilai-nilai numerik dari fungsi untuk berbagai variabel bebas. Penyelesaian suatu persamaan diferensial dilakukan titik-titik yang ditentukan secara berurutan. Untuk mendapatkan hasil

yang lebih teliti maka jarak (interval) antara titik-titik yang berurutan tersebut dibuat semakin kecil (Abadiyah, 2009:24).

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

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

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

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

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

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

dimana F merupakan fungsi dengan variabel bebas x, variabel terikat y dan derivatif y terhadap x. Dalam banyak kasus dapat dinyatakan bahwa persamaan diferensial untuk y^n dalam bentuk:

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

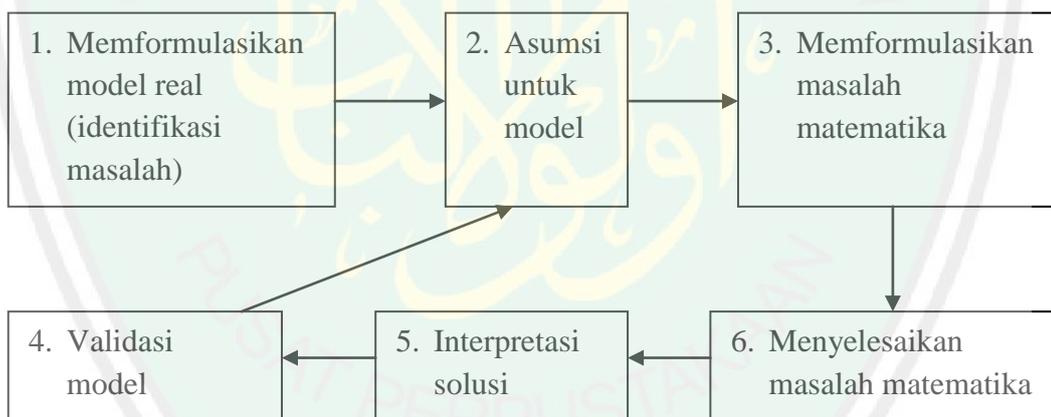
beserta dengan kondisi awal $y(x_0) = y_0, y'(x_0) = y_1, \dots, y^{n-1}(x_0) = y_{n-1}$

dimana y_0, y_1, \dots, y_{n-1} adalah konstanta (Baiduri, 2002:4-10).

2.11 Model Matematika

Model matematika adalah uraian secara matematika (seringkali menggunakan fungsi atau persamaan) dari fenomena dunia nyata seperti populasi, permintaan untuk suatu barang, kecepatan benda jatuh, konsentrasi hasil dalam reaksi kimia, harapan hidup seseorang pada waktu lahir, atau biaya reduksi emisi. Tujuan model adalah memahami suatu fenomena dan mungkin membuat perkiraan tentang perilaku di masa depan (Stewart, 2001:26).

Berikut ini adalah proses formulasi fenomena/kelakuan dunia nyata dalam bentuk matematika. Langkah dalam pemodelan masalah dunia nyata diilustrasikan dalam diagram berikut:



Gambar 2.3 Langkah-langkah Pemodelan (Baiduri, 2002:15).

Selanjutnya langkah-langkah pemodelan dapat dikelaskan sebagai berikut:

Langkah 1: Identifikasi Masalah

Disini pertanyaan yang timbul apa yang mesti dilakukan atau apa yang diinginkan. Pemodel harus mempunyai kemampuan yang cukup dalam formulasi verbal agar masalah bisa ditranslansikan ke dalam bahasa matematika. Translasi ini akan terus diselesaikan pada langkah berikutnya.

Langkah 2: Membuat Asumsi

Secara umum, tidak bisa 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 bisa direduksi dengan mengasumsikan hubungan sederhana antara variabel. Asumsi disini dibagi dalam dua kategori utama:

a. Klasifikasi variabel

Apa yang mempengaruhi tingkah laku pengamatan pada langkah 1 (satu)? Hal ini diidentifikasi sebagai variabel, baik berupa variabel bebas maupun variabel terikat. Dalam model akan dijelaskan variabel terikat dan sisanya sebagai variabel bebas dan juga boleh memilih variabel mana yang mesti diabaikan.

b. Menentukan interelasi antara variabel yang terseleksi untuk dipelajari

Sebelum dibuat hipotesa tentang relasi antara variabel, secara umum dibuat beberapa penyederhanaan tambahan. Persoalan mungkin cukup kompleks bahwa relasi antara semua variabel tidak bisa dilihat secara permulaan. Dalam kasus ini biasanya membuat 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 3: 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. Sering kali di sini mengalami kesulitan untuk menyelesaikan model dan interpretasi model. Dalam kondisi ini kembali ke langkah 2 dan membuat asumsi sederhana tambahan atau kembali ke langkah 1 untuk membuat definisi ulang dari permasalahan. Penyederhanaan atau definisi ulang sebuah model merupakan bagian yang penting dalam matematika model.

Langkah 4: Verifikasi Model

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

2.12 Tuberkulosis Paru

Tuberkulosis paru adalah suatu penyakit menular yang disebabkan oleh basil Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*). Tuberkulosis paru merupakan salah satu penyakit saluran pernapasan bagian bawah. Di Indonesia, penyakit ini merupakan penyakit infeksi terpenting setelah eradikasi penyakit malaria (Alsagaff dan Abdul Mukti, 2006:73).

Genus *mycobacterium* merupakan kelompok bakteri gram positif, berbentuk batang, dengan panjang sekitar 2-5 μm dan tebal 0,2-0,3 μm . Genus ini mempunyai karakteristik unik karena dinding selnya kaya akan lipid dan lapisan tebal peptidoglikan yang mengandung arabinogalaktan, lipoarabinomanan, dan asam mikolat. Asam mikolat tidak bisa dijumpai pada bakteri dan hanya dijumpai pada dinding sel *mycobacterium* dan *corynebacterium*. Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) dibedakan dari sebagian besar bakteri dan mikobakteri lainnya karena bersifat patogen dan dapat berkembangbiak dalam sel fagosit manusia. Pertumbuhan Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) relatif lambat dibandingkan mikobakteri lainnya (Widoyono, 2005:17).

Selain bersifat pathogen, Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) dapat berfungsi sebagai ajuvan yaitu komponen bakteri yang dapat meningkatkan respon imun sel T apabila dicampur dengan antigen terlarut. Ajuvan yang banyak digunakan dalam laboratorium adalah *Freud's ajuvan* yang terdiri dari Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) yang telah dimatikan dan disuspensikan dalam minyak kemudian diemulsikan dengan antigen terlarut.

2.13 Sistem Imun dan Respon Imun

Sistem imun merupakan gabungan sel, molekul dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi. Reaksi yang dikordinasi sel-sel, molekul-molekul dan bahan lainnya terhadap mikroba disebut respon imun. Sistem imun diperlukan tubuh untuk mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang dapat ditimbulkan berbagai bahan dalam lingkungan hidup (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009:29).

2.13.1 Respon Imun terhadap Infeksi secara Umum

Ada beberapa gambaran umum respon imun terhadap mikroba yang dapat dirangkum sebagai berikut:

- 1) Pertahanan terhadap mikroba diperantarai oleh mekanisme efektor imunitas bawa'an (non spesifik) maupun imunitas didapat (spesifik). Berbagai jenis mikroba dapat melawan respons imun non spesifik, dan dalam keadaan demikian proteksi terhadap mikroba tersebut sangat bergantung pada respons imun spesifik, dalam arti bahwa sistem imun spesifik meningkatkan fungsi sistem imun non spesifik.
- 2) Respon imun non-spesifik terhadap mikroba memegang peranan penting dalam menentukan respon imun spesifik yang akan berlangsung.
- 3) Dalam upaya melawan mikroba secara efektif, sistem imun memberikan respon yang spesialistik dan berbeda terhadap berbagai jenis mikroba.
- 4) Survival dan patogenisitas mikroba sangat dipengaruhi oleh kemampuan mikroba itu untuk menghindar dari sistem imun pejamu.
- 5) Kerusakan jaringan dan penyakit sebagai konsekuensi infeksi pada umumnya disebabkan oleh respon pejamu terhadap mikroba serta produknya dan bukan disebabkan oleh mikroba bersangkutan (Kresno, 2003:162-163).

Respon imun proteksi utama terhadap bakteri intraseluler adalah melalui CMI (*Cell Mediated Immunity*) atau imunitas seluler. Imunitas seluler terdiri atas dua tipe reaksi yaitu fagositosis oleh makrofag yang teraktivasi dan lisis sel terinfeksi oleh limfosit T sitolitik. Kuman yang masuk ke alveoli akan ditelan dan sering dihancurkan oleh makrofag alveolar (Pagalay, 2009:121).

2.13.2 Makrofag

Makrofag merupakan fagosit profesional yang terpenting. Sel ini diproduksi di sumsum tulang dari sel induk meloid (sel induk) melalui stadium promonosit. Sel yang belum berkembang sempurna ini kemudian masuk kedalam aliran darah sebagai monosit dan apabila sel itu meninggalkan sirkulasi dan sampai di jaringan ia mengalami berbagai perubahan tambahan dan menjadi sel matang kemudian menetap di jaringan sebagai makrofag. Sel-sel yang terdapat di paru-paru sebagai makrofag alveolar. Beberapa di antaranya berdiferensiasi menjadi sel lain misalnya sel dendritik (Kresno, 2003:33).

Makrofag mempunyai peran penting dalam respon imun. Fungsi utama makrofag dalam imunitas bawa'an adalah: 1) Makrofag memfagositosis partikel asing seperti mikroorganisme, makromolekul termasuk antigen bahkan sel atau jaringan sendiri yang mengalami kerusakan atau mati. Pengenalan makrofag terhadap substansi asing dimungkinkan oleh adanya reseptor untuk fosfolipid sedangkan fungsi untuk sel efektor yaitu menghancurkan mikroorganisme serta sel-sel ganas dan benda-benda asing. Makrofag juga mengekspresikan MHC kelas II pada permukaannya, dan ekspresi MHC II meningkat bila makrofag diaktivasi (Kresno, 2003:34).

Selain itu makrofag memiliki peranan besar dalam respon imun bawaan dari paru-paru. Secara umum, makrofag dapat berdiferensiasi menjadi himpunan bagian yang menunjukkan fitur biologis yang berbeda dalam hal jenis ekspresi reseptor, pertahanan anti mikroba oksidatif dan non oksidatif, produksi sitokin dan presentasi antigen. Misalnya CAM (*makrofag klasik aktif*) adalah termasuk kelas

makrofag yang diaktifkan oleh $IFN - \gamma$ dan $TFN - \alpha$, yang memiliki respon terhadap infeksi bakteri. Martinez dan rekannya juga mengacu pada hal ini, yang sebagai makrofag M1, karena karakteristiknya memiliki peningkatan ekspresi MHC-II, CD86, dan CD86 costimulatory molekul dan mempromosikan diferensiasi TH1 dan produksi $IFN - \gamma$ oleh sel T melalui produksi dari IL-12 (Pagalay, 2009:123-124).

AAM (*makrofag alternative aktif*) juga disebut sebagai M2A makrofag, yaitu makrofag yang memiliki fenotip yang menyerupai makrofag yang diaktifkan oleh interleukin-4 (IL-4) atau IL-13, dan ditandai oleh tingginya regulasi dari *receptor scavenger* dan *receptor mannose*. AAM (*makrofag alternative aktif*) berfungsi memfasilitasi perbaikan jaringan, merangsang pertumbuhan sel, dan menghasilkan pro inflamasi dan anti inflamasi sitokin untuk menghasilkan regulasi respon imun yang tinggi dari stimulasi dengan mikroba. CAM (*makrofag klasik aktif*) lebih efektif daripada AAM (*makrofag alternative aktif*) dalam membunuh patogen intraseluler, meskipun mereka tidak mengambil bakteri sebanyak AAM (*makrofag alternative aktif*). Alveolar makrofag yang merupakan residen populasi makrofag di paru-paru telah diklasifikasikan sebagai alternatif pengaktifan karena ekspresi dan keseimbangannya. Karenanya, AAM (*makrofag alternative aktif*) adalah tipe makrofag yang dominan pada jaringan paru-paru yang sehat (Pagalay, 2009:125-126).

2.13.3 Bakteri Intraseluler dan Ekstraseluler

Struktur bakteri menurut sifat patologik dinding sel, mikroorganisme dapat dibagi menjadi negatif-gram, positif-gram, mikobakterium dan *spirochaet*.

Permukaan bakteri dapat dilapisi kapsul yang protektif. Protein dan polisakarida yang ada dalam struktur tersebut dapat merangsang sistem imun humoral tubuh untuk membentuk antibodi. Di luar membran plasma, bakteri memiliki dinding sel yang terdiri atas mikopeptida yang disebut peptidoglikan. Bagian ini merupakan sasaran lisozim. Bakteri negatif-gram masih memiliki membran kedua yang mengandung protein dan lipopolisakarida (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009:448).

Ciri utama bakteri intraseluler adalah kemampuannya untuk hidup bahkan berkembangbiak dalam fagosit. Mikroba tersebut mendapat tempat tersembunyi yang tidak dapat ditemukan oleh antibodi dalam sirkulasi, sehingga eliminasinya memerlukan mekanisme imun seluler. Berbagai mikroba intraseluler seperti *Mtb* (*Mycobacterium tuberculosis*) dapat mengembangkan berbagai strategi untuk menghindari eliminasi oleh fagosit (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009:407).

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

2.13.4 Sitokin

Sitokin merupakan *messenger* kimia atau perantara dalam komunikasi intraseluler yang sangat poten, 18 aktif pada kadar yang sangat rendah (10^{-10} – 10^{-15} mol/l) dapat merangsang sel sasaran. Sitokin disusun oleh suatu peptid atau

glikoprotein yang disekresi oleh sel makrofag, sel limfosit T helper dan sel endotel ke ekstraseluler serta mempunyai efek pada sel yang sama (aktiviti otokrin) atau pada sel yang lain (aktiviti parakrin). Sembilan sitokin yang diproduksi oleh sel limfosit T helper disebut limfokin sedangkan yang diproduksi monosit dan makrofag disebut monokin (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009:407).

Sitokin dapat memberikan efek langsung dan tidak langsung. Langsung: lebih dari satu efek terhadap berbagai jenis sel (pleiotropi), autoregulasi (fungsi autokrin), terhadap sel yang letaknya tidak jauh (fungsi parakrin). Tidak langsung: Menginduksi ekspresi reseptor untuk sitokin lain dalam merangsang sel (sinergisme), mencegah ekspresi reseptor atau produksi sitokin (antagonisme) (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009:408).

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

1. Interleukin-2

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

2. Interleukin-10

Fungsi utama interleukin-10 (IL-10) adalah menghambat produksi beberapa jenis sitokin (TNF, IL-1, kemokin, dan IL-12) dan menghambat fungsi makrofag dalam membantu aktivasi sel T. IL-10 dapat bekerja sama dengan sitokin lain untuk merangsang proliferasi sel B dan sel mastosit pada mukosa.

3. Interleukin-12

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

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

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

tipe I. interferon g mempunyai reseptor berbeda dan secara fungsional berbeda dengan IFN a dan b selanjutnya disebut IFN tipe II. (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009:408-409).

Sitokin biasanya berupa glikoprotein dengan sifat-sifat sebagai berikut: biasanya diproduksi oleh sel sebagai respon terhadap rangsangan, sitokin yang dibentuk segera dilepas dan tidak disimpan dalam sel, sitokin yang sama diproduksi berbagai sel, satu sitokin bekerja terhadap berbagai jenis sel (pleiotropik) dan dapat menimbulkan efeknya melalui berbagai mekanisme, banyak fungsi yang sama dimiliki berbagai sitokin (efek redundan), sering mempengaruhi sintesis dan efek sitokin yang lain, efeknya terjadi melalui ikatan dengan reseptor spesifik pada permukaan sel sasaran dan cenderung menjadi sangat potensi.

Sitokin adalah *messenger* molekuler yang berfungsi sebagai berikut:

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

Sitokin tidak spesifik untuk penyakit tertentu, maka kenaikan kadar suatu sitokin bisa terjadi pada berbagai keadaan patologi. Sitokin dibagi menjadi empat kelompok besar sesuai dengan fungsinya, yaitu:

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

Klasifikasi tersebut berdasarkan pada aksi biologi utama sitokin tertentu tanpa melupakan bahwa banyak sitokin yang mempunyai fungsi lebih banyak dari yang disebutkan dalam klasifikasi (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009:409-410).

2.13.5 Sel Dendritik

SD atau APC berasal dari sel asal dalam sumsum tulang atau dari prekursor monosit dalam darah atau dari monosit sendiri. Alternatif prekursor SD adalah dalam timus yang menjadi SD, sel T dan sel NK. SD ditemukan dalam jumlah $< 0,1$ % dalam darah. Dalam stadium ini SD menunjukkan membran yang menyerupai dendrit sel saraf dan karenanya disebut *veiled cell*.

SD berfungsi sebagai APC yang berperan pada awal pengenalan protein asing, mengawali respon imunitas seluler dan humoral yang mengaktifkan sel T naif, Th, CTL, dan sel B. Aktifasi sel Th perlu diatur dengan baik oleh karena respon terhadap antigen dapat fatal. Salah satu pengamanan aktifasi sel Th tersebut adalah melalui TCR yang hanya mengenal antigen yang dipresentasikan melalui MHC-II oleh APC seperti makrofag, sel B dan SD. SD merupakan APC paling efektif karena letaknya yang strategis di tempat-tempat mikroba dan antigen asing masuk tubuh serta organ-organ yang mungkin dikolonisasi mikroba. SD ditemukan dikulit, epitel hampir semua organ, kelenjar limfoid sebagai sel interdigit, parakorteks sinus marginal limfatik aferen (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009:84-86).

2.13.6 Sel T dan Perkembangan Sel T

Sel T adalah suatu sel yang diturunkan dari timus yang ikut serta dalam berbagai reaksi imun berperantara sel. Dalam timus, sel progenitor sel T

mengalami diferensiasi (di bawah pengaruh hormon timus) menjadi subpopulasi sel T. Sel T berdiferensiasi dalam timus menjadi sel yang terlibat dalam pengekspresian reseptor sel spesifik dan menjadi $CD4^+$ atau $CD8^+$. $CD4^+$ dan $CD8^+$ adalah protein permukaan sel yang menentukan subpopulasi utama sel T, sel T penolong $CD4^+$ dan sel T $CD8^+$. Setelah diferensiasi di dalam sel timus, sel T mengalami proses seleksi yang mengakibatkan retensi hanya sel-sel tersebut dengan reseptor yang paling berguna. Akibat dari proses seleksi adalah terdapat sekitar 95% timosit mati dalam timus. Hanya sedikit sel T berkembang yang mengekspresi reseptor yang sesuai (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009:112).

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

Limfosit $CD4^+$: limfosit ini mencakup subpopulasi utama sebagai berikut:

- a. Sel-sel penolong bagi sel B untuk berubah menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi.
- b. Sel-sel penolong bagi sel T $CD8^+$ untuk menjadi matang secara fungsional dan mampu melakukan sitolitik.

- c. Sel-sel yang mengaktivasi makrofag berisi bakteri intraseluler, sehingga memudahkan menghancurkan sel-sel bakteri.
- d. Sel-sel efektor untuk reaksi hipersensitivitas tipe lambat.

Limfosit CD8⁺: limfosit ini mencakup subpopulasi utama sebagai berikut:

- a. Sel-sel sitotoksik yang dapat membunuh sel yang terinfeksi virus, sel tumor dan sel alograf.
- b. Sel-sel supresor yang menghambat produksi antibody dan reaksi hipersensitivitas lambat. (Baratawidjaya dan Rengganis, 2009:116)

2.13.7 Aktivasi Sel T

Proliferasi sel T bergantung pada bermacam-macam peristiwa. Sel T istirahat 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 aktifasi sel T yang berhubungan dengan reseptor IL-2. Tanda pemisahan yang lain diperlukan untuk aktifasi 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 tidak aktifnya fungsi atau akan mengalami kematian fungsinya (Kresno, 2003:127).

2.13.8 Mekanisme Respon Imun terhadap Mtb

2.13.8.1 Imunitas Non Spesifik

Pada imunitas non spesifik terhadap bakteri intraseluler, sel efektor utamanya adalah fagosit dan sel NK (Natural Killer). Sel fagosit memakan dan mencoba menghancurkan bakteri Mtb, namun kuman ini dapat resisten terhadap efek degradasi fagosit. Strategi bakteri ini dapat menghindar dari efek eliminasi oleh fagosit antara lain dengan cara mencegah pembentukan fagosom. Sel NK dapat teraktivasi secara langsung oleh bakteri ini atau melalui aktivasi makrofag oleh bakteri Mtb yang memproduksi sitokin Interleukin-12 (IL-12) yang merupakan sitokin poten untuk mengaktifkan sel NK. Sel NK yang teraktivasi akan memproduksi sitokin interferon gamma ($IFN - \gamma$) dan kembali mengaktifkan makrofag serta meningkatkan daya fagositosis makrofag (Pagalay, 2009:119).

2.13.8.2 Imunitas Spesifik

Pada infeksi TB terjadi respon imunologi berupa imunitas seluler dan reaksi hipersensitivitas tipe lambat. Imunitas seluler menyebabkan proliferasi limfosit T CD4+ dan memproduksi sitokin lokal. Sebagai respon terhadap antigen yang dikeluarkan Mtb limfosit-T CD4+ mempengaruhi limfosit-T Th1 untuk mengaktifkan makrofag dan limfosit-T Th2 untuk memproduksi sitokin lokal TNF- α dan $IFN - \gamma$. Sitokin ini akan menarik monosit darah ke lesi TB dan mengaktifkannya. Monosit aktif atau makrofag dan limfosit-T CD4+

memproduksi enzim lisosom, oksigen radikal, nitrogen intermediate khususnya nitrogen oksida dan interleukin-2. Nitrogen oksida ini selanjutnya diaktifkan oleh $TNF-\alpha$ dan $IFN-\gamma$ untuk menghambat pertumbuhan dan membunuh Mtb yang virulen. Peran imunitas seluler mengaktifkan makrofag dan menghancurkan basil terutama pada jumlah basil yang sedikit. Kemampuan membunuh Mtb juga bergantung pada jumlah makrofag setempat aktif (Pagalay, 2009: 120).

Hipersensitifitas tipe lambat merupakan bagian dari respon imun seluler, yaitu terjadinya peningkatan aktifitas limfosit-T CD4+ dan limfosit-T CD8+ sitotoksik serta sel pembunuh yang memusnahkan makrofag dan jaringan sekitar. Hipersensitifitas tipe lambat dapat mengisolasi lesi aktif, dimana menyebabkan Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) menjadi dorman, kerusakan jaringan, fibrosis dan jaringan perut. Proses ini dapat merugikan tubuh, dimana Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) dapat keluar dari bagian pinggir daerah nekrosis dan membentuk hipersensitifitas tipe lambat kemudian difagositosis oleh makrofag. Apabila makrofag belum diaktifkan oleh imunitas seluler, maka Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) dapat tumbuh dalam makrofag sampai hipersensitifitas tipe lambat merusak makrofag dan menambah daerah nekrosis. Saat itu imunitas seluler menstimulasi makrofag setempat untuk membunuh basil dan mencegah perkembangan penyakit. Hipersensitifitas tipe lambat lebih berperan pada jumlah basil yang banyak dan menyebabkan nekrosis jaringan (Pagalay, 2009:120-121).

Apabila Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) masuk kedalam aliran limfe atau darah biasanya akan dihancurkan di tempat yang baru dengan terbentuknya

tuberkel. Adanya reseptor spesifik terhadap antigen yang dihasilkan Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) pada limfosit-T di darah dan jaringan limfe, menyebabkan pengumpulan dan aktivasi makrofag lebih cepat dan destruksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*). Tuberkel yang terjadi tetap kecil dengan pengkijuan yang minimal, cepat sembuh dan tidak diikuti oleh terjadinya penyebaran hematogen atau limfogen ke jaringan lain (Pagalay, 2009: 121) .

2.14 Konsep Keseimbangan Sistem Imun terhadap Respon Infeksi dalam Perspektif Islam

Sejak mulai ada kehidupan, di alam ini selalu terus-menerus ada dua pasangan yaitu perkembangan dan kestabilan (stabilitas). Kehidupan ini berkembang kemudian stabil, lalu berkembang lagi kemudian stabil lagi. Hal ini terus menerus sampai hari kiamat (Allam, 2005:48).

Di dalam kajian islam Allah juga mengatur dengan indah keseimbangan tersebut. Bahkan berabad-abad yang lalu Allah juga menyebutkan firman-Nya dalam Al-Qur'an Q.S Al Mulk ayat 3-4:

الَّذِي خَلَقَ سَبْعَ سَمَوَاتٍ طِبَاقًا ۗ مَا تَرَىٰ فِي خَلْقِ الرَّحْمَنِ مِن تَفْوُتٍ ۗ فَارْجِعِ
الْبَصَرَ هَلْ تَرَىٰ مِن فُطُورٍ ﴿٣﴾ ثُمَّ ارْجِعِ الْبَصَرَ كَرَّتَيْنِ يَنقَلِبْ إِلَيْكَ الْبَصَرُ خَاسِئًا
وَهُوَ حَسِيرٌ ﴿٤﴾

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

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

Salah satu bentuk penyempurnaan oleh Allah SWT terhadap bentuk fisik (kejadian) manusia adalah adanya sistem kekebalan tubuh/sistem imun. Sistem imun dikaruniakan oleh Allah kepada manusia sebagai kekebalan alami dari berbagai zat yang menyerang tubuh. Sistem imun tersebut diciptakan oleh Allah sebagai penyeimbang dalam tubuh. Mekanisme makhluk berjalan dengan sempurna dengan keseimbangan yang terjaga.

Keseimbangan ini diatur oleh sistem yang saling bekerja sama, dalam Q.S Al-Infithaar ayat 7-8 mengatakan

الَّذِي خَلَقَكَ فَسَوَّنَكَ فَعَدَلَكَ ﴿٧﴾ فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَبُّكَ ﴿٨﴾

Artinya: “Yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan (susunan tubuh)mu seimbang. Dalam bentuk apa saja yang Dia kehendaki, Dia menyusun tubuhmu”.

Kata *fa'adalaka* terambil dari kata *'adl* yang antara lain seimbang. Kata ini disamping dapat berarti menjadikan anggota tubuh manusia seimbang, serasi, sehingga tampak harmonis, dapat juga berarti menjadikanmu memiliki kecenderungan untuk bersikap adil. Sayyid Quthub menukil beberapa keistimewaan jasmani manusia. Tetapi organ-organ tubuh manusia yang demikian hebat itu boleh jadi dimiliki pula oleh binatang dalam salah satu bentuk, namun

manusia memiliki kekhususannya yaitu akal dan jiwanya yang merupakan keistimewaan yang ditekankan sebagai anugerah-Nya (Shihab, 2003:108).

Mekanisme sistem imun yang ada didalam tubuh manusia bekerja sedemikian rapi dan sempurna sehingga terciptalah suatu keseimbangan mekanisme yang luar biasa, dimana terjadi interaksi antara sistem imun benda asing yang ada di dalam tubuh sehingga menimbulkan respon dari sistem imun tersebut.

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

Penyebab utama dari ketidakseimbangan imunologi, dikaitkan dengan penyimpangan kebiasaan dari sel-sel sistem imunologi misalnya pada penyakit defisiensi imun. Disini ada kemungkinan ada kegagalan dalam menghasilkan sejumlah sel efektor atau mungkin secara fungsional sel-sel tersebut merupakan jenis yang cacat (Sulistianaini, 2010:32-33).

Penyembuhan berbagai penyakit selalu dilakukan dengan cara menjaga dan mengembalikan fungsi tubuh ini serta menghilangkan pengaruh dan efek samping yang ditimbulkan oleh penyakit tersebut, untuk kemudian berusaha mengembalikan keseimbangan itu pada keadaan alamiahnya. Ketika tubuh melakukan perlawanan terhadap berbagai macam penyakit, maka tubuh akan

kehilangan beberapa zat penting yang menjadi alat perlawanan tersebut. Dan zat-zat itu harus dikembalikan lagi secara normal dan alami saat melakukan penyembuhan (Basith, 2006:10).

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

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

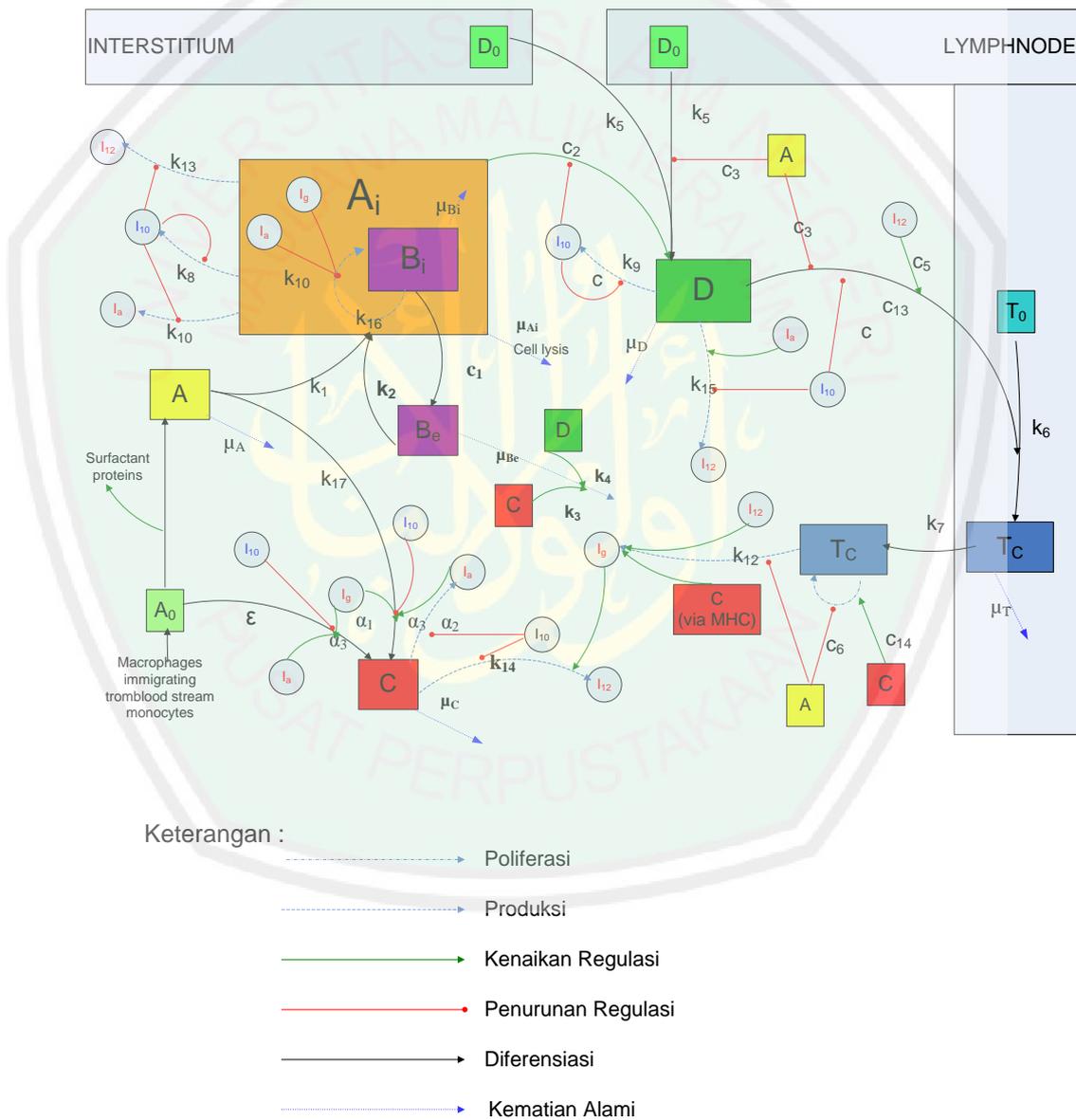
Bahkan seandainya tidak ada perintah dari hadits tentang keharusan berobat, maka prinsip-prinsip pokok yang diangkat dari Al-Qur'an dan Hadits cukup untuk dijadikan dasar dalam upaya kesehatan dan pengobatan (Shihab, 2007:240-252).

BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Identifikasi Model Matematika

3.1.1 Model Kompartemen



Gambar 3.1 Alur Perubahan Setiap Populasi Sel pada Model

Berikut ini adalah gambaran singkat tentang makrofag, sel dendritik, bakteri, sitokin, dan populasi limfosit T yang disajikan dalam gambar 3.12, Makrofag didefinisikan menjadi empat subpopulasi yaitu makrofag resting (A_0), terinfeksi (A_i), klasik aktif (C) dan teraktifasi (A). Sebuah makrofag resting menjadi terinfeksi oleh sejumlah kecil bakteri dengan laju k_{16} dan oleh $TNF - \alpha$ serta $IFN - \gamma$ dengan laju k_{10} . Kegagalan untuk mengaktifkan makrofag dengan bantuan sitokin dapat memicu meningkatnya pertumbuhan Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*). Selain itu pertumbuhannya juga dipengaruhi banyaknya makrofag teraktifasi oleh bakteri dengan jumlah kepadatan bakteri $\frac{B_e}{B_e+c_1}$ dengan laju k_2 . Ketika jumlah bakteri mencapai ambang batas kemudian makrofag terinfeksi akan meledak sebesar laju k_2 . Makrofag yang terinfeksi ini mengakibatkan CTL datang ditempat yang terinfeksi, makrofag tersebut akan mengalami deaktivasi oleh IL-10 dengan laju k_8 , oleh IL-12 dengan laju k_{13} , dan oleh $TNF - \alpha$ dengan laju k_{10} . Dan ketiga sitokin tersebut mengalami penurunan regulasi.

Sebuah makrofag resting menjadi teraktifasi oleh makrofag resting yang teraktifasi oleh sitokin, dimana sitokin ini memicu aktivasi makrofag resting, dan makrofag teraktifasi mengalami penundaan dengan laju k_{17} dimana akan menunda masuknya CAM (*Makrofag Klasik Aktif*) pada infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*). Selain itu dipengaruhi oleh banyaknya makrofag teraktifasi oleh bakteri dengan jumlah kepadatan bakteri $\frac{B_e}{B_e+c_1}$ dengan laju k_1 .

Sebuah makrofag resting menjadi klasik oleh makrofag resting yang teraktifasi oleh sitokin dengan laju k_{17} , dimana sitokin ini memicu aktivasi

makrofag resting yang mengakibatkan populasi makrofag klasik aktif bertambah, yang menyebabkan penundaan bagi kemampuan CAM (*Makrofag Klasik Aktif*) yang kemungkinan besar disebabkan oleh kurangnya aktivasi atau fungsi dari $TNF - \alpha$ dan $IFN - \gamma$. Makrofag yang terinfeksi, teraktifasi, dan klasik aktif juga akan mengalami kematian secara alami pada laju masing-masing μ_{Ai} , μ_A , dan μ_C .

Sel dendritik direkrut ke paru-paru dengan isyarat dari kemokin yang diproduksi oleh makrofag terinfeksi. Banyaknya populasi yang terpengaruhi sel dendritik dengan laju k_5 dengan jumlah kepadatan makrofag terinfeksi $\frac{A_i}{A_i+C_2}$ dan kepadatan makrofag aktif $\frac{C_3}{C_3+A}$ yang mengalami deaktivasi oleh IL-10 dan akan mengalami kematian secara alami pada laju μ_D . Jumlah makrofag resting tetap tidak berubah selama perkembangan penyakit (konstan), yaitu ketika beberapa makrofag resting menjadi teraktifasi, terinfeksi ataupun menjadi klasik aktif. Populasi bakteri dibagi menurut tempat tinggal mereka. Bakteri ekstraseluler berada di luar dan dipengaruhi oleh CAM (*Makrofag Aktif Klasik*) dan sel dendritik dengan masing-masing laju k_3 , dan k_4 . Bakteri intraseluler berada di dalam makrofag yang terinfeksi dan tumbuh dengan laju k_{16} . Kedua bakteri tersebut akan mengalami kematian secara alami pula dengan laju masing-masing μ_{Be} dan μ_{Bi} . Makrofag teraktifasi dan klasik aktif mensekresi IL-12 yang dikombinasikan dengan presentasi antigen melalui MHC dan dapat mengaktifkan sel T (T $CD4^+$ dan sel $CD8^+$). IL-12 dapat mengaktifkan sel T_c yang mensekresi IL-12 yang dapat meningkatkan respon sel T (poliferasi). Kemudian sel T yang

berada di kelenjar getah bening akan mempengaruhi pertumbuhan sel T_c dengan laju k_6 dan akan mengalami kematian secara alami dengan laju μ_T .

3.1.2 Variabel yang Digunakan pada Model Matematika

Variabel-variabel yang digunakan dalam model respon imun terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* ini diambil dari jurnal yang dirumuskan oleh Judy Day, Avner Friedman, dan Larry S. Schlesinger dalam karya tulis yang berjudul *Modelling The Immune Rheostat of Macrophages in the Lung in Response to Infection* adalah:

- 1) Konsentrasi IL-10 (I_{10})
- 2) Konsentrasi IL-12 (I_{12})
- 3) Konsentrasi $IFN - \gamma$ (I_g)
- 4) Konsentrasi $TNF - \alpha$ (I_α)
- 5) Populasi Bakteri ekstraseluler (B_e)
- 6) Populasi Bakteri intraseluler (B_i)
- 7) Populasi makrofag teraktifasi (A)
- 8) Populasi makrofag terinfeksi (A_i)
- 9) Populasi makrofag klasik (C)
- 10) Populasi Sel dendritik (D_0)
- 11) Populasi Sel T yang terdiri dari sel $CD4$ dan sel $CD8$ (T_c)

3.2 Konstruksi Model

Model yang digunakan diambil dari jurnal yang dirumuskan oleh Judy Day, Avner Friedman, dan Larry S. Schlesinger dalam karya tulis yang berjudul *Modelling The Immune Rheostat of Macrophages in the Lung in Response to*

Infection. Misalkan IL-10 (I_{10}), IL-12 (I_{12}), $IFN - \gamma$ (I_g), $TNF - \alpha$ (I_α), Bakteri ekstraseluler (B_e), Bakteri intraseluler (B_i), Makrofak teraktifasi (A), Makrofag terinfeksi (A_i), Makrofag klasik aktif (C), Sel dendritik (D), dan sel $CD4$ dan sel $CD8$ (T_c) berturut-turut menyatakan jumlah populasi 4 sitokin, 2 bakteri, 3 makrofag, sel dendritik, dan populasi sel T dalam paru-paru pada saat t . Laju perubahan dari kesebalas populasi tersebut diperoleh dengan asumsi berikut :

Dimulai dari identifikasi model pada populasi sitokin IL-10. Diasumsikan bahwa sitokin IL-10 tumbuh tergantung pada makrofag terinfeksi dan sel dendritik yang dihambat oleh IL-10. Sehingga diperoleh persamaan dinamika populasi sitokin IL-10 adalah

$$\frac{dI_{10}}{dt} = (k_8 A_i + k_9 D) \frac{c_{10}}{c_{10} + I_{10}} \quad (3.1)$$

Selain itu populasinya juga tergantung oleh kematian alami dari IL-10 sendiri. Sehingga diperoleh persamaan dinamika populasi sitokin IL-10 adalah

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \mu_{10} I_{10} \quad (3.2)$$

dari persamaan (3.1) dan (3.2) dapat dibuat model laju perubahan IL-10 terhadap waktu

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \underbrace{(k_8 A_i + k_9 D) \frac{c_{10}}{c_{10} + I_{10}}}_{\substack{\text{produksi IL-10 oleh} \\ \text{makrofag ternfeksi dan sel dendritik}}} - \underbrace{\mu_{10} I_{10}}_{\text{kerusakan IL-10}} \quad (3.3)$$

Akan ditunjukkan terlebih dahulu bahwa suatu MNA (masalah nilai awal) yang merupakan model matematika yang layak dari suatu keadaan kehidupan nyata akan mempunyai suatu penyelesaian yang akan membuktikan

bahwa model benar, mengambil contoh dengan salah satu model matematika, yaitu model sitokin IL-10 untuk mewakili dari 11 persamaan yang ada, misal :

$$\frac{dI_{10}}{dt} = (k_8A_i + k_9D) \frac{c_{10}}{c_{10} + I_{10}} - \mu_{10}I_{10}$$

Memisalkan bahwa $(k_8A_i + k_9D) \frac{c_{10}}{c_{10} + I_{10}}$ adalah laju pertumbuhan IL-10 atau laju masuk, dimana jumlah pertumbuhannya seberat $\delta_0 \text{ pg/ml}$ yang masuk kedalam pertumbuhan IL-10 yang akan dianggap bahwa paru-paru juga mengandung $\delta_0 \text{ pg/ml}$ pada saat $t = 0$, karena IL-10 adalah agen terapi pada waktu infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*).

Dalam populasi IL-10 di dalam paru-paru dipengaruhi oleh laju kematian atau laju keluar μ_{10} . Untuk menurunkan model diasumsikan bahwa campuran A_i dan D dipertumbuhan IL-10 itu seragam dan mengalir keluar dengan laju konstan $\mu_{10} \text{ ml/s}$, selain itu juga diasumsikan bahwa IL-10 berada di paru-paru sebagai wadah dari volume $V \text{ ml}$ yang konstan.

Dengan asumsi diatas, sekarang dapat membentuk masalah nilai awal untuk populasi IL-10 di dalam paru-paru pada saat t , karena $\frac{dI_{10}(t)}{dt}$ menyatakan populasi atau laju peubah sitokin dalam paru-paru pada saat t . maka didapat persamaan

$$\frac{dI_{10}(t)}{dt} = \text{laju masuk} - \text{laju keluar}$$

dimana laju masuk adalah jumlah A_i dan D yang mempengaruhi dan masuk untuk pertumbuhan IL-10 pada waktu t , dan laju keluar adalah laju kematian alami IL-10 pada saat t , dimana

$$\text{Laju masuk} = 0$$

karena pada kondisi $(k_8 A_i + k_9 D) \frac{c_{10}}{c_{10} + I_{10}}$ pertumbuhan A_i dan D dihambat oleh IL-10 dengan nilai keefektifan c_{10} , dimana artinya tidak ada laju masuk yang berpengaruh untuk pertumbuhan IL-10.

$$\text{laju keluar} = \frac{I_{10}(t)}{V} \mu_{10}$$

dimana $\frac{I_{10}(t)}{V}$ adalah konstanta IL-10 didalam paru-paru, jadi persamaan diferensial yang menggambarkan masalah ini adalah

$$\frac{dI_{10}(t)}{dt} = \frac{-\mu_{10}}{V} I_{10}(t) \quad (1)$$

sebelumnya ada syarat awal yaitu

$$I_{10}(0) = \delta_0 \quad (2)$$

dimana δ_0 adalah jumlah pertumbuhan A_i dan D yang dihambat oleh IL-10 pada saat $t = 0$ dan penyelesaian dari persamaan $\frac{dI_{10}(t)}{dt} = \frac{-\mu_{10}}{V} I_{10}(t)$ adalah dengan mengintegrasikan kedua ruas pada persamaan (1), dan didapat

$$\ln|I_{10}| = \frac{-\mu_{10}}{V} t + c$$

$$|I_{10}| = e^{\frac{-\mu_{10}}{V} t + c}$$

$$I_{10} = e^c e^{\frac{-\mu_{10}}{V} t}$$

$$I_{10} = c e^{\frac{-\mu_{10}}{V} t} \quad (3)$$

dimana c suatu konstanta sebarang dengan menggunakan syarat awal, didapat bahwa $\delta_0 = c$, dengan mensubstitusikan persamaan (2) ke persamaan (3) didapat penyelesaian MNA adalah

$$I_{10} = \delta_0 e^{\frac{-\mu_{10}}{V} t}$$

maka dapat disimpulkan bahwa pertumbuhan IL-10 mempunyai penyelesaian umum, maka model matematika terbukti benar.

Selanjutnya, setelah mengetahui bahwa model IL-10 mempunyai penyelesaian yang mewakili pembuktian dari 11 persamaan, maka dilanjutkan dengan mengkonstruksi model IL-12 dan kesembilan persamaan lainnya.

Dimana dinamika populasi sitokin IL-12 yang tergantung pada banyaknya IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi yang dihambat oleh IL-10, dimana juga terpengaruhi oleh jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri. Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_{12}}{dt} = k_{13}A_i \left(1 + \lambda \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} \right) \frac{c}{c + I_{10}} \quad (3.4)$$

Bertambahnya populasi sitokin IL-12 juga dipengaruhi oleh banyaknya IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag klasik aktif yang terjadi akibat aktivasi oleh $IFN - \gamma$ dan dihambat oleh IL-10. Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_{12}}{dt} = k_{14}C \left(1 + \frac{I_g}{c_7 + I_g} \right) \frac{c}{c + I_{10}} \quad (3.5)$$

Dinamika populasi sitokin IL-12 bertambah akibat banyaknya IL-12 yang dihasilkan oleh sel dendritik yang terjadi akibat aktivasi $TNF - \alpha$ dan dihambat oleh IL-10. Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_{12}}{dt} = k_{15}D \left(1 + \frac{I_a}{c_8 + I_a} \right) \frac{c}{c + I_{10}} \quad (3.6)$$

Selain itu sitokin IL-12 akan tumbuh akibat kematian alami atau kerusakan IL-12 itu sendiri dengan pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_{12}}{dt} = \mu_{12}I_{12} \quad (3.7)$$

dari persamaan (3.4) sampai (3.7) maka persamaan model dinamika populasi sitokin IL-12 terhadap waktu

$$\begin{aligned} \frac{dI_{12}}{dt} = & \underbrace{k_{13}A_i \left(1 + \lambda \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta}\right) \frac{c}{c+I_{10}}}_{\text{produksi IL-12 oleh makrofag terinfeksi}} + \underbrace{k_{14}C \left(1 + \frac{I_g}{c_7+I_g}\right) \frac{c}{c+I_{10}}}_{\text{produksi IL-12 oleh makrofag klasik}} + \\ & \underbrace{k_{15}D \left(1 + \frac{I_a}{c_8+I_a}\right) \frac{c}{c+I_{10}}}_{\text{produksi IL-12 oleh sel dendritik}} + \underbrace{\mu_{12}I_{12}}_{\text{kerusakan IL-12}} \end{aligned} \quad (3.8)$$

Dinamika populasi sitokin $IFN-\gamma$ yang tergantung pada banyaknya $IFN-\gamma$ yang dihasilkan oleh sel T yang teraktifasi oleh IL-12 serta kenaikan regulasi makrofag klasik dan penurunan regulasi makrofag aktif. Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_g}{dt} = k_{12}T_c \frac{I_{12}}{c_{11}+I_{12}} \frac{C}{I_{12}+C} \frac{c_9}{c_9+A} \quad (3.9)$$

Selain itu dikarenakan kematian alami atau kerusakan $IFN-\gamma$ sendiri.

Pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_g}{dt} = \mu_g I_g \quad (3.10)$$

dari persamaan (3.9) sampai (3.10) diperoleh model matematika laju perubahan $IFN-\gamma$ terhadap waktu

$$\frac{dI_g}{dt} = \underbrace{k_{12}T_c \frac{I_{12}}{c_{11}+I_{12}} \frac{C}{c_{12}+C} \frac{c_9}{c_9+A}}_{\text{produksi } IFN-\gamma \text{ oleh sel } T} - \underbrace{\mu_g I_g}_{\text{kerusakan } IFN-\gamma} \quad (3.11)$$

Dinamika populasi sitokin $TNF - \alpha$ yang tergantung pada banyaknya $TNF - \alpha$ yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi yang dihambat oleh IL-10, dimana juga terpengaruhi oleh jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai

kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri. Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_{\alpha}}{dt} = k_{10}A_i \left(1 + \lambda \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} \right) \frac{c}{c + I_{10}} \quad (3.12)$$

Bertambahnya populasi sitokin $TNF - \alpha$ juga terpengaruhi oleh banyaknya $TNF - \alpha$ yang dihasilkan oleh makrofag klasik dan dihambat oleh I_{10} Sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_{\alpha}}{dt} = k_{11}C \frac{c}{c + I_{10}} \quad (3.13)$$

Selain itu sitokin $TNF - \alpha$ akan tumbuh akibat kematian alami atau kerusakan $TNF - \alpha$ itu sendiri dengan pertumbuhannya adalah

$$\frac{dI_{\alpha}}{dt} = \mu_a I_a \quad (3.14)$$

dari persamaan (3.12) sampai (3.14) maka persamaan model dinamika populasi sitokin $TNF - \alpha$ terhadap waktu

$$\frac{dI_{\alpha}}{dt} = \underbrace{k_{10}A_i \left(1 + \lambda \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} \right) \frac{c}{c + I_{10}}}_{\text{produksi } TNF-\alpha \text{ oleh makrofag terinfeksi}} + \underbrace{k_{11}C \frac{c}{c + I_{10}}}_{\text{produksi } TNF-\alpha \text{ oleh makrofag klasik}} - \underbrace{\mu_a I_a}_{\text{kerusakan } TNF-\alpha} \quad (3.15)$$

Dinamika bakteri ekstraseluler dipengaruhi oleh bakteri yang pecah dari makrofag terinfeksi. Di mana makrofag akan meledak yang mengakibatkan bertambahnya bakteri ekstraseluler. Perkembangan meledaknya makrofag yang terinfeksi adalah

$$\frac{dB_e}{dt} = k_2 NA_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} \quad (3.16)$$

Bakteri ekstraseluler juga tumbuh disebabkan oleh kematian dari bakteri aktif dengan pertumbuhannya adalah

$$\frac{dB_e}{dt} = \mu_{B_i B_e} B_i \quad (3.17)$$

Bakteri ekstraseluler juga tumbuh disebabkan oleh bakteri yang pecah dari makrofag terinfeksi, makrofag klasik, dan pecahnya sel dendritik. Dimana makrofag akan meledak yang mengakibatkan bertambahnya bakteri ekstraseluler. perkembangannya adalah

$$\frac{dB_e}{dt} = (k_1 A + k_3 C + k_4 D) \frac{B_e}{B_e + c_1} \quad (3.18)$$

Selain itu bakteri ekstraseluler tumbuh disebabkan oleh kematian dari bakteri ekstraseluler itu sendiri dengan pertumbuhannya adalah

$$\frac{dB_e}{dt} = \mu_{B_e} B_e \quad (3.19)$$

dari persamaan (3.16) sampai (3.19), maka persamaan model dinamika populasi bakteri ekstraseluler terhadap waktu

$$\frac{dB_e}{dt} = \underbrace{k_2 N A_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (N A_i)^2 + \delta}}_{\text{makrofag resting yang terinfeksi Bakteri}} + \underbrace{\mu_{B_i B_e} B_i}_{\text{hilangnya } B_i \text{ oleh kematian bakteri aktif}} - \underbrace{(k_1 A + k_3 C + k_4 D) \frac{B_e}{B_e + c_1}}_{\text{produksi AAM, CAM, dan sel dendritik oleh Bakteri}} - \underbrace{\mu_{B_e} B_e}_{\text{kematian bakteri ekstraseluler}} \quad (3.20)$$

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

$$\frac{dB_i}{dt} = k_i A \frac{B_e}{B_e + c_1} \quad (3.21)$$

Bakteri intraseluler tumbuh pada laju maksimal α . Bakteri ini tumbuh dengan berkurangnya persamaan Hill, dengan 2 adalah koefisien Hill dan NA_i merupakan jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri. dan dipengaruhi oleh β , dimana $\beta = \beta(I_g, I_a)$ adalah laju $IFN - \gamma$ dan $TNF - \alpha$ yang mengaktifkan makrofag teraktifasi yang akan berpengaruh terhadap pertumbuhan bakteri intraseluler, yang dirumuskan

$$b_1 \frac{I_g}{I_g + c_4} + b_2 \frac{I_a}{I_a + c_8} + b_3 \left(\frac{I_g}{I_g + c_4} \frac{I_a}{I_a + c_8} \right)$$

sehingga persamaan model adalah

$$\frac{dB_i}{dt} = \frac{\alpha}{1 + k_{16} \beta A_i} B_i \left(1 - \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} \right) \quad (3.22)$$

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

$$\frac{dB_i}{dt} = k_2 NA_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} \quad (3.23)$$

dan juga dipengaruhi oleh kematian makrofak terinfeksi oleh bakteri intraseluler, dan perkembangannya adalah

$$\frac{dB_i}{dt} = \mu_{A_i} B_i \quad (3.24)$$

dapat dipengaruhi pula oleh kematian bakteri intraseluler, dan perkembangannya adalah

$$\frac{dB_i}{dt} = \mu_{B_i} B_i \quad (3.25)$$

dari persamaan (3.21) sampai (3.25) diperoleh persamaan model dinamika populasi bakteri intraseluler terhadap waktu

$$\begin{aligned} \frac{dB_i}{dt} = & \underbrace{k_1 A \frac{B_e}{B_e + c_1}}_{\text{makrofag resting yang terinfeksi bakteri}} + \underbrace{\frac{\alpha}{1 + k_{16} \beta A_i} B_i \left(1 - \frac{B_i^2}{B_i^2 + (N A_i)^2 + \delta} \right)}_{\text{pertumbuhan}} - \\ & \underbrace{k_2 N A_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (N A_i)^2 + \delta}}_{\text{peledakan makrofak terinfeksi}} - \underbrace{\mu_{A_i} B_i}_{\text{kematian makrofak terinfeksi}} - \\ & \underbrace{\mu_{B_i} B_i}_{\text{kematian bakteri intraseluler}} \end{aligned} \quad (3.26)$$

Diasumsikan bahwa pertumbuhan makrofag teraktifasi dipengaruhi oleh pertumbuhan makrofag resting awal oleh produksi $TNF - \alpha$, $IFN - \gamma$, dan $IL - 10$, dimana disimbolkan dengan $\varepsilon = \varepsilon(I_g, I_a, I_{10})$

$$\varepsilon = \left(a_1 \frac{I_g}{I_g + c_4} + a_2 \frac{I_a}{I_a + c_8} + a_3 \left(\frac{I_g}{I_g + c_4} \frac{I_a}{I_a + c_8} \right) \right) \frac{c}{c + c_{10}}$$

yang perkembangannya adalah

$$\frac{dA}{dt} = (1 - \varepsilon) A_0 \quad (3.27)$$

Selain itu dipengaruhi pertumbuhan makrofag teraktifasi yang mengaktifkan makrofag klasik, dan perkembangannya adalah

$$\frac{dA}{dt} = k_{17} A_\varepsilon \quad (3.28)$$

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

$$\frac{dA}{dt} = k_{17}A \frac{B_e}{B_e + c_1} \quad (3.29)$$

dan dapat dipengaruhi oleh kematian makrofag yang teraktifasi, sehingga perkembangannya adalah

$$\frac{dA}{dt} = \mu_A A \quad (3.30)$$

dari persamaan (3.27) sampai (3.30), maka persamaan model dinamika populasi makrofag teraktifasi terhadap waktu

$$\begin{aligned} \frac{dA}{dt} = & \underbrace{(1 - \varepsilon)A_0}_{\text{pertumbuhan makrofag resting}} - \underbrace{k_{17}A\varepsilon}_{\text{produksi AAM}} - \\ & \underbrace{k_{17}A \frac{B}{B_e + c_1}}_{\text{aktifasi makrofag oleh bakteri ekstraseluler}} - \underbrace{\mu_A A}_{\text{kematian makrofag teraktifasi}} \end{aligned} \quad (3.31)$$

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

$$\frac{dA_i}{dt} = k_1 A \frac{B_e}{B_e + c_1} \quad (3.32)$$

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

$$\frac{dA_i}{dt} = k_2 A_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_1)^2 + \delta} \quad (3.33)$$

dan dapat dipengaruhi oleh kematian makrofag yang terinfeksi, sehingga perkembangannya adalah

$$\frac{dA_i}{dt} = \mu_A A_i \quad (3.34)$$

dari persamaan (3.32) sampai (3.34), maka persamaan model dinamika populasi makrofag terinfeksi terhadap waktu

$$\begin{aligned} \frac{dA_i}{dt} = & \underbrace{k_1 A \frac{B_e}{B_e + c_1}}_{\text{aktifasi makrofag resting}} - \underbrace{k_2 A_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta}}_{\text{peledakan makrofag yang terinfeksi}} - \underbrace{\mu_{A_i} A_i}_{\text{kematian makrofak terinfeksi}} \end{aligned} \quad (3.35)$$

Diasumsikan pertumbuhan makrofag klasik dipengaruhi oleh pertumbuhan makrofag resting awal oleh produksi $TNF - \alpha$, $IFN - \gamma$, dan $IL - 10$, yang perkembangannya adalah

$$\frac{dC}{dt} = \varepsilon A_0 \quad (3.36)$$

Pertumbuhan makrofag teraktifasi yang mengaktifkan makrofag klasik dengan bantuan sitokin, perkembangannya adalah

$$\frac{dC}{dt} = k_{17} A_\varepsilon \quad (3.37)$$

dan juga dipengaruhi oleh kematian pada makrofag klasik itu sendiri, sehingga perkembangannya adalah

$$\frac{dC}{dt} = \mu_c C \quad (3.38)$$

dari persamaan (3.36) sampai (3.38), maka persamaan model dinamika populasi makrofag klasik terhadap waktu

$$\frac{dC}{dt} = \underbrace{\varepsilon A_0}_{\text{pertumbuhan resting}} + \underbrace{k_{17} A \varepsilon}_{\text{produksi AAM}} - \underbrace{\mu_c C}_{\text{kematian makrofag klasik}} \quad (3.39)$$

Diasumsikan pertumbuhan sel dendritik dipengaruhi oleh aktivasi sel dendritik oleh makrofag terinfeksi dan IL-10, sehingga perkembangannya adalah

$$\frac{dD}{dt} = k_5 D_0 \frac{A_i}{A_i + c_2} \frac{c_3}{c_3 + A} \frac{c}{c + I_{10}} \quad (3.40)$$

dan juga dipengaruhi oleh kematian sel dendritik itu sendiri, sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dD}{dt} = \mu_D D \quad (3.41)$$

dari persamaan (3.40) sampai (3.41), maka persamaan model dinamika populasi sel dendritik terhadap waktu

$$\frac{dD}{dt} = \underbrace{k_5 D_0 \frac{A_i}{A_i + c_2} \frac{c_3}{c_3 + A} \frac{c}{c + I_{10}}}_{\text{aktivasi sel dendritik oleh makrofag dan IL-10}} - \underbrace{\mu_D D}_{\text{kematian sel dendritik}} \quad (3.42)$$

Diasumsikan bahwa dinamika populasi sel T juga tergantung pada proliferasi oleh IL-12, IL-10 dan makrofag aktif, sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dT_c}{dt} = k_6 T_0 \frac{D}{D + c_{13}} \frac{I_{12}}{I_{12} + c_5} \frac{c}{c + I_{10}} \frac{c_6}{c_6 + A} \quad (3.43)$$

Dinamika populasi sel T juga tergantung pada proliferasi oleh makrofag klasik, oleh $IFN - \gamma$ dan makrofag aktif, sehingga pertumbuhannya adalah

$$\frac{dT_c}{dt} = k_7 T_c \left(1 - \frac{T_c}{T_{max}}\right) \left(1 + \frac{C}{C + c_{14}}\right) \frac{c_6}{c_6 + A} \quad (3.44)$$

dan juga dipengaruhi oleh kematian sel T itu sendiri, yang pertumbuhannya sebagai berikut

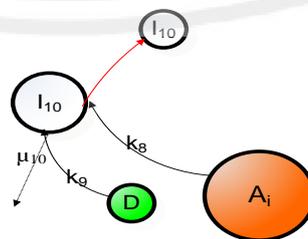
$$\frac{dT_c}{dt} = \mu_T T_c \quad (3.45)$$

dari persamaan (3.42) sampai (3.44) diperoleh persamaan model dinamika populasi sel T terhadap waktu

$$\frac{dT_D}{dt} = \underbrace{k_6 T_0 \frac{D}{D+c_{13}} \frac{I_{12}}{I_{12}+c_5} \frac{c}{c+I_{10}} \frac{c_6}{c_6+A}}_{\text{poliferasi sel T oleh IL-12 dan IL-10}} + \underbrace{k_7 T_c \left(1 - \frac{T_c}{T_{max}}\right) \left(1 + \frac{C}{C+c_{14}}\right) \frac{c_6}{c_6+A}}_{\text{poliferasi sel T}} - \underbrace{\mu_T T_c}_{\text{kematian sel T}} \quad (3.46)$$

3.3 Interpretasi Model Matematika

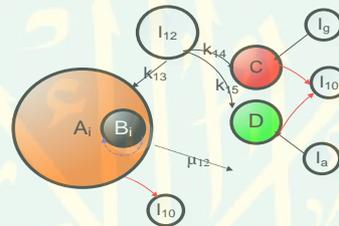
Berdasarkan model kompartemen yang diambil dari jurnal yang dirumuskan oleh Judy Day, Avner Friedman, dan Larry S. Schlesinger dalam karya tulis yang berjudul *Modelling The Immune Rheostat of Macrophages in the Lung in Response to Infection* dan hasil konstruksi model matematika, maka interaksi yang terjadi antara empat populasi sitokin, dua populasi bakteri, tiga populasi makrofag, satu sel dendritik, dan satu populasi limfosit T. Membentuk potongan kompartemen dan model matematika sebagai berikut :



Gambar 3.2 Alur Populasi IL-10

Perubahan populasi sitokin IL-10 terhadap waktu dipengaruhi oleh makrofag terinfeksi dan sel dendritik dengan laju masing-masing k_8 dan k_9 yang keduanya akan dihambat oleh IL-10 itu sendiri dengan nilai saturasi c_{10} , selain itu pertumbuhan IL-10 juga dipengaruhi oleh kematian alami dirinya sendiri (disimbolkan dengan pengurangan) dengan laju μ_{10} , oleh karena itu model populasi IL-10 terhadap waktu adalah :

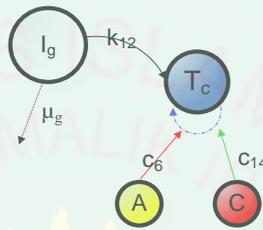
$$\frac{dI_{10}}{dt} = (k_8 A_i + k_9 D) \frac{c_{10}}{c_{10} + I_{10}} - \mu_{10} I_{10}$$



Gambar 3.3 Alur Populasi IL-12

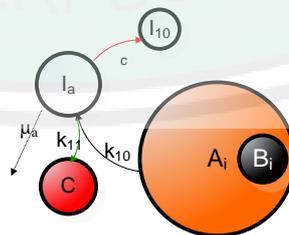
Perubahan populasi sitokin IL-12 terhadap waktu dipengaruhi oleh banyaknya IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi yang dihambat oleh IL-10, dimana juga terpengaruhi oleh jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri, kemudian dihasilkan oleh makrofag klasik yang terjadi akibat aktivasi oleh $IFN - \gamma$ dan dihambat oleh IL-10 (dimana peran makrofag klasik disimbolkan dengan penjumlahan), serta sel dendritik yang terjadi akibat aktivasi $TNF - \alpha$ dan dihambat oleh IL-10 (disimbolkan dengan penjumlahan), selain itu diakibatkan oleh kematian alami IL-12 itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi IL-12 terhadap waktu adalah

$$\begin{aligned} \frac{dI_{12}}{dt} = & k_{13}A_i \left(1 + \lambda \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \ddot{a}} \right) \frac{c}{c + I_{10}} + k_{14}C \left(1 + \frac{I_g}{c_7 + I_g} \right) \frac{c}{c + I_{10}} \\ & + k_{15}D \left(1 + \frac{I_a}{c_8 + I_a} \right) \frac{c}{c + I_{10}} - \mu_{12}I_{12} \end{aligned}$$

Gambar 3.4 Alur Populasi $IFN - \gamma$

Perubahan populasi sitokin $IFN-\gamma$ terhadap waktu dipengaruhi oleh banyaknya $IFN-\gamma$ yang dihasilkan oleh sel T yang teraktifasi oleh IL-12 serta kenaikan regulasi makrofag klasik dan penurunan regulasi makrofag aktif, selain itu dikarenakan kematian alami $IFN-\gamma$ sendiri (yang disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi $IFN - \gamma$ terhadap waktu adalah

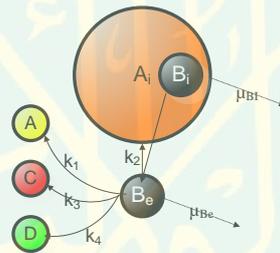
$$\frac{dI_g}{dt} = k_{12}T_c \frac{I_{12}}{c_{11} + I_{12}} \frac{C}{c_{12} + C} \frac{c_9}{c_9 + A} - \mu_g I_g$$

Gambar 3.5 Alur Populasi $TNF - \alpha$

Perubahan populasi sitokin $TNF - \alpha$ terhadap waktu dipengaruhi oleh banyaknya $TNF - \alpha$ yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi dengan laju k_{10}

dan dihambat oleh IL-10, dimana juga dipengaruhi oleh jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri, serta dipengaruhi banyaknya $TNF - \alpha$ yang dihasilkan oleh makrofag klasik dengan laju k_{11} dan dihambat oleh IL-10 (disimbolkan dengan penjumlahan), dan akibat kematian alami $TNF - \alpha$ itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi $TNF - \alpha$ terhadap waktu adalah

$$\frac{dI_\alpha}{dt} = k_{10}A_i \left(1 + \lambda \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} \right) \frac{c}{c + I_{10}} + k_{11}C \frac{c}{c + I_{10}} - \mu_\alpha I_\alpha$$

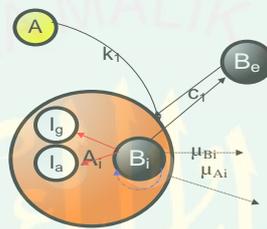


Gambar 3.6 Alur Populasi B_e

Perubahan populasi bakteri ekstraseluler yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh bakteri yang pecah dari makrofag terinfeksi. Dimana makrofag akan meledak yang mengakibatkan bertambahnya bakteri ekstraseluler, serta kematian dari bakteri aktif (yang disimbolkan dengan penjumlahan karena bakteri masih aktif). Selain itu diakibatkan oleh bakteri yang pecah dari makrofag teraktifasi, makrofag klasik, dan pecahnya sel dendritik, dimana makrofag akan meledak yang mengakibatkan bertambahnya bakteri ekstraseluler (disimbolkan dengan pengurangan karena pada saat pecahnya makrofag teraktifasi, klasik aktif, dan pecahnya sel dendritik, bakteri ekstraseluler diserap dengan nilai saturasi c_1),

dan kematian alami dari bakteri ekstraseluler itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi pada bakteri ekstraseluler terhadap waktu adalah

$$\frac{dB_e}{dt} = k_2 NA_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} + \mu_{B_i B_e} B_i - (k_1 A + k_3 C + k_4 D) \frac{B_e}{B_e + c_1} - \mu_{B_e} B_e$$

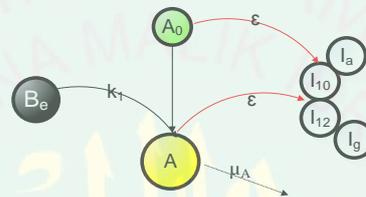


Gambar 3.7 Alur Populasi B_i

Perubahan populasi bakteri intraseluler yang bergantung waktu dipengaruhi oleh bakteri ekstraseluler yang diserap oleh makrofag aktif, bakteri intraseluler tumbuh pada laju maksimal α dan tumbuh dengan berkurangnya persamaan Hill, dengan 2 adalah koefisien Hill dan NA_i merupakan jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri, dan juga dipengaruhi oleh α (yang disimbolkan dengan penjumlahan), serta pembebasan bakteri akibat proses lisis (pecah) dari makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang meledak dan mengakibatkan kerugian pada bakteri intraseluler di mana bakteri ini akan dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler (disimbolkan dengan pengurangan karena merugikan bakteri intraseluler), dan diakibatkan oleh kematian makrofag terinfeksi oleh bakteri intraseluler dan kematian alami bakteri intraseluler itu

sendiri (disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi bakteri intraseluler terhadap waktu adalah

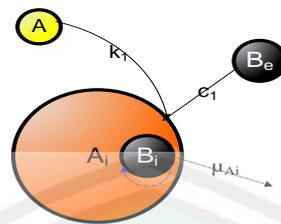
$$\frac{dB_i}{dt} = k_i A \frac{B_e}{B_e + c_1} + \frac{\alpha}{1 + k_{16} \beta A_i} B_i \left(1 - \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} \right) - k_2 NA_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_i)^2 + \delta} - \mu_{A_i} B_i - \mu_{B_i} B_i$$



Gambar 3.8 Alur Populasi A

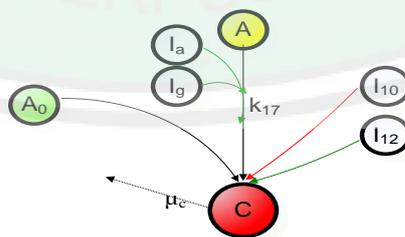
Perubahan populasi makrofag teraktivasi yang bergantung waktu itu dipengaruhi oleh pertumbuhan makrofag resting awal oleh produksi $TNF - \alpha$, $IFN - \gamma$ dan $IL - 10$ yang dihasilkan oleh makrofag klasik, serta pertumbuhan makrofag teraktivasi yang mengaktifkan makrofag klasik (disimbolkan dengan pengurangan karena makrofag teraktivasi mengambil produksi sitokin dari makrofag klasik dengan laju ε), kemudian makrofag aktif yang menyerap atau mengambil bakteri ekstraseluler dengan laju k_{17} , yang mengakibatkan bakteri ini akan masuk ke dalam tubuh dan berkembangbiak (maka disimbolkan dengan pengurangan), dan dipengaruhi juga oleh kematian alami makrofag teraktivasi itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi makrofag teraktivasi terhadap waktu adalah

$$\frac{dA}{dt} = (1 - \varepsilon)A_0 - k_{17}A_\varepsilon - k_{17}A \frac{B_e}{B_e + c_1} - \mu_A A$$

Gambar 3.9 Alur Populasi A_i

Perubahan populasi makrofag terinfeksi yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh makrofag teraktifasi yang menyerap bakteri ekstraseluler, yang mengakibatkan bakteri ini akan masuk ke dalam tubuh dan berkembangbiak. Bakteri yang masuk akan terus menerus berkembangbiak di dalam makrofag, ketika jumlah bakteri mencapai kapasitas maksimum N , makrofag yang terinfeksi ini akan meledak karena adanya peningkatan jumlah bakteri (maka disimbolkan dengan pengurangan karena menyebabkan peningkatan bakteri), dan dipengaruhi oleh kematian alami makrofag yang terinfeksi itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi terhadap waktu adalah

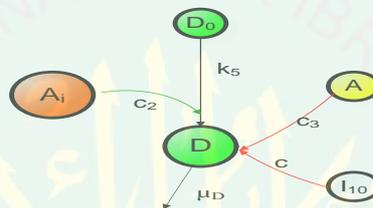
$$\frac{dA_i}{dt} = k_1 A \frac{B_e}{B_e + c_1} - k_2 A_i \frac{B_i^2}{B_i^2 + (NA_1)^2 + \delta} - \mu_{A_i} A_i$$

Gambar 3.10 Alur Populasi C

Perubahan populasi makrofag klasik yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh pertumbuhan makrofag resting oleh produksi $TNF - \alpha, IFN -$

γ dan $IL - 10$ dengan laju ε , serta pertumbuhan makrofag teraktifasi yang mengaktifkan makrofag klasik dengan bantuan sitokin dengan laju ε (yang disimbolkan dengan penjumlahan), kemudian diakibatkan oleh kematian alami pada makrofag klasik itu sendiri (yang disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi makrofag klasik aktif terhadap waktu adalah

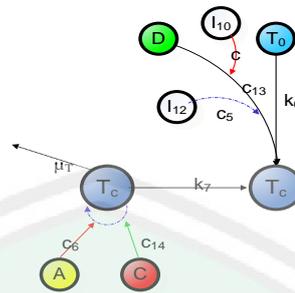
$$\frac{dC}{dt} = \varepsilon A_0 + k_{17} A \varepsilon - \mu_c C$$



Gambar 3.11 Alur Populasi D

Perubahan populasi sel dendritik yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh jumlah populasi makrofag yang diaktifkan menjadi sel dendritik dimana dihambat oleh makrofag teraktifasi dengan nilai saturasi c_3 dan dihambat oleh $IL-10$ dengan nilai saturasi c , selain itu sel dendritik diaktifkan oleh makrofag teraktifasi dengan nilai saturasi c_2 , selain itu diakibatkan oleh kematian alami dari sel dendritik itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi sel dendritik terhadap waktu adalah

$$\frac{dD}{dt} = k_5 D_0 \frac{A_i}{A_i + c_2} \frac{c_3}{c_3 + A} \frac{c}{c + I_{10}} - \mu_D D$$

Gambar 3.12 Alur Populasi T_c

Perubahan populasi sel T yang bergantung waktu dipengaruhi oleh sel T_0 yang berada di kelenjar getah bening dengan laju k_6 , dan diaktifkan oleh populasi sel dendritik dengan konstanta saturasi c_{13} , serta diaktifkan oleh IL-12 dengan konstanta saturasi c_5 , dan dihambat oleh IL-10 dan makrofag teraktifasi, selain itu sel T mengalami poliferasi dengan nilai ambang poliferasi T_{max} , dan penyerapan sel T_c diatur oleh makrofag klasik aktif yang dihambat pula oleh makrofag teraktifasi (disimbolkan penjumlahan karena makrofag klasik telah menyerap sel T_c yang mengalami poliferasi), kemudian diakibatkan oleh kematian alami dari sel T_c itu sendiri (yang disimbolkan dengan pengurangan), oleh karena itu model populasi sel T_c terhadap waktu adalah

$$\frac{dT_c}{dt} = k_6 T_0 \frac{D}{D + c_{13}} \frac{I_{12}}{I_{12} + c_5} \frac{c}{c + I_{10}} \frac{c_6}{c_6 + A} + k_7 C \left(1 - \frac{T_c}{T_{max}}\right) \left(1 + \frac{C}{C + c_{14}}\right) \frac{c_6}{c_6 + A} - \mu_T T_c$$

3.4 Nilai Variabel dan Parameter Model

Setelah mengetahui variabel-variabel yang digunakan dalam membentuk model matematika, maka selanjutnya adalah parameter-parameter yang digunakan untuk memenuhi variabel-variabel tersebut adalah berdasarkan tulisan Judy Day, dkk (2008) :

Tabel 3.1 Tabel Nilai Parameter yang Digunakan pada Model

Nama	Nilai	Interpretasi Parameter	Satuan
α	0.8	Pada laju 0.8 <i>perhari</i> B_i mengalami produksi sehingga membuat ledakan pada bakteri intraseluler	Perhari
A_0	8000	Pada saat laju pertumbuhan makrofag resting bernilai 8000 A/ml akan mempengaruhi pertumbuhan pada makrofag klasik dimana makrofag resting ini bermigrasi dari darah untuk mengaktifkan makrofag klasik	A/ml
c	50	Pada saat nilai keefektifan 50 pg/ml akan menghambat semua proses produksi IL-10	pg/ml
c_1	100000	Pada saat nilai saturasi 100000 B_e/ml akan menyerap bakteri ekstraseluler yang dilakukan oleh makrofag aktif, makrofag klasik dan sel dendritik	B_e/ml
c_2	10000	Pada saat nilai saturasi 10000 A/ml akan mengaktifkan makrofag terinfeksi yang diaktifkan oleh sel dendritik yang mana akan mempengaruhi pertumbuhan sel dendritik itu sendiri	A_i/ml
c_3	1000000	Pada saat nilai saturasi 1000000 A/ml akan mengaktifkan makrofag teraktifasi yang diaktifkan oleh sel dendritik dimana akan mempengaruhi pertumbuhan sel dendritik itu sendiri	A/ml
c_4	75	Pada saat nilai saturasi 75 pg/ml akan mengaktifkan makrofag klasik dimana kenaikan regulasinya dipengaruhi oleh $IFN - \gamma$	pg/ml
c_5	75	Pada saat nilai saturasi 75 pg/ml akan mengaktifkan sel T yang berisi (CD4/CD8/NK) dimana kenaikan regulasinya dipengaruhi oleh IL-12	pg/ml
c_6	1000000	Pada saat nilai keefektifan makrofag aktif 1000000 pg/ml akan menghambat pertumbuhan sel T	pg/ml
c_7	70	Pada saat nilai saturasi $IFN - \gamma$ 70 pg/ml dimana akan menghambat produksi IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag klasik	pg/ml
c_8	70	Pada saat nilai saturasi $TNF - \alpha$ 70 pg/ml dimana akan menghambat produksi IL-12 yang dihasilkan oleh sel dendritik	pg/ml

c_9	1000000	Nilai keefektifan makrofag teraktifasi 1000000 A/ml dimana akan menghambat produksi $IFN - \gamma$ yang dipengaruhi oleh pertumbuhan sel T	A/ml
c_{10}	100	Nilai keefektifan IL-10 100 pg/ml dimana akan menghambat produksi IL-10 sendiri yang dipengaruhi oleh makrofag teraktifasi, makrofag klasik, dan sel dendritik	pg/ml
c_{11}	75	Pada saat nilai saturasi 75 pg/ml dimana akan menghambat produksi dari $IFN - \gamma$ yang dihasilkan oleh sel T	pg/ml
c_{12}	10000	Pada saat nilai saturasi 10000 C/ml akan menghambat produksi $IFN - \gamma$ yang dihasilkan oleh sel T	C/ml
c_{13}	100000	Pada saat nilai saturasi 100000 D/ml akan menghambat produksi D dimana akan membuat populasi sel T tumbuh	D/ml
c_{14}	100000	Pada saat nilai saturasi 100000 C/ml makrofag klasik akan menghambat pertumbuhan dari sel T	C/ml
δ	0.0001	Nilai numerik yang dipilih adalah 0.0001 yang mana adalah konstanta terkecil yang akan mendominasi sebuah pertumbuhan	Skalar
D_0	2000	jumlah populasi yang terpengaruhi oleh sel dendritik adalah 2000 D/ml dimana itu adalah level normal untuk manusia yang sehat	D/ml
k_1	14	Pada saat laju 14 Be/A perhari adalah laju maksimum dari pertumbuhan makrofag terinfeksi yang diproduksi oleh makrofag teraktifasi yang menyerap bakteri ekstraseluler	Be/A perhari
k_2	0.05	Pada saat laju 0.05 $perhari$ adalah laju maksimum makrofag terinfeksi yang mana bersama dengan bakteri intraseluler bekerja sama dalam memproduksi bakteri ekstraseluler	$Perhari$
k_3	3	Pada saat laju bernilai 3 Be/C perhari adalah laju maksimum dimana dari makrofag klasik yang menghambat pertumbuhan bakteri ekstraseluler	Be/C perhari
k_4	1	Pada saat laju bernilai 3 Be/C perhari adalah laju maksimum dimana dari sel dendritik yang menghambat pertumbuhan bakteri ekstraseluler	Be/C perhari

k_5	0.5	Pada saat nilai laju 0.5 <i>perhari</i> adalah laju maksimum pertumbuhan sel dendritik yang diaktifkan oleh makrofag terinfeksi yang akan membuat ledakan pada bakteri	<i>Perhari</i>
k_6	2.5	Pada saat nilai laju 2.5 <i>perhari</i> adalah laju maksimum pertumbuhan sel T yang diaktifkan oleh sel dendritik yang akan berperan sebagai respon dari infeksi	<i>Perhari</i>
k_7	2	Pada saat nilai laju 2 <i>perhari</i> adalah laju maksimum agar sel T tumbuh dimana dipengaruhi oleh makrofag klasik yang membedakan atau yang mentransformasikan sel T dari kelenjar getah bening ke paru-paru	<i>Perhari</i>
k_8	0.0005	0.0005 <i>pg/Ai perhari</i> adalah laju pertumbuhan maksimum dari IL-10 yang diperoleh dari makrofag terinfeksi yang akan membuat agen terapi bagi infeksi	<i>pg/A_i perhari</i>
k_9	0.001	0.001 <i>pg/D perhari</i> adalah laju pertumbuhan maksimum dari IL-10 yang diperoleh dari sel dendritik yang akan berguna sebagai agen terapi bagi infeksi	<i>pg/D perhari</i>
k_{10}	0.0004	0.0004 <i>pg/Ai perhari</i> adalah laju pertumbuhan maksimum dari $TNF - \alpha$ yang diperoleh dari makrofag terinfeksi yang akan berperan dalam agen terapi bagi infeksi	<i>pg/A_i perhari</i>
k_{11}	0.04	0.04 <i>pg/C perhari</i> adalah laju pertumbuhan maksimum dari $TNF - \alpha$ yang diperoleh dari makrofag klasik yang akan berperan sebagai penundaan waktu	<i>pg/C perhari</i>
k_{12}	0.066	0.066 <i>pg/T perhari</i> adalah laju produksi $IFN - \gamma$ oleh sel T yang mana akan berinteraksi dengan makrofag klasik yang akan bersama-sama sebagai penunda waktu masuk bakteri	<i>pg/T perhari</i>
k_{13}	0.0003	0.0003 <i>pg/Ai perhari</i> adalah laju pertumbuhan maksimum dari IL-12 yang diperoleh dari makrofag terinfeksi yang akan membuat agen terapi bagi infeksi	<i>pg/A_i perhari</i>
k_{14}	0.03	0.03 <i>pg/C perhari</i> adalah laju pertumbuhan maksimum dari IL-12 yang diperoleh dari makrofag klasik yang akan membuat agen terapi bagi infeksi dan juga penundaan waktu	<i>pg/C perhari</i>

k_{15}	0.00006	0.0005 <i>pg/D perhari</i> adalah laju pertumbuhan maksimum dari IL-12 yang diperoleh dari sel dendritik yang akan berperan sebagai respon dari infeksi	<i>pg/D perhari</i>
k_{16}	0.5	Pada saat laju 0.5 ini adalah nilai keefektifan dari makrofag terinfeksi yang akan bersimulasi dengan sitokin <i>IFN - γ</i> dan <i>TNF - α</i> yang akan berperan menghambat pertumbuhan bakteri intraseluler	<i>Skalar</i>
k_{17}	0.06	Pada saat laju 0.06 <i>perhari</i> merupakan laju maksimum dari makrofag teraktifasi yang diaktifkan oleh makrofag klasik yang mana akan berperan sebagai peanundaan waktu pertumbuhan bakteri	<i>Perhari</i>
λ	100	Pada saat laju 100 merupakan laju maksimum dari pertumbuhan bakteri intraseluler yang dapat diproduksi oleh sitokin dan diproduksi oleh makrofag terinfeksi yang akan mengarangtina makrofag intraseluler didalamnya. Tetapi akan lebih baik jika nilai lambda dinaikan tidak hanya mencapai 100 saja.	<i>Skalar</i>
μ_{10}	5	Pada saat laju kematian alami IL-10 sebesar 5 <i>perhari</i> maka akan menghambat pertumbuhan populasi IL-10	<i>Perhari</i>
μ_{12}	1.188	Pada saat laju kematian alami IL-12 sebesar 1.188 <i>perhari</i> maka akan menghambat pertumbuhan populasi IL-12 itu sendiri	<i>Perhari</i>
μ_A	0.008	Pada saat laju kematian alami makrofag teraktifasi sebesar 0.008 <i>perhari</i> maka akan menghambat pertumbuhan populasi dari makrofag teraktifasi tersebut	<i>Perhari</i>
μ_{Ai}	0.05	Pada saat laju kematian alami makrofag terinfeksi sebesar 0.05 <i>perhari</i> maka akan menyebabkan hambatan pertumbuhan populasi makrofag terinfeksi	<i>Perhari</i>
μ_{Be}	0	Pada saat laju kematian alami bakteri ekstraseluler sebesar 0 <i>perhari</i> maka akan menyebabkan hambatan pertumbuhan populasi bakteri dimana kematian alami tidak mempengaruhi pertumbuhannya	<i>Perhari</i>

μ_{Bi}	0	Pada saat laju kematian alami bakteri intraseluler sebesar 0 <i>perhari</i> maka akan menyebabkan hambatan pertumbuhan populasi bakteri dimana kematian alami tidak mempengaruhi pertumbuhannya	<i>Perhari</i>
μ_{BiBe}	0.0001	Pada saat laju dari bakteri intraseluler yang sebesar 0.0001 <i>perhari</i> akan masuk kedalam populasi bakteri ekstraseluler dimana sesudah kematian makrofag terinfeksi dimana ini sangat berguna untuk pertumbuhan bakteri ekstraseluler	<i>Perhari</i>
μ_D	0.1	Pada saat laju kematian alami sel dendritik sebesar 0.1 <i>perhari</i> maka akan menghambat pertumbuhan populasi sel dendritik itu sendiri	<i>Perhari</i>
μ_C	0.02	Pada saat laju kematian alami makrofag klasik sebesar 0.02 <i>perhari</i> maka akan menghambat pertumbuhan populasi makrofag klasik itu sendiri dimana akan berpengaruh pada penundaan waktu	<i>Perhari</i>
μ_T	0.3	Pada saat laju kematian alami sel T sebesar 0.3 <i>perhari</i> maka akan menghambat pertumbuhan populasi sel T itu sendiri yang berakibat kurangnya respon imun	<i>Perhari</i>
μ_α	55	Pada saat laju kematian alami $TNF - \alpha$ sebesar 1.188 <i>perhari</i> maka akan menghambat pertumbuhan populasi $TNF - \alpha$ itu sendiri dimana akan berpengaruh pada agen terapi pada infeksi	<i>Perhari</i>
μ_γ	2.16	Pada saat laju kematian alami $IFN - \gamma$ sebesar 1.188 <i>perhari</i> maka akan menghambat pertumbuhan populasi $IFN - \gamma$ itu sendiri dimana akan berpengaruh pada agen terapi pada infeksi	<i>Perhari</i>
N	50	Jumlah maksimum dimana populasi yang sudah terinfeksi bakteri intraseluler	<i>Skalar</i>
T_0	1000	Pada saat nilai 1000 T/ml dimana sel T akan maksimal pada waktu sel T berada ditempat berbeda yakni kelenjar getah bening	T/ml
T_{max}	30000	Pada saat nilai 30000 T/ml akan berakibat pada poliferasi yang maksimal dari sel T	T/ml

		tersebut	
a_1	0.001	Pada saat laju 0.001 adalah laju $IFN - \gamma$ maksimal yg mengaktifkan makrofag teraktifasi menuju makrofag klasik dimana sebagai agen terapi pada infeksi	Skalar
b_1	0.001	Pada saat laju 0.001 adalah laju $IFN - \gamma$ yg mengaktifkan makrofag terinfeksi menuju pertumbuhan Bakteri Intraseluler.	Skalar
a_2	0.005	Pada saat laju 0.005 adalah laju $TNF - \alpha$ yg mengaktifkan makrofag teraktifasi menuju makrofag klasik	Skalar
l_2	0.005	Pada saat laju 0.005 adalah laju $TNF - \alpha$ yg mengaktifkan makrofag terinfeksi menuju pertumbuhan B_i	Skalar
a_3	0.994	Pada saat laju 0.994 adalah laju $IFN - \gamma$ dan $TNF - \alpha$ yg bersama-sama mengaktifkan makrofag teraktifasi menuju makrofag klasik dan keduanya sangat berperak sebagai agen terapi	Skalar
b_3	0.994	Pada saat laju 0.994 adalah laju $IFN - \gamma$ dan $TNF - \alpha$ yg bersama-sama mengaktifkan makrofag teraktifasi menuju pertumbuhan bakteri intraseluler, dimana keduanya akan berperan pada waktu terapi	Skalar
h	2	Koefisien Hill	

Tabel 3.2 Tabel Nilai Awal yang Digunakan pada Model

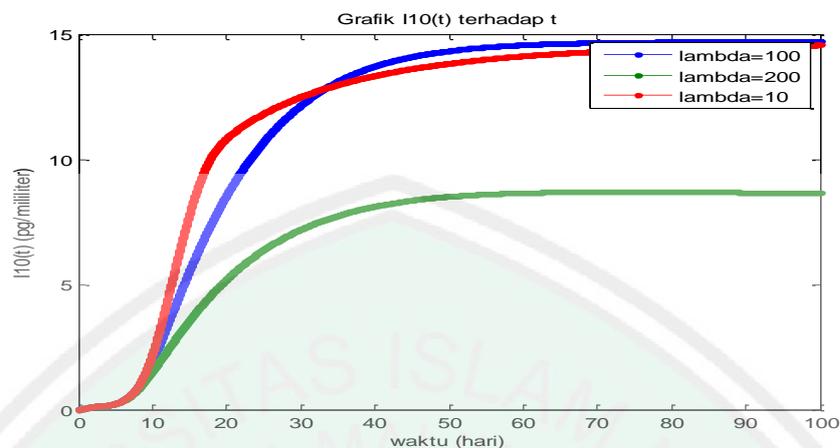
Variabel	Nilai	Satuan	Asumsi
I_{10}	0	pg/ml	Pada saat $I_{10}(0) = 0$ ini adalah keadaan maksimum dimana IL-10 akan menghambat produksi sitokin, makrofag yang mengaktifkan sel T.
I_{12}	0	pg/ml	Pada saat $I_{12}(0) = 0$ ini adalah keadaan maksimum dimana IL-12 akan berperan sebagai produksi $IFN - \gamma$ oleh sel T dimana akan berperan sebagai agen terapi.

I_g	0	pg/ml	Pada saat $I_g(0) = 0$ merupakan nilai awal yang akan membuat fungsi $IFN - \gamma$ sebagai pembawa berita terinfeksi bakteri akan maksimum dan dapat menjadi agen terapi.
I_α	0	pg/ml	Pada saat $I_\alpha(0) = 0$ adalah kondisi maksimum dimana akan membuat fungsi $TNF - \alpha$ mengaktifkan makrofag klasik yang berperan sebagai penundaan waktu.
B_e	1000	sel/ml	Pada saat $B_e(0) = 1000$ ini adalah keadaan dimana bakteri akan mengalami penurunan dan hilangnya beban bakteri pada infeksi.
B_i	1000	sel/ml	Pada saat $B_i(0) = 1000$ ini adalah keadaan dimana bakteri akan mengalami penurunan dan hilangnya beban bakteri pada infeksi, dimana bakteri akan diserap oleh makrofag terinfeksi secara maksimum.
A	200	sel/ml	Pada saat $A(0) = 200$ akan membuat makrofag teraktifasi dapat menggantikan makrofag klasik sebagai agen penunda waktu dan sebagai penurunan beban bakteri.
A_i	200	sel/ml	Pada saat $A_i(0) = 200$ akan membuat makrofag terinfeksi sempurna sebagai perekrut atau pengambil bakteri intraseluler maupun bakteri ekstraseluler

C	0	<i>sel/ml</i>	Pada saat $C(0) = 0$ merupakan kondisi dimana penundaan waktu maksimum dan dapat mengembangkan pertumbuhan makrofag teraktifasi sebagai penghasil sitokin.
D	0	<i>sel/ml</i>	Pada saat $D(0) = 0$ merupakan kondisi dimana sel dendritik akan mengawali sebagai respon imun yang mengaktifkan sel T.
T_c	0	<i>sel/ml</i>	Pada saat $T_c(0) = 0$ merupakan kondisi dimana sel T yang akan mengaktifkan makrofag yang berisi bakteri sehingga memudahkan untuk menghancurkan sel-sel bakteri.

3.5 Solusi Numerik dan Interpretasi Grafik

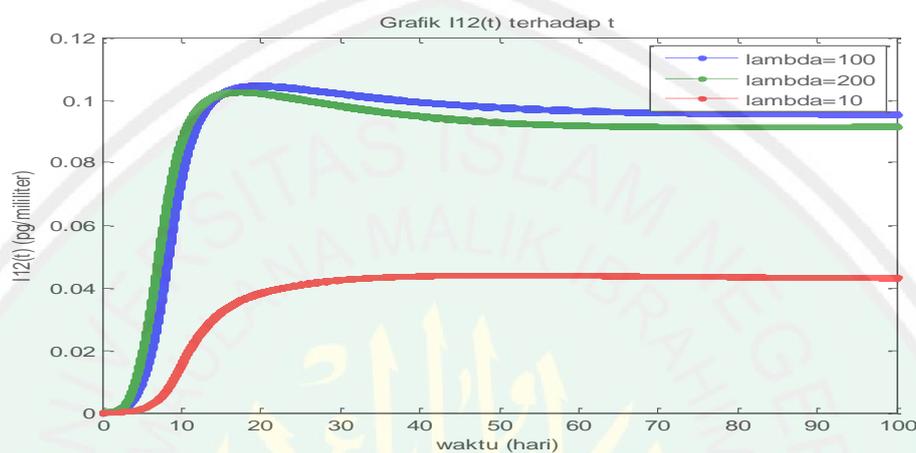
Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Judy Day dkk (2008), diperoleh estimasi untuk variabel dengan parameter yang tersaji pada Tabel 3.1 dan nilai awal yang tersaji pada Tabel 3.2 dengan menggunakan bantuan MATLAB 6.5. Dibawah ini dipaparkan grafik solusi dari sistem persamaan diferensial nonlinier model respon infeksi *Mycobacterium tuberculosis*.



Gambar 3.13 Grafik Populasi IL-10 terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

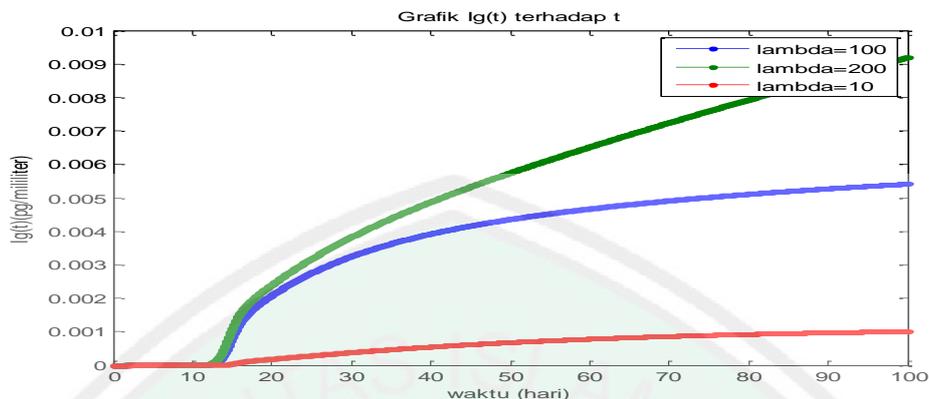
Gambar 3.13 menunjukkan populasi IL-10 dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $I_{10}(0) = 0$, grafik konsentrasi IL-10 bergerak naik sampai mencapai 14 pg/ml pada laju lambda 100 yang pertumbuhannya dimulai pada hari ke 7 infeksi sampai hari ke 40 infeksi dan setelah itu pergerakan IL-10 mengalami pasang surut yang tidak berbanding besar, pada saat lambda 10 dan lambda 200 kenaikan konsentrasi IL-10 bergerak naik juga pada hari ke 7 sampai hari ke 35 infeksi yang berturut-turut mencapai sekitar 12 pg/ml dan 7 pg/ml, setelah itu pergerakannya pada hari 40 sampai hari ke 100 infeksi naik dan turun tetapi nilai kenaikan dan penurunannya tidak terlalu besar dan cenderung akan stabil. Dari grafik 3.13 konsentrasi yang lebih tinggi adalah pada saat laju lambda dinaikkan 100 karena pada hari ke 10 sampai 30 menaikkan konsentrasi sangat signifikan dan melonjak tinggi dibanding pada waktu kita menaikkan lambda 10 dan lambda 200 yang cenderung bernilai kecil, yang seharusnya ketika lambda dinaikkan mencapai 200 nilai yang ditunjukkan haruslah meningkat dimana akan

menunjukkan bahwa pergerakan IL-10 akan membantu produksi dari sitokin lain dan membantu fungsi dari makrofag dalam aktivasi sel T, tetapi kondisi yang terjadi sebaliknya, yang berakibat IL-10 menghambat pertumbuhan lainnya.



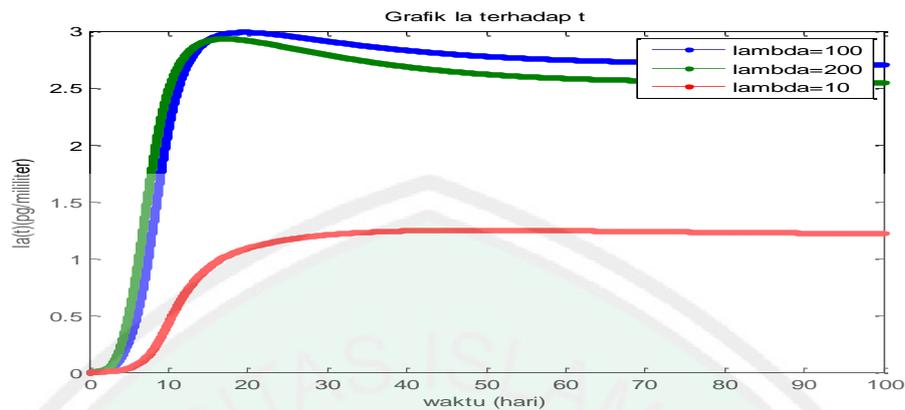
Gambar 3.14 Grafik Populasi IL-12 terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.14 menunjukkan populasi IL-12 dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $I_{12}(0) = 0$, grafik konsentrasi IL-12 bergerak naik pada laju lambda 200 dan lambda 100 dimulai pada hari ke 3 infeksi sampai hari ke 15 infeksi, yang mencapai 0.1 pg/ml dan 0.12 pg/ml, dan setelah hari ke 15 infeksi pergerakan IL-12 pada lambda 200 dan lambda 100 mengalami penurunan mencapai 0.082 pg/ml dan 0.084 pg/ml, pada kondisi lambda 10 dimulai pada hari ke 5 sampai hari ke 20, dimana pergerakannya mencapai 0.04 pg/ml, dari grafik 3.14 dapat ditunjukkan bahwa konsentrasi IL-12 yang sangat signifikan atau pertumbuhan yang sangat cepat adalah pada waktu menaikkan lambda sampai 200 dan lambda 100 yang artinya pergerakan IL-12 sangat berpengaruh pada sitokin lain, dimana jauh berbeda dengan IL-10 yang menghambat pertumbuhan sitokin lainnya.



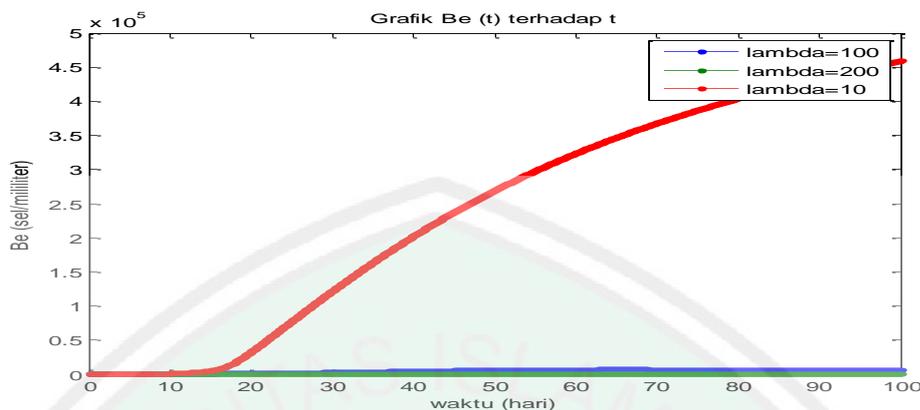
Gambar 3.15 Grafik Populasi $IFN - \gamma$ terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.15 menunjukkan populasi $IFN - \gamma$ dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $I_g(0) = 0$, grafik konsentrasi $IFN - \gamma$ bergerak naik pada laju lambda 200 dan lambda 100 dimulai pada hari ke 12 infeksi sampai hari ke 100 terus mengalami kenaikan yang berturut-turut sampai mencapai 0.009 pg/ml dan 0.0053 pg/ml, dan pada kondisi lambda 10 dimulai pada hari ke 13 dan setelahnya mengalami kenaikan dan penurunan yang tidak signifikan tetapi cenderung stabil yang mencapai 0.001 pg/ml. Pada konsentrasi $IFN - \gamma$ yang sangat signifikan atau pertumbuhan yang sangat cepat adalah pada waktu menaikkan lambda sampai 200, karena pertumbuhannya mencapai 0.009 pg/millimeter yang artinya bahwa pertumbuhannya sangat berperan terhadap sitokin atau makrofag lain, sama halnya dengan IL-12 yang menguntungkan bagi pertumbuhan yang lainnya.



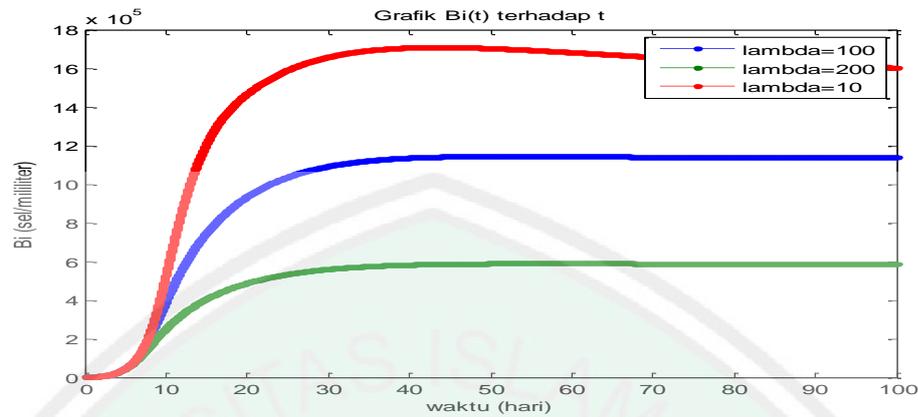
Gambar 3.16 Grafik Populasi $TNF - \alpha$ terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.16 menunjukkan populasi $TNF - \alpha$ dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. . Dengan nilai awal $I_a(0) = 0$, grafik konsentrasi $TNF - \alpha$ bergerak naik pada laju lambda 200 dan lambda 100 dimulai pada hari ke 3 infeksi sampai hari ke 10 infeksi, yang mencapai 3 pg/ml pada keduanya, setelah hari ke 10 infeksi pergerakan $TNF - \alpha$ pada lambda 200 dan lambda 100 mengalami penurunan mencapai 2.5 pg/ml dan 2.53 pg/ml, pada kondisi lambda 10 dimulai pada hari ke 5 sampai hari ke 15, dimana pergerakannya mencapai 1.35 pg/ml, dan setelah itu cenderung stabil, dari grafik 3.16 dapat ditunjukkan bahwa konsentrasi $TNF - \alpha$ yang sangat signifikan atau pertumbuhan yang sangat cepat adalah pada waktu menaikkan lambda sampai 200 dan lambda 100 yang artinya pergerakan $TNF - \alpha$ sangat berpengaruh pada sitokin lain dan pada makrofag, dimana jauh berbeda dengan IL-10 yang menghambat pertumbuhan sitokin lainnya, meskipun keduanya akan mengalami penurunan, tetapi kenaikan lambda ini justru sangat berpengaruh bagi peran sitokin.



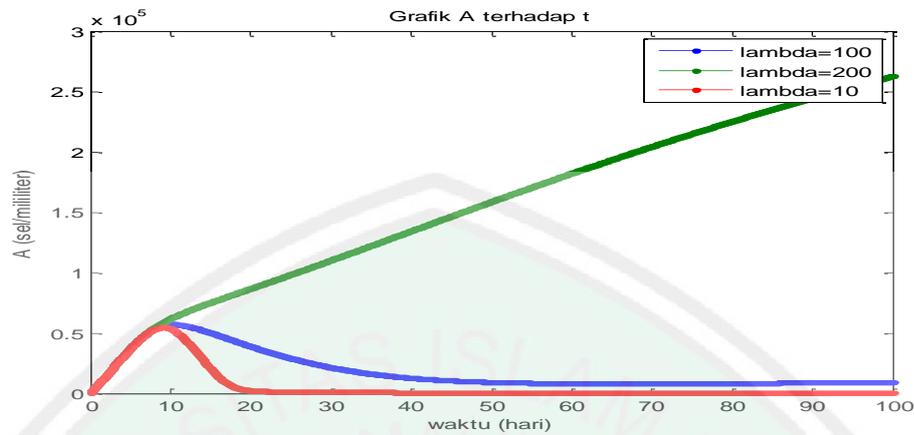
Gambar 3.17 Grafik Populasi Bakteri Ekstraseluler (B_e) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.17 menunjukkan populasi (B_e) dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $B_e(0) = 1000$, grafik pertumbuhan (B_e) bergerak naik pada laju lambda 10, lambda 100, dan terkecil lambda 200 yang dimulai pada hari ke 15 dan bakteri ekstra terus mengalami kenaikan sampai pada hari ke 100 infeksi yang masing-masing mencapai 450.000 sel/ml, 20.000 sel/ml dan 10.000 sel/ml, yang artinya beban bakteri menurun disaat menaikkan nilai lambda dan berkurangnya aktifitas bakteri ekstraseluler, yang artinya perkembangan bakteri ekstraseluler terhambat ketika lambda dinaikan.



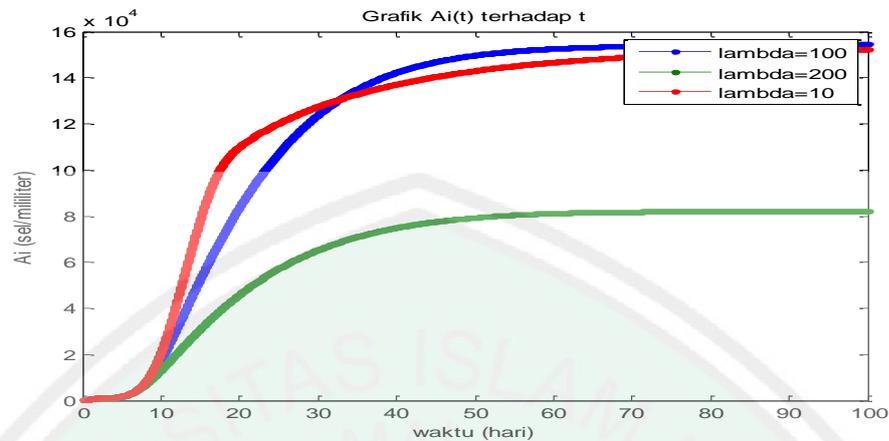
Gambar 3.18 Grafik Populasi Bakteri Intraseluler (B_i) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.18 menunjukkan populasi (B_i) dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $B_i(0) = 1000$, grafik pertumbuhan (B_i) bergerak naik pada laju lambda 10, lambda 100, dan terkecil lambda 200 yang dimulai pada hari ke 5 dan bakteri intraseluler terus mengalami kenaikan sampai pada hari ke 20 infeksi yang masing-masing mencapai 1.700.000 sel/ml, 1.100.000 sel/ml dan 600.000 sel/ml, dan setelah hari ke 20 pergerakan bakteri intraseluler cenderung stabil sampai hari ke 100 meskipun ada penurunan bakteri tetapi tidak terlalu besar pengaruhnya, yang artinya beban bakteri berkurang atau sedikit pada saat lambda dinaikan sebesar 200 dimana penundaan waktu berlangsung terhadap pertumbuhan bakteri intraseluler.



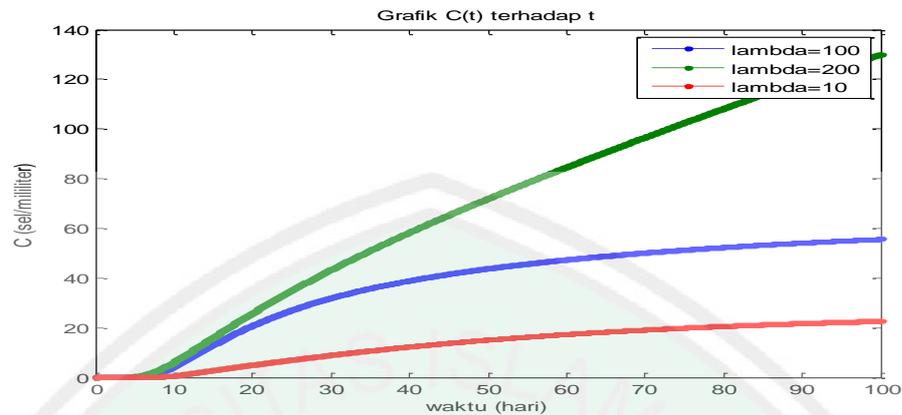
Gambar 3.19 Grafik Populasi Makrofag Teraktifasi (A) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.19 menunjukkan populasi (A) dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $A(0) = 200$, grafik pertumbuhan makrofag teraktifasi (A) dimulai pada hari ke 0 infeksi yang mengalami kenaikan sampai hari ke 100 infeksi, dimana pergerakan yang sangat signifikan adalah pada saat menaikkan lambda sebesar 200 yang mencapai 250.000 sel/ml, pergerakan kedua adalah pada saat lambda naik sebesar 100 yang mencapai 20.000 sel/ml, dan yang terendah pada saat lambda 10 dimana mencapai 10.000 sel/ml, yang artinya bahwa pada saat menaikkan nilai lambda 200 makrofag menjalankan fungsinya sebagai respon imun dan menghasilkan anti sitokin, karena pada keadaan lambda 200 juga sitokin $TNF - \alpha$, $IFN - \gamma$, dan $IL - 12$ mengalami pertumbuhan.



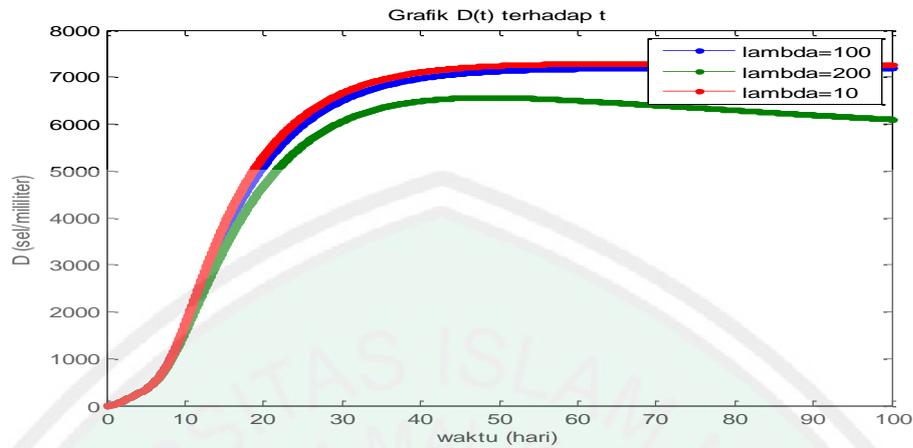
Gambar 3.20 Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi (A_i) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.20 menunjukkan populasi (A_i) dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $A_i(0) = 200$, grafik pertumbuhan makrofag terinfeksi dimulai pada waktu 0 infeksi dan mengalami kenaikan pada waktu hari ke 5 infeksi yang terbesar adalah pada waktu lambda 100, setelah itu pada waktu lambda 10 dan yang paling kecil pada waktu lambda naik 200 yang masing-masing mencapai 150.000 sel/ml, 145.000 sel/ml, dan 80.000, dari sini dapat dilihat bahwa lambda yang kenaikannya tidak besar adalah pada saat lambda 200 yang artinya makrofag terinfeksi berhasil menyerap bakteri intraseluler, dimana akan berakibat naiknya pertumbuhan bakteri.



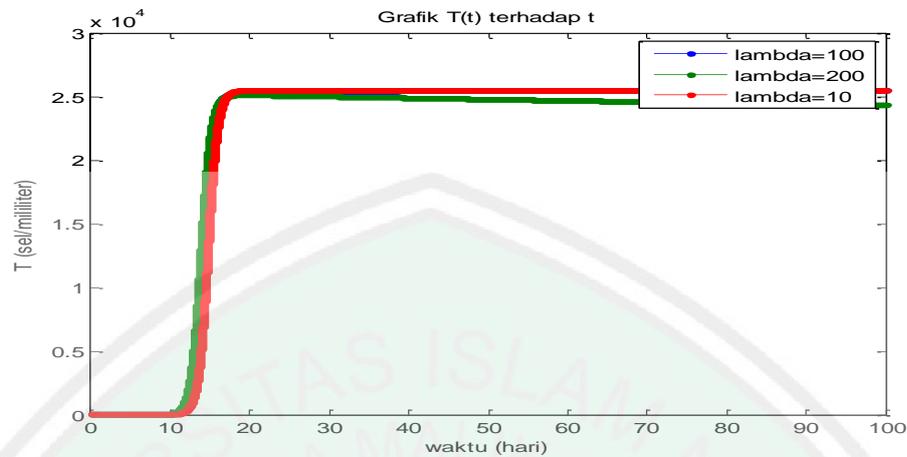
Gambar 3.21 Grafik Populasi Makrofag Klasik (C) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.21 menunjukkan populasi (C) dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $C(0) = 0$, grafik pertumbuhan makrofag klasik aktif (C) dimulai pada hari ke 0 infeksi dan mengalami kenaikan pada hari ke 5 infeksi dimana yang mengalami kenaikan adalah pada saat menaikkan lambda 200 dan pada lambda 100 yang masing-masing mencapai 130 sel/ml dan 55 sel/ml, berbeda pada saat menaikkan lambda 10 yang cenderung akan stabil dengan pergerakan terus naik hingga mencapai sekitar 22 sel/ml, maka dapat disimpulkan bahwa penundaan waktu yang maksimum terjadi pada makrofag klasik pada waktu lambda naik 200 yang membuat beban bakteri turun.



Gambar 3.22 Grafik Populasi Sel Dendritik (D) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju Lambda (λ).

Gambar 3.22 diatas menunjukkan populasi (D) dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $D(0) = 0$, grafik pertumbuhan sel dendritik (D) dimulai pada hari ke 0 infeksi dimana mengalami kenaikan pada hari ke 5 yang naik secara signifikan adalah pada saat lambda 10, setelah itu lambda 100 dan yang terkecil adalah pada saat lambda 200 yang masing-masing mencapai 7100 sel/ml, 7000sel/ml, dan 6000 sel/ml, yang artinya sel dendritik tidak mengaktifkan secara spesifik terhadap sel T yang mengakibatkan makrofag yang berisi bakteri intraseluler tidak hancur secara sempurna, yang ditunjukkan kenaikan pada saat lambda yang kurang efektif dari pada saat menaikkan lambda 100 dan lambda 10..

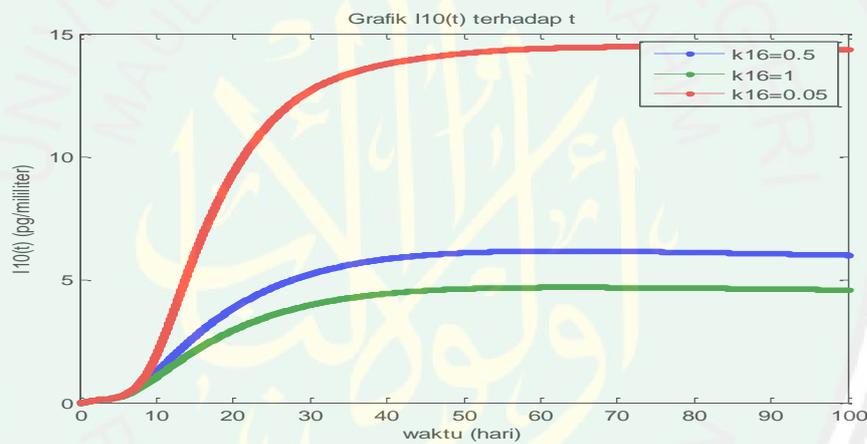


Gambar 3.23 Grafik Populasi Sel T (T_c) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju lambda (λ).

Gambar 3.23 menunjukkan populasi (T_c) dimana meningkatkan laju lambda (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $T_c(0) = 0$, grafik pertumbuhan sel T (T_c) ketiganya bersamaan tumbuh dan mengalami kenaikan pada hari ke 11 bersamaan yang dimulai dari hari ke 0 infeksi, dan ketiganya stabil pada hari ke 18. Dimana pertumbuhan sel T dengan kondisi lambda 10, lambda 100, dan lambda 200 yang berbeda-beda, yakni ketiganya mencapai puncak beban sekitar 25.100 sel/ml, 24.900 sel/ml, dan 24.700 sel/ml, dapat dilihat bahwa ketika lambda naik mencapai 200 pergerakannya sedikit disebanding pada saat lambda 10 dan lambda 100 yang artinya bahwa sel T tidak mengaktifkan makrofag terinfeksi yang didalamnya menyerap bakteri intraseluler.

Hasil dari grafik 3.13 sampai 3.23 dengan meningkatkan nilai lamdha (λ), apabila menaikkan nilai lambda pada makrofag teraktifasi maka akan berpengaruh pada CAM (*makrofag klasik aktif*), dimana penundaan waktu (*delay time*) sedang terjadi, yang berakibat beban bakteri turun. Tetapi disini peran besar

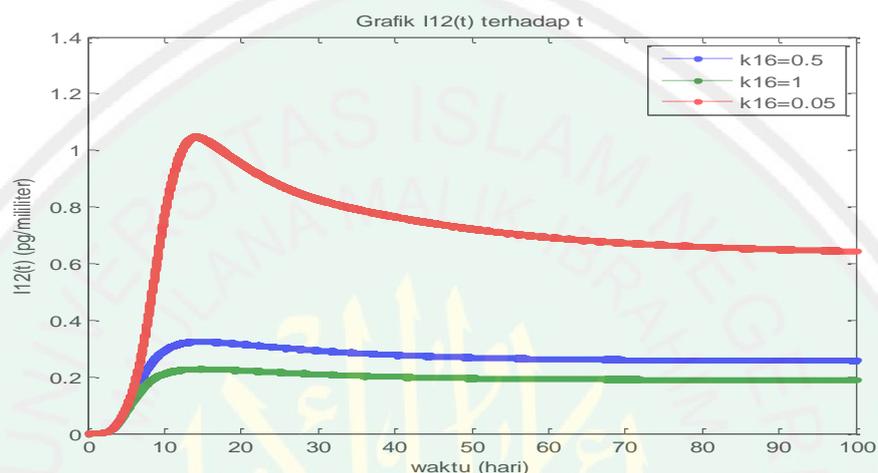
dari lambda (λ) adalah memproduksi $TNF - \alpha$ dan $IL - 12$. Lambda (λ) juga menjadi syarat pada penundaan waktu (*delay time*) tetapi hanya bertugas pada waktu terjadinya terapi oleh sitokin. Oleh karena itu dapat dilihat bahwa pada saat menaikkan nilai lambda 200 pada makrofag teraktifasi, maka akan terjadi penundaan waktu, sehingga bakteri mengalami penurunan pada saat lambda 200, ini membuktikan bahwa ternyata makrofag teraktifasi bisa lebih efektif dari pada makrofag klasik aktif, karena keduanya juga sangat mempengaruhi.



Gambar 3.24 Grafik Populasi IL-10 terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju (k_{16}).

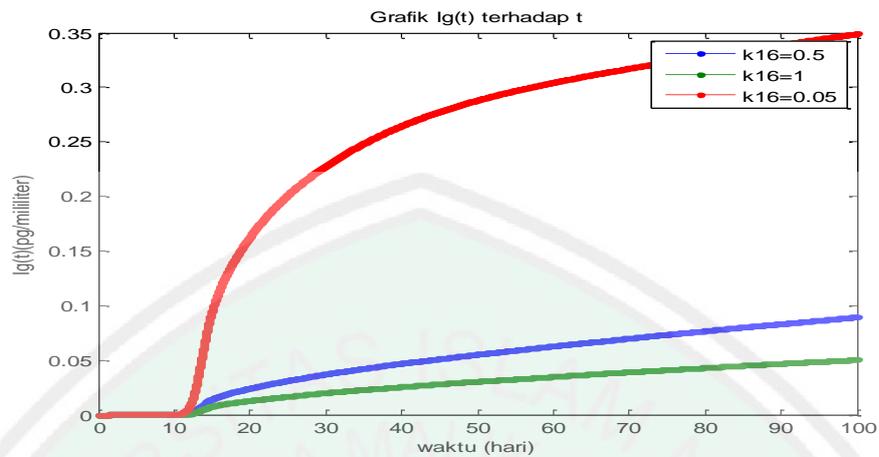
Gambar 3.24 menunjukkan populasi IL-10 dimana meningkatkan laju (k_{16}) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $I_{10}(0) = 0$, grafik konsentrasi IL-10 bergerak naik pada laju $k_{16} = 0.05$ dimulai pada hari ke 0 infeksi sampai hari ke 35 infeksi mencapai 14 pg/ml, pada saat $k_{16} = 0.5$ dan $k_{16} = 1$ kenaikan konsentrasi IL-10 bergerak naik juga pada hari ke 0 sampai hari ke 35 yang mencapai masing-masing sebesar 7 pg/ml dan 4 pg/ml, setelah itu berjalan cenderung stabil pada hari 40 sampai hari ke 100 infeksi meski menurun tetapi tidak terlalu drastis. Sebenarnya konsentrasi yang

lebih tinggi adalah pada saat laju k_{16} bernilai 0.05 karena pada hari ke 10 -30 menaikkan konsentrasi sangat signifikan dan melonjak tinggi dibanding pada waktu kita menaikkan $k_{16} = 0.05$ dan $k_{16} = 1$.



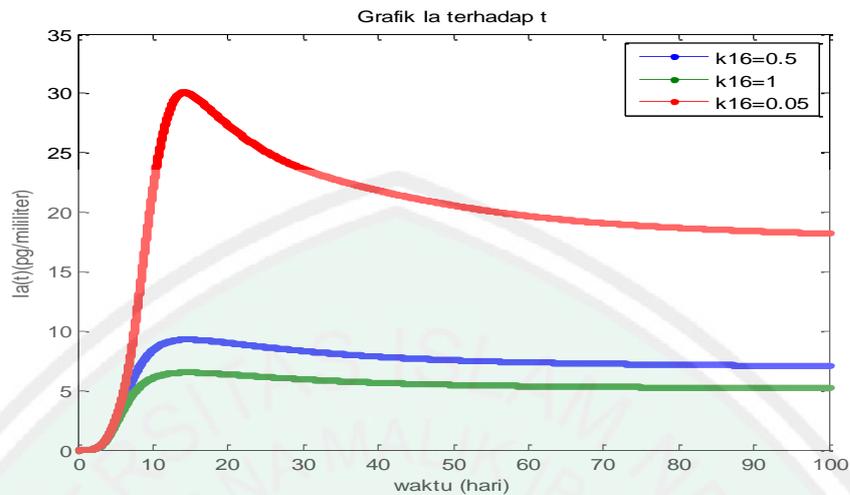
Gambar 3.25 Grafik Populasi IL-12 terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.25 menunjukkan populasi IL-12 dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $I_{12}(0) = 0$, grafik konsentrasi IL-12 bergerak naik pada laju $k_{16} = 0.05$ dimulai pada hari ke 0 infeksi sampai hari ke 10 yang mencapai 1 pg/ml, setelah itu mengalami penurunan sampai hari ke 100 yang mencapai 0.65 pg/ml, dan pada kondisi $k_{16} = 0.5$ dimulai pada hari ke 0 sampai hari ke 10 juga sebesar 0.3 pg/ml setelah itu pergerakannya cenderung stabil, berbeda lagi pada kondisi $k_{16} = 1$ dimulai pada hari ke 0 sampai hari ke 10 sebesar 0.2 pg/ml setelah itu pergerakannya cenderung stabil juga.



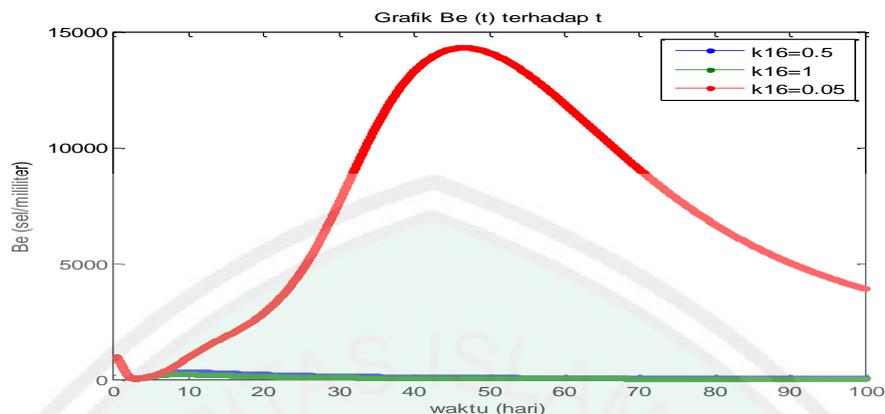
Gambar 3.26 Grafik Populas $IFN - \gamma$ terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.26 menunjukkan populasi $IFN - \gamma$ dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $IFN - \gamma$, grafik konsentrasi $IFN - \gamma$ bergerak naik pada laju $k_{16} = 0.05$ dimulai pada hari ke 0 infeksi sampai hari ke 100 terus mengalami kenaikan sebesar 0.35 pg/ml, dan pada kondisi $k_{16} = 1$ dan $k_{16} = 0.5$ bergerak naik tetapi tidak terlalu signifikan yang besarnya mencapai 0.05 pg/ml dan 0.09 pg/ml, yang artinya berpengaruh terhadap agen terapi bagi bakteri.



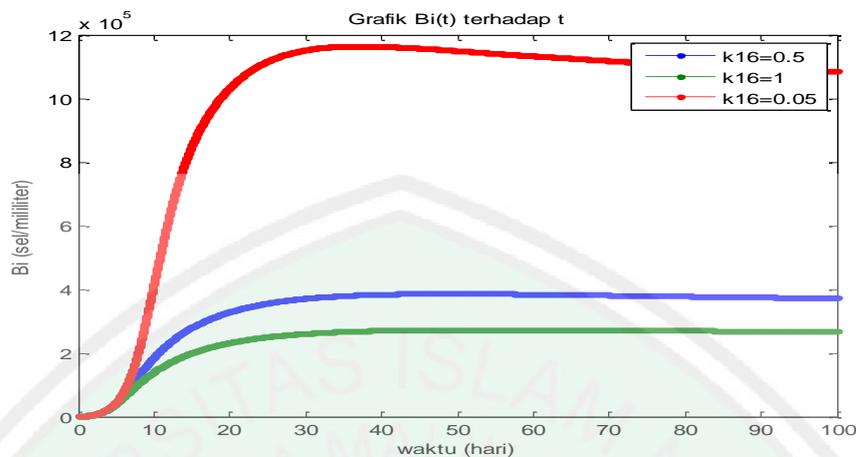
Gambar 3.27 Grafik Populasi $TNF - \alpha$ terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.27 menunjukkan populasi $TNF - \alpha$ dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $TNF - \alpha$, grafik konsentrasi $TNF - \alpha$ bergerak naik pada laju $k_{16} = 0.05$ dimulai pada hari ke 0 infeksi sampai hari ke 10 yang mencapai 30 pg/ml setelah itu mengalami penurunan pada hari ke 10 sampai 100 hingga mencapai 19 pg/ml, dan pada kondisi $k_{16} = 1$ dan $k_{16} = 0.5$ bergerak standart atau cenderung stabil dengan masing-masing nilai mencapai 5 pg/ml dan 7 pg/ml, yang mana sama dengan $IFN - \gamma$ yang berpengaruh terhadap agen terapi.



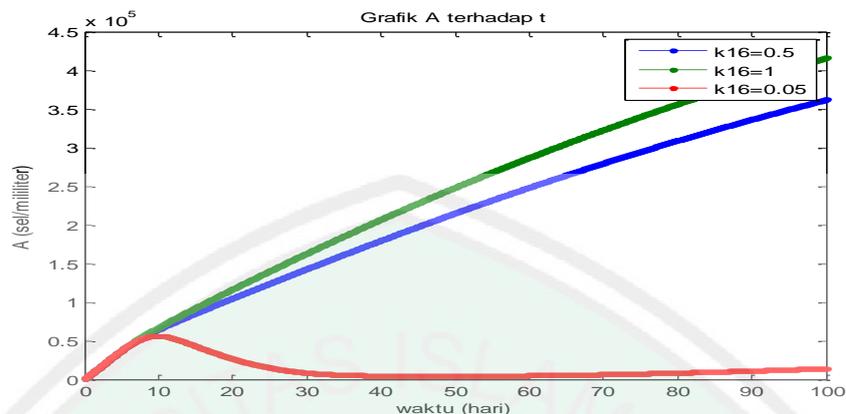
Gambar 3.28 Grafik Populasi Bakteri Ekstraseluler (B_e) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.28 menunjukkan populasi (B_e) dimana meningkatkan laju (λ) selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $B_e(0) = 1000$, grafik pertumbuhan (B_e) bergerak naik pada laju $k_{16} = 0.05$ yang dimulai pada hari ke 0 infeksi sampai hari ke 45 yang mencapai 15000 sel/ml dan setelah itu mengalami penurunan pada hari ke 45 sampai hari ke 100 infeksi yang mencapai 4900 sel/ml. Sedangkan pada kondisi $k_{16} = 0.5$ dan $k_{16} = 1$ terlihat bahwa keduanya akan cenderung stabil meskipun keduanya sempat mengalami kenaikan pada hari ke 5 infeksi, tetapi setelah itu akan menurun dan mencapai masing-masing dibawah 0 sel/ml, dan 0 sel/ml yang artinya bahwa pada waktu menaikkan nilai k_{16} akan mengalami penurunan beban bakteri.



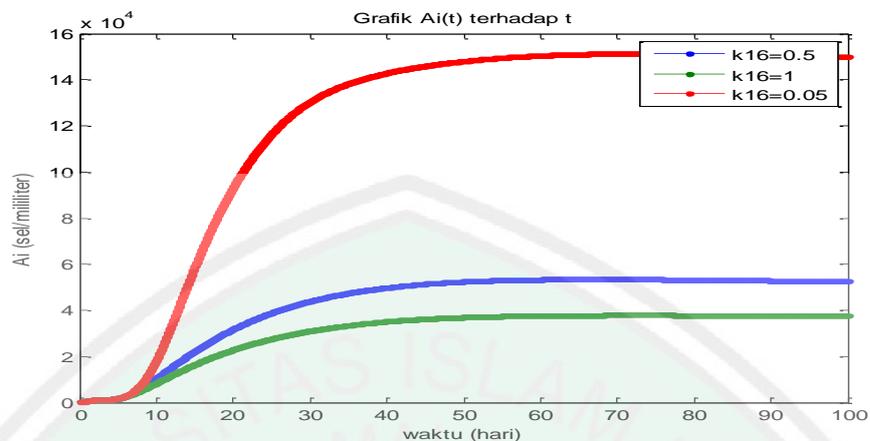
Gambar 3.29 Grafik Populasi Bakteri Intraseluler (B_i) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.29 menunjukkan populasi (B_i) dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $B_i(0) = 1000$, grafik pertumbuhan (B_i) naik pada laju $k_{16} = 0.05$ dimulai pada hari ke 0 infeksi sampai hari ke 30 infeksi mencapai 1.200.000 sel/ml, pada saat $k_{16} = 0.5$ dan $k_{16} = 1$ kenaikan konsentrasi (B_i) bergerak naik juga pada hari ke 0 sampai hari ke 20 yang mencapai masing-masing sebesar 3.500.000 sel/ml dan 2.500.000 sel/ml, setelah itu berjalan cenderung stabil pada hari 40 sampai hari ke 100 infeksi meski menurun tetapi tidak terlalu drastis. Sebenarnya konsentrasi yang lebih tinggi adalah pada saat laju k_{16} bernilai 0.05 karena pada hari ke 10 -20 kenaikan konsentrasi sangat signifikan dan melonjak tinggi dibanding pada waktu kita menaikkan $k_{16} = 0.05$ dan $k_{16} = 1$, yang artinya bahwa beban bakteri intraseluler juga turun.



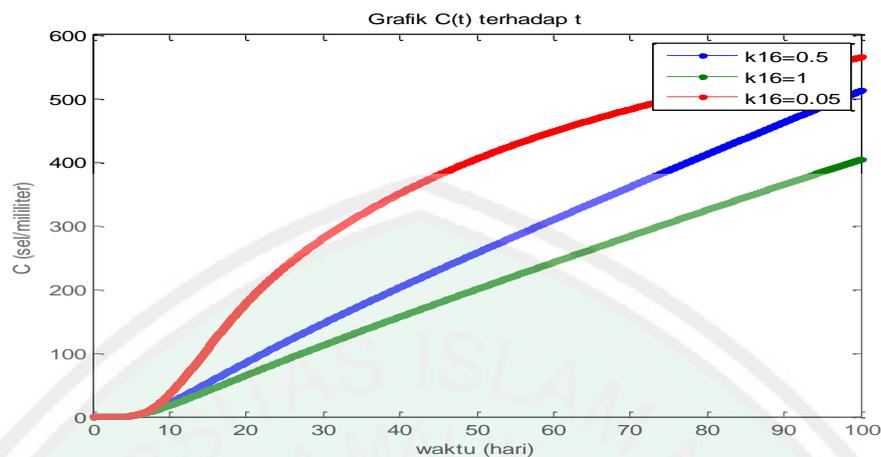
Gambar 3.30 Grafik populasi Makrofag Teraktifasi (A) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.30 menunjukkan populasi (A) dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $A(0) = 200$, grafik pertumbuhan makrofag teraktifasi (A) pada kondisi ketiganya pada awalnya bergerak bersama dan sama-sama mengalami kenaikan, tetapi pada hari ke 10, kondisi $k_{16} = 0.05$ mengalami penurunan yang sangat drastis hingga mencapai 20000 sel/ml, sedangkan pada saat $k_{16} = 0.5$ dan $k_{16} = 1$ keduanya mengalami kenaikan pada hari ke 0 infeksi sampai hari ke 100 infeksi dengan masing-masing mencapai 350000 sel/ml dan 430000 sel/ml yang menunjukkan bahwa terjadinya peran makrofag teraktifasi sebagai penurun beban bakteri.



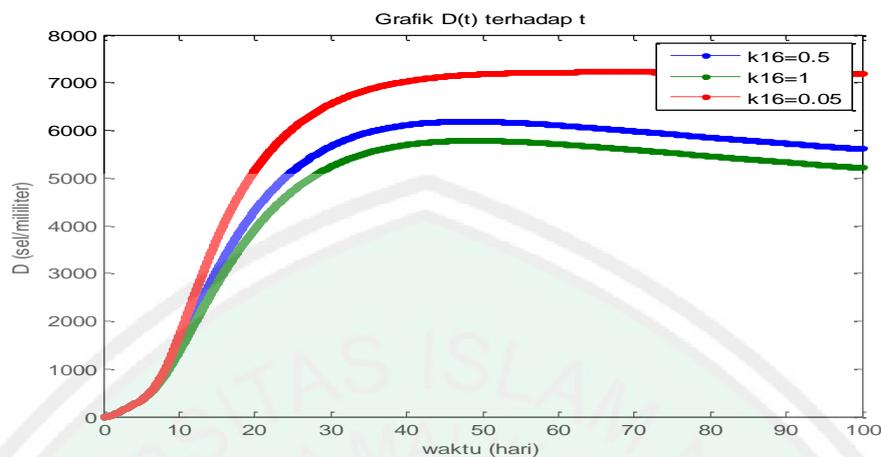
Gambar 3.31 Grafik populasi Makrofag Terinfeksi (A_i) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16}

Gambar 3.31 menunjukkan populasi (A_i) dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $A_i(0) = 200$, grafik pertumbuhan makrofag terinfeksi (A_i) dengan nilai $k_{16} = 0.05$ dimulai pada hari ke 0 sampai hari ke 40 yang mencapai 160.000 sel/ml dan setelah itu cenderung stabil. Pada waktu nilai $k_{16} = 0.5$ dan $k_{16} = 1$ mengalami kenaikan pada waktu hari ke 0 sampai hari ke 20 infeksi yang mencapai 50000 sel/ml dan 40000 sel/ml dan setelah itu cenderung stabil sampai hari ke 100 infeksi, yang artinya bahwa makrofag terinfeksi berhasil menyerap bakteri intraseluler.



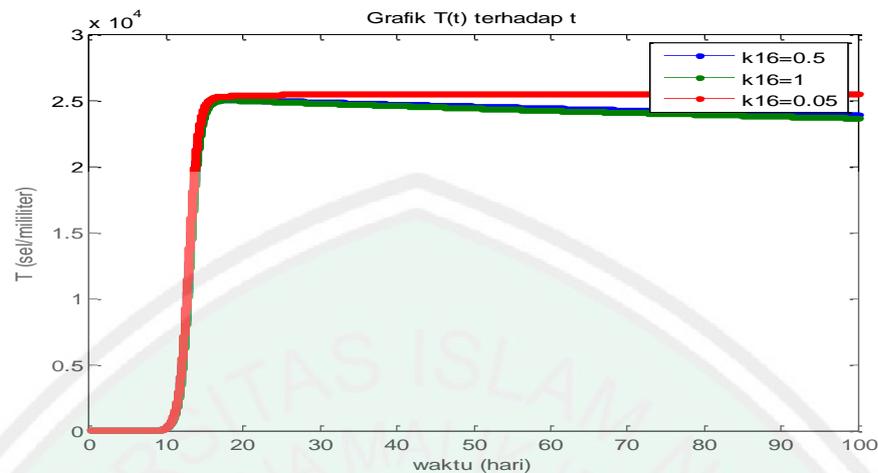
Gambar 3.32 Grafik Populasi Makrofag Klasik (C) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.32 menunjukkan populasi (C) dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $C(0) = 0$, grafik pertumbuhan makrofag terinfeksi (C) ketiganya mengalami kenaikan pada hari ke 0 infeksi sampai hari ke 100 infeksi dimana pada waktu $k_{16} = 0.005, k_{16} = 1, k_{16} = 0.5$ yang masing-masing mencapai 550 sel/ml, 400 sel/ml, dan 510 sel/ml, dimana berakibat bahwa penundaan waktu dihambat karena pertumbuhan IL-10 yang sangat signifikan, tetapi tetap akan berakibat turunnya beban bakteri.



Gambar 3.33 Grafik Populasi Sel Dendritik (D) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.33 menunjukkan populasi (D) dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $D(0) = 0$, grafik pertumbuhan sel dendritik (D) ketiganya bersamaan tumbuh dan mengalami kenaikan pada hari ke 0 infeksi sampai hari 40 infeksi yang mencapai ketiganya 7200 sel/ml, 600 sel/ml, dan 5500 sel/ml setelah itu mengalami penurunan pada ketiganya, dan yang paling rendah terjadi pada waktu $k_{16} = 1$ yang mengakibatkan gagalnya aktivasi sel T.



Gambar 3.34 Grafik Populasi Sel T (T_c) terhadap Waktu dengan Meningkatkan Laju k_{16} .

Gambar 3.34 menunjukkan populasi (T_c) dimana meningkatkan laju k_{16} selama 100 hari dan dimulai pada hari ke 0 infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada table 3.1 dan nilai awal pada 3.2. Dengan nilai awal $T_c(0) = 0$, grafik pertumbuhan sel T (T_c) ketiganya bersamaan tumbuh dan mengalami kenaikan pada hari ke 11 bersamaan, pada saat $k_{16} = 0.05$ pergerakan setelah hari ke 20 infeksi cenderung stabil yang mencapai 260.000 sel/ml, dan pada saat $k_{16} = 0.5$ dan $k_{16} = 1$ mengalami penurunan pada waktu hari ke 20 infeksi yang masing-masing mencapai 24.900 sel/ml dan 24.700 sel/ml yang akan mengakibatkan gagalnya aktivasi pada makrofag terinfeksi yang berisi bakteri intraseluler.

Hasil dari grafik 3.24 sampai 3.34 dengan meningkatkan nilai k_{16} , Melihat dari hasil grafik diatas diperoleh bahwa dengan meningkatkan nilai laju k_{16} menghasilkan penurunan puncak dan sisa beban bakteri, tetapi menurunkan penundaan waktu (*delay time*) grafik CAM (*makrofag klasik aktif*). Dengan demikian, hambatan yang lebih besar dari pertumbuhan bakteri menyebabkan

menurunnya beban bakteri tetapi meningkatkan aktivasi makrofag teraktivasi, dimana presentase CAM (*makrofag klasik aktif*) di paru-paru ditunda dan produksi makrofag teraktivasi bertambah. Maka proses selanjutnya yakni terapi dimana akan menurunkan jumlah bakteri tetapi tidak menurunkan sinyal untuk mediator, dimana yang bertugas sebagai agen terapi adalah sitokin, dan yang sangat berperan dalam melawan infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) adalah $IFN - \gamma$.

3.6 Model Matematika pada Mekanisme Respon Imun terhadap Infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dalam Perspektif Islam

Allah menciptakan segala sesuatu yang ada di alam semesta ini dalam keadaan seimbang. Begitu juga dengan tubuh manusia, tubuh manusia dilengkapi Allah SWT dengan sistem imun yang bekerja sedemikian rupa untuk melindungi tubuh terhadap masuknya infeksi, bakteri, virus, parasit, dan atau benda yang dianggap asing (*non-self*) oleh tubuh.

Dalam hal ini, jika di konversikan pada makrofag klasik, dimana makrofag klasik yang berperan untuk menurunkan beban bakteri ataupun menyeimbangkan aktivasi makrofag lainnya. Jika peran makrofag sudah terjadi, maka sitokin akan berperan sebagai agen terapi, dan kemungkinan besar penderita TBC akan sembuh. Hal ini bisa dicapai dengan cara menjaga tubuh agar tetap sehat, dan upaya agar bisa menyeimbangkan pola hidup sehat. Karena sesungguhnya dalam hal upaya tersebut Allah telah berfirman:

إِنَّ اللَّهَ لَا يُغَيِّرُ مَا بِقَوْمٍ حَتَّىٰ يُغَيِّرُوا مَا بِأَنْفُسِهِمْ

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

Dalam hal ini, bakteri yang menyerang sistem imun manusia adalah (*Mycobacterium tuberculosis*). Jika bakteri ini masuk kedalam tubuh manusia maka mengakibatkan manusia tersebut terserang penyakit TBC (*Tuberculosis*). Penyebab munculnya penyakit TBC diantaranya adalah kontak dengan penderita, tempat yang kumuh, tempat yang sempit dan tertutup atau dengan ventilasi yang kurang, malnutrisi, konsumsi alkohol, dll. Tentunya ini berarti berkaitan dengan kebersihan dan kesehatan. Agama islam sendiri menganjurkan manusia untuk selalu menjaga dan memelihara kebersihan, baik itu kebersihan badan, pakaian, maupun tempat tinggal agar tidak mudah terserang penyakit. Firman Allah SWT

إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ التَّوَّابِينَ وَيُحِبُّ الْمُتَطَهِّرِينَ

Artinya: “Sesungguhnya Allah menyukai orang-orang yang bertaubat dan menyukai orang-orang yang mensucikan diri” (Q.S Al-Baqarah : 222)

Pada ayat di atas tampak bahwa kesucian (kebersihan) yang menjadi pangkal kesehatanlah yang disinggung dalam wahyu yang diturunkan kepada Nabi. Tidak heran kalau kebersihan umumnya merupakan salah satu kewajiban yang selalu diperintahkan Nabi Muhammad SAW dan dijadikan sendi dasar dalam kehidupan sehari-hari.

Selain menjaga kesucian (kebersihan) manusia itu sendiri hendaklah menjaga lingkungan sekitarnya. Sebagaimana yang terlihat pada ayat dibawah, sangat tidak mungkin bagi seseorang yang takut kepada Allah memalingkan

pandangan dari tindakan sekecil apapun yang dapat membahayakan umat manusia dan lingkungannya. Mereka akan dengan mudahnya melakukan segala tindak kejahatan, karena dia berpikir bahwa dia tidak harus bertanggung jawab terhadap apa pun atau siapapun. Maka Allah akan membalas apa yang telah kita tuai.

“Dan apabila ia berpaling (dari kamu), ia berjalan di bumi untuk mengadakan kerusakan padanya, dan merusak tanam-tanaman dan binatang ternak, dan Allah tidak menyukai kebinasaan. Dan apabila dikatakan kepadanya: "Bertakwalah kepada Allah", bangkitlah kesombongannya yang menyebabkannya berbuat dosa. Maka cukuplah (balasannya) neraka Jahannam. Dan sungguh neraka Jahannam itu tempat tinggal yang seburuk-buruknya.” (QS. Al-Baqarah, (2):205-206)

Kekurangan nutrisi dalam tubuh juga dapat menyebabkan terjadinya penyakit TBC karena tubuh yang kekurangan nutrisi mengakibatkan daya tahan tubuh menjadi lemah. Islam menekankan kepada makanan yang memiliki salah satu dari sifat yang halal dan *thayyib*. Dalam ilmu kesehatan kata *thayyib* disejajarkan dengan kata bergizi. Firman Allah SWT

يَأْتِيهَا النَّاسُ كُلُّوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُبِينٌ

Artinya:” Hai sekalian manusia, makanlah yang halal lagi baik dari apa yang terdapat di bumi, dan janganlah kamu mengikuti langkah-langkah syaitan; karena Sesungguhnya syaitan itu adalah musuh yang nyata bagimu” (Al-Baqarah 2:168).

Pencegahan yang lain juga dapat dilakukan agar terhindar dari penyakit TBC dengan cara mengarangtina orang yang terkena penyakit menular dari pergaulan umum, baik dalam rumah maupun di rumah sakit. Hal ini dilakukan

agar penyakit itu tidak meluas kepada orang lain. Keadaan ini sesuai dengan apa yang disabdakan oleh Rosulullah yakni:

“Janganlah seorang yang sakit mendatangi orang yang sehat” (HR. Muslim).

Artinya seseorang yang menderita suatu penyakit hendaknya tidak memasuki lingkungan orang-orang yang sehat, sehingga tidak menularkan penyakit itu kepada orang lain. Sebaliknya, orang-orang yang sehat sebaiknya jangan memasuki lingkungan orang-orang yang terkena penyakit menular. Hal ini untuk menghindari meluasnya penyakit tersebut. Sabda Rasulullah SAW:

“Larilah dari orang yang berpenyakit kusta sebagaimana kamu berlari dari singa”. (HR. Bukhari).

Hadits di atas menunjukkan larangan Rasulullah Shollallahu ‘alaihi wa ‘ala alihi wasallam kepada orang yang sehat untuk berbaur dengan orang yang berpenyakit (dengan penyakit yang dianggap menular) jangan sampai dia terjangkiti penyakit itu (dengan izin Allah).

Ketika seseorang muslim terserang penyakit yang menular misalnya TBC dan penyakit menular lainnya, maka sebagai seorang muslim hendaknya tidak marah, bimbang atau takut terhadap penyakit yang sedang menimpa dirinya, tetapi justru bersabar dan ridho terhadap qadla dan qadar Allah. Inilah falsafah yang diajarkan Islam dalam menghadapi penyakit. Dengan demikian seseorang yang ditimpa musibah akan menerima realitas ini dengan senang hati, sabar, dan sikap yang demikian akan membantu dalam proses terapi. Tentunya juga harus diiringi dengan berdo’a kepada Allah dengan hati yang ikhlas dan sabar pula. Alangkah lebih baik lagi agar do’a yang dilakukan pada waktu sepertiga malam terakhir yakni seusai salat tahajjud. Kegiatan ini dilakukan sebagai upaya meminta

pertolongan kepada Allah sekaligus menjadikan tubuh kita memiliki sistem imun yang kuat, seperti apa yang diriwayatkan Imam At-Tirmidzi.

Imam At-Tirmidzi meriwayatkan bahwa Rasulullah SAW bersabda:

“Kalian harus mengerjakan salat malam sebab itu kebiasaan orang-orang saleh sebelum kalian, juga suatu jalan untuk mendekati diri kepada Allah SWT. Juga sebagai penebus dosa dan kejelekanmu, serta dapat menangkal penyakit dari badan, ”(HR At-Tirmidzi).

Dari riwayat di atas dapat disimpulkan bahwa selain berusaha menghindari terkena penyakit hendaknya juga harus berdoa dan berserah diri kepada Allah SWT. Karena tak ada kekuatan di langit dan di bumi selain Allah yang mampu memberi perintah bahkan hanya kepada satu dari triliunan sel. Tentunya hal ini haruslah diiringi dengan upaya dan ikhtiar untuk menjadikan semua nikmat yang telah diberikan menjadi suatu kebesaran.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan diatas, maka dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a) Identifikasi model interaksi antara sitokin, makrofag, sel endritic, dan Limfosit T dengan Mtb di paru-paru sebagai respon dari infeksi mikobakterium tuberkulosis menunjukkan bahwa:
 1. populasi sitokin IL-10 terhadap waktu dipengaruhi oleh makrofag terinfeksi dan sel dendritik dengan laju masing-masing k_8 dan k_9 yang keduanya akan dihambat oleh IL-10 itu sendiri dengan nilai saturasi c_{10} , selain itu pertumbuhan IL-10 juga dipengaruhi oleh kematian alami dirinya sendiri (disimbolkan dengan pengurangan) dengan laju μ_{10}
 2. Perubahan populasi sitokin IL-12 terhadap waktu dipengaruhi oleh banyaknya IL-12 yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi yang dihambat oleh IL-10, dimana juga terpengaruhi oleh jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri, selain itu dihasilkan oleh makrofag klasik aktif yang terjadi akibat aktivasi oleh $IFN - \gamma$ dan dihambat oleh IL-10 (dimana peran makrofag klasik disimbolkan dengan penjumlahan), serta sel dendritik yang terjadi akibat aktivasi $TNF - \alpha$ dan dihambat oleh IL-10 (disimbolkan dengan penjumlahan), selain itu diakibatkan oleh kematian alami IL-12 itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan)

3. Perubahan populasi sitokin $IFN-\gamma$ terhadap waktu dipengaruhi oleh banyaknya $IFN-\gamma$ yang dihasilkan oleh sel T yang teraktifasi oleh IL-12 serta kenaikan regulasi makrofag klasik dan penurunan regulasi makrofag aktif, selain itu dikarenakan kematian alami $IFN-\gamma$ sendiri (yang disimbolkan dengan pengurangan)
4. Perubahan populasi sitokin $TNF - \alpha$ terhadap waktu dipengaruhi oleh banyaknya $TNF - \alpha$ yang dihasilkan oleh makrofag terinfeksi dengan laju k_{10} dan dihambat oleh IL-10, dimana juga dipengaruhi oleh jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri, serta dipengaruhi banyaknya $TNF - \alpha$ yang dihasilkan oleh makrofag klasik dengan laju k_{11} dan dihambat oleh IL-10 (yang disimbolkan dengan penjumlahan), dan akibat kematian alami $TNF - \alpha$ itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan)
5. Perubahan populasi bakteri ekstraseluler yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh bakteri yang pecah dari makrofag terinfeksi. Dimana makrofag akan meledak yang mengakibatkan bertambahnya bakteri ekstraseluler, serta kematian dari bakteri aktif (yang disimbolkan dengan penjumlahan karena bakteri masih aktif). Selain itu diakibatkan oleh bakteri yang pecah dari makrofag teraktifasi, makrofag klasik aktif, dan pecahnya sel dendritik, dimana makrofag akan meledak yang mengakibatkan bertambahnya bakteri ekstraseluler (disimbolkan dengan pengurangan karena pada saat pecahnya makrofag teraktifasi, klasik, dan

pecahnya sel dendritik, bakteri ekstraseluler diserap dengan nilai saturasi c_1), dan kematian alami dari bakteri ekstraseluler itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan)

6. Perubahan populasi bakteri intraseluler yang bergantung waktu dipengaruhi oleh bakteri ekstraseluler yang diserap oleh makrofag aktif, bakteri intraseluler tumbuh pada laju maksimal α dan tumbuh dengan berkurangnya persamaan Hill, dengan 2 adalah koefisien Hill dan NA_i merupakan jumlah bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri. dan juga dipengaruhi oleh α (yang disimbolkan dengan penjumlahan), serta pembebasan bakteri akibat proses lisis (pecah) dari makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang meledak dan mengakibatkan kerugian pada bakteri intraseluler di mana bakteri ini akan dilepaskan ke lingkungan ekstraseluler (disimbolkan dengan pengurangan karena merugikan bakteri intraseluler), dan diakibatkan oleh kematian makrofag terinfeksi oleh bakteri intraseluler dan kematian alami bakteri intraseluler itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan)
7. Perubahan populasi makrofag teraktivasi yang bergantung waktu itu dipengaruhi oleh pertumbuhan resting awal oleh produksi $TNF - \alpha$, $IFN - \gamma$ dan $IL - 10$ yang dihasilkan oleh makrofag klasik, serta pertumbuhan makrofag teraktivasi yang mengaktifkan makrofag klasik aktif (disimbolkan dengan pengurangan karena makrofag teraktivasi mengambil produksi sitokin dari makrofag klasik dengan laju ε), dimana

makrofag aktif yang menyerap atau mengambil bakteri ekstraseluler dengan laju k_{17} , yang mengakibatkan bakteri ini akan masuk ke dalam tubuh dan berkembang biak (maka disimbolkan dengan pengurangan), dan dipengaruhi juga oleh kematian alami makrofag teraktifasi itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan)

8. Perubahan populasi makrofag terinfeksi yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh makrofag teraktifasi yang menyerap bakteri ekstraseluler, yang mengakibatkan bakteri ini akan masuk ke dalam tubuh dan berkembangbiak. Bakteri yang masuk akan terus menerus berkembangbiak di dalam makrofag, ketika jumlah bakteri mencapai kapasitas maksimum N , makrofag yang terinfeksi ini akan meledak karena adanya peningkatan jumlah bakteri (maka disimbolkan dengan pengurangan karena menyebabkan peningkatan bakteri), dan dipengaruhi oleh kematian alami makrofag yang terinfeksi itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan)
9. Perubahan populasi makrofag klasik yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh pertumbuhan makrofag resting oleh produksi $TNF - \alpha, IFN - \gamma$ dan $IL - 10$ dengan laju ε , serta pertumbuhan makrofag teraktifasi yang mengaktifkan makrofag klasik dengan bantuan sitokin dengan laju ε (yang disimbolkan dengan penjumlahan), kemudian diakibatkan oleh kematian alami pada makrofag klasik itu sendiri (yang disimbolkan dengan pengurangan)
10. Perubahan populasi sel dendritik yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh jumlah populasi yang diaktifkan oleh sel dendritik dimana dihambat

oleh makrofag teraktifasi dengan nilai saturasi c_3 dan dihambat pula oleh IL-10 dengan nilai saturasi c , selain itu sel dendritik diaktifkan oleh makrofag teraktifasi dengan nilai saturasi c_2 , kemudian diakibatkan oleh kematian alami dari sel dendritik itu sendiri (disimbolkan dengan pengurangan)

11. Perubahan populasi sel T yang bergantung waktu dipengaruhi oleh sel T_0 yang berada di kelenjar getah bening dengan laju k_6 , dan diaktifkan oleh populasi sel dendritik dengan konstanta saturasi c_{13} , diaktifkan pula oleh IL-12 dengan konstanta saturasi c_5 , dan dihambat oleh IL-10 dan makrofag teraktifasi, selain itu sel T mengalami poliferasi dengan nilai ambang poliferasi T_{max} , dan penyerapan sel T_c diatur oleh makrofag klasik aktif yang dihambat oleh makrofag teraktifasi (disimbolkan penjumlahan karena makrofag klasik telah menyerap sel T_c yang mengalami poliferasi), kemudian diakibatkan oleh kematian alami dari sel T_c itu sendiri (yang disimbolkan dengan pengurangan).

b) Hasil simulasi dinamik dari model matematika pada makrofag diparu-paru sebagai respon dari infeksi mikobakterium tuberkulosis menunjukkan bahwa :

1. Hasil dari grafik 3.13 sampai 3.23 dengan meningkatkan nilai lamdha (λ), apabila menaikkan nilai lambda pada makrofag teraktifasi maka akan berpengaruh pada CAM (*makrofag klasik aktif*), dimana penundaan waktu (*delay time*) sedang terjadi, yang berakibat beban bakteri turun. Tetapi disini peran besar dari lambda (λ) adalah memproduksi $TNF - \alpha$ dan IL - 12. Lambda (λ) juga menjadi syarat pada penundaan waktu

(*delay time*) tetapi hanya bertugas pada waktu terjadinya terapi oleh sitokin. Oleh karena itu dapat dilihat bahwa pada saat menaikkan nilai lambda 200 pada makrofag teraktifasi, maka akan terjadi penundaan waktu, sehingga bakteri mengalami penurunan pada saat lambda 200, ini membuktikan bahwa ternyata makrofag teraktifasi bisa lebih efektif dari pada makrofag klasik aktif, karena keduanya juga sangat mempengaruhi.

2. Hasil dari grafik 3.24 sampai 3.34 dengan meningkatkan nilai k_{16} , Melihat dari hasil grafik diatas diperoleh bahwa dengan meningkatkan nilai laju k_{16} menghasilkan penurunan puncak dan sisa beban bakteri, tetapi menurunkan penundaan waktu (*delay time*) grafik CAM (*makrofag klasik aktif*). Dengan demikian, hambatan yang lebih besar dari pertumbuhan bakteri menyebabkan menurunnya beban bakteri tetapi meningkatkan aktifasi makrofag teraktifasi, dimana presentase CAM (*makrofag klasik aktif*) di paru-paru ditunda dan produksi makrofag teraktifasi bertambah. Maka proses selanjutnya yakni terapi dimana akan menurunkan jumlah bakteri tetapi tidak menurunkan sinyal untuk mediator, dimana yang bertugas sebagai agen terapi adalah sitokin, dan yang sangat berperan dalam melawan infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) adalah $IFN - \gamma$.

Dari keterangan di atas menunjukkan bahwa AAM (*makrofag alternative aktif*) bisa lebih dominan atau efektif memerangi bakteri dengan menaikkan nilai k_{16} dan menaikkan nilai lambda λ .

4.2 Saran

Pada pembahasan selanjutnya, diharapkan dapat dikembangkan model matematika pada makrofag di paru-paru sebagai respon dari infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*) dengan memperhitungkan peranan pada sel dendritik, limfosit T dan menggunakan metode penyelesaian lain yang lebih efektif, akurat, dan terbaru.



DAFTAR PUSTAKA

- Abadiyah, Lilik Maslukhatul. 2009. *Analisis Model Matematika Pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Virus HIV*. Skripsi S1 tidak diterbitkan Jurusan MATEMATIKA Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Maliki Malang.
- Adhimah, Isrokhatul. 2011. *Model Matematika pada Sistem Kekebalan Tubuh terhadap Infeksi Mycobacterium Tuberculosis dengan Pengaruh Usia*. Skripsi S1 tidak diterbitkan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Maliki Malang.
- Aida, Vivi Fitria. 2009. *Analisis Sistem Persamaan Diferensial Model Predator – Prey dengan Perlambatan*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Malang: UIN Malang.
- Aliyah, Ijazatul. 2007. *Analisis Model Matematika pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Bakteri Tuberculosis*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Malang: UIN Malang.
- Allam, Ahmad Khalid dkk. 2005. *Al-Qur'an dan Keseimbangan Alam dan Kehidupan*. Jakarta: Gema Insani.
- Alsagaff, Hood & Abdul Mukti. 2006. *Dasar-Dasar Ilmu Penyakit Paru*. Surabaya: Airlangga University Press.
- Ayres, Frank dkk. 1992. *Persamaan Diferensial dalam Satuan SI Metric*. Jakarta : Erlangga.
- Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press.
- Baratawidjaja, Karnen Garna & Rengganis, Iris. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Bashit, Abdul. 2006. *Pola Makan Rasulullah (Makanan Sehat Berkualitas Menurut Al-Qur'an dan As-Sunnah)*. Jakarta: Almahira.
- Day, Judy dkk. 2008. *Modelling The Immune Rheostat of Macrophages in the Lung in Response to Infection*. Columbus: Ohio State University.

- Finizio, N. dan Ladas, G. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern Edisi Kedua*. Terjemahan Widiati Santoso. Jakarta : Erlangga.
- Kresno, Siti Boedina. 2003. *Imunologi: Diagnosis dan Prosedur Laboratorium*. Jakarta: FKUI.
- Munir, Rinaldi. 2006. *Metode Numerik*. Bandung: INFORMATIKA.
- Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling*. Malang: UIN Malang.
- Purcell, Edwin J. dan Varberg, Dale, 1987. *Kalkulus dan Geometri Analitis Jilid 2, Edisi Kelima*. Jakarta: Erlangga.
- Purwanto, 1998. *Matematika Diskrit*. Malang: IKIP Malang.
- Ross, L. Shepley. 1984. *Differential Equation 3th*. New York: University of New Hampshire .
- Shihab, M Quraish. 2003. *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, Kesan, dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Stewart, James.2002. *Kalkulus Jilid 1 Edisi Keempat*. Jakarta: Erlangga.
- Sulistianaini, Erik. 2010. *Analisis Model Matematika pada Kompetisi Dinamik Sel Tumor dan Sistem Imun Akibat Perlambatan Waktu*. Skripsi. Tidak diterbitkan. Malang: UIN Malang.
- Widoyono. 2005. *Penyakit Tropis (Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, dan Pemberantasannya)*. Jakarta: Erlangga.
- Yahya, Harun. 2002. *Sistem Kekebalan Tubuh dan Keajaiban di Dalamnya*. Bandung: Dzikra.
- Zakijah, 2008. *Model Matematika Sistem Imun pada Penderita HIV Tanpa Terapi dengan Terapi*. Skripsi S1 tidak diterbitkan Jurusan Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam. Malang: Universitas Brawijaya.

Lampiran 1

Pereduksi Persamaan (2.16)

Diberikan skema reaksi enzim berikut



Reaksi enzim tersebut dapat dimodelkan dalam system persamaan diferensial berikut :

$$\begin{aligned} \frac{ds}{dt} &= k_2c - k_1se \\ \frac{de}{dt} &= (k_2 + k_3)c - k_1se \\ \frac{dc}{dt} &= k_1se - (k_2 + k_3)c \\ \frac{dp}{dt} &= k_3c \end{aligned} \quad (1)$$

Misalkan e_t menyatakan konsentrasi enzim total yaitu jumlah enzim bebas E dan enzim terikat ES maka

$$c_t = e + c$$

$$e = e_t - c$$

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

$$k_1se = (k_2 + k_3)c$$

$$k_1(e_t - c)s = (k_2 + k_3)c$$

$$k_1e_t s - k_1cs = (k_2 + k_3)c$$

$$k_1e_t s = (k_1s + k_2 + k_3)c$$

$$c = \frac{k_1e_t s}{k_1s + k_2 + k_3}$$

$$c = \frac{e_t s}{s + (k_2 + k_3)/k_1} \quad (2)$$

Substitusi persamaan (2) ke $\frac{dp}{dt} = k_3 c$ diperoleh

$$\frac{dp}{dt} = \frac{k_3 e_t s}{s + (k_2 + k_3)/k_1} \quad (3)$$

Bila konsentrasi substrat cukup besar sehingga semua enzim terikat kepadanya, yaitu dalam bentuk kompleks ES, maka akan didapat $\frac{dp}{dt}$ yang maksimum yaitu $k_3 e_t$. Sehingga $k_3 e_t$ merupakan laju maksimum reaksi enzim yang dinotasikan

$$\mu_{max} = k_3 e_t \quad (4)$$

Dengan memisalkan $k_m = (k_2 + k_3)/k_1$ dan mensubstitusikan persamaan (4) ke dalam persamaan (3) diperoleh :

$$\frac{dp}{dt} = \frac{\mu_{max} s}{k_m + s} \quad (5)$$

Persamaan diatas biasa juga disebut dengan pertumbuhan fungsi monod (Zakijah, 2008:57-58).

Lampiran 2

DAFTAR ISTILAH

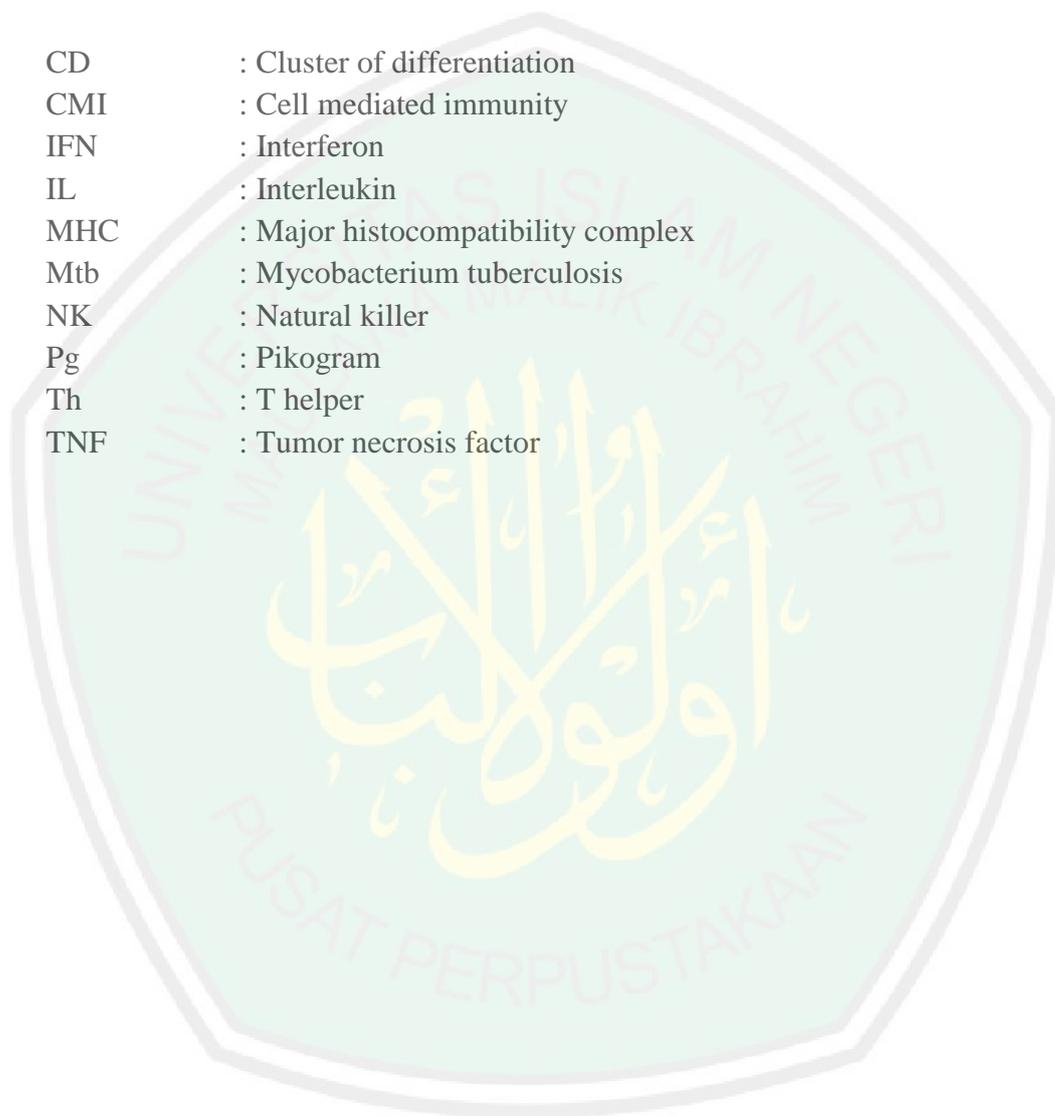
Antibodi	=	Zat yang dibentuk dalam darah untuk memusnahkan bakteri virus atau untuk melawan toksin yang dihasilkan oleh bakteri.
Antigen	=	Zat yang dapat menimbulkan respon imun bila disuntikkan kedalam tubuh,
Differensiasi	=	Modifikasi struktural dan fungsional suatu sel tidak khusus menjadi sel khusus.
Dorman	=	Kondisi tanaman atau bagian tanaman yang gagal tumbuh.
Fagosit	=	Suatu sel darah putih yang mampu menelan partikel asing.
Fagositosis	=	Pengambilan bakteri atau partikel kecil lain disekitarnya
Fibroblast	=	Sel yang memproduksi kolagen yang merupakan unsur utama pembentuk jaringan ikat.
Fibrotik	=	Pembentukan jaringan fibrosa yang berlebihan dalam suatu struktur.
Glikoprotein	=	Protein yang mengandung gugus karbohidrat.
Hipersensitivitas	=	Sensitifitas yang berlebihan terhadap rangsangan.
Immunoglobulin	=	Protein dengan berat molekul tinggi yang dihasilkan oleh limfosit B yang dapat bergabung dengan antigen seperti bakteri dan menimbulkan imunitas atau antibody.
Imunologi	=	Ilmu tentang imunitas tubuh terhadap infeksi penyakit
Imunologis	=	Secara imunologi.
Inflamasi	=	Reaksi jaringan hidup (tubuh) terhadap infeksi, iritasi atau cedera
Interferon	=	Protein atau kelas protein kecil yang bekerja efektif terhadap beberapa virus, dibentuk oleh sel-sel yang terjangkit virus
Limfadenitis	=	Peradangan pada kelenjar, radang pada kelenjar limfa.
Limfangitis	=	Radang pembuluh limfa.
Limfosit	=	Leukosit yang berinti satu, tidak bersegmen, pada umumnya tidak bergranula, berperan pada imunitas humoral, semacam sel darah putih kelompok agranulosit.
Lipoid	=	Lemak atau minyak.
Lisis	=	Pemecahan atau penguraian suatu sel atau substansi lain dibawah pengaruh zat yang spesifik.
Lisosom	=	Organel sel tempat pembentukan enzim-enzim pencerna yang mencerna makanan dan sel-sel mati dari jaringan yang sudah mati.

Monosit	=	Sel darah putih yang berinti satu.
Pathogenesis	=	Timbul dan berkembangnya penyakit.
Peptid	=	Kelompok senyawa organik dengan berat molekul rendah yang menghasilkan dua asam amino atau lebih pada hidrolisis.
Proliferasi	=	Pergandaan atau perbanyakan, pembelahan gametogonia beberapa kali secara mitosis menjadi gametosis I
Promonosit	=	Sel muda dari serimonosit dengan pematangan diantara monoblas dan monosit



Lampiran 3**DAFTAR SINGKATAN**

CD	: Cluster of differentiation
CMI	: Cell mediated immunity
IFN	: Interferon
IL	: Interleukin
MHC	: Major histocompatibility complex
Mtb	: Mycobacterium tuberculosis
NK	: Natural killer
Pg	: Pikogram
Th	: T helper
TNF	: Tumor necrosis factor



Lampiran 4

Program Matlab Model pada Respon Infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*)
dengan Nilai Lambda $\lambda = 100$; $\lambda = 200$; $\lambda = 10$

```
function fv=tubernaikk16(T,X)
%Nilai laju kematian sel
muI10=5;
muI12=1188;
muMA=0.008;
muMI=0.05;
muBE=0;
muBI=0;
muBIBE=0.0001;
muMD=0.1;
muMC=0.02;
muT=0.3;
muA=55;
muG=2.16;

%Nilai c
c=50;
c1=100000;
c2=10000;
c3=1000000;
c4=75;
c5=75;
c6=1000000;
c7=70;
c8=70;
c9=1000000;
c10=100;
c11=75;
c12=10000;
c13=100000;
c14=100000;

%Nilai k
k1=14;
k2=0.05;
k3=3;
k4=1;
k5=0.5;
k6=2.5;
k7=2;
k8=0.0005;
k9=0.001;
k10=0.0004;
k11=0.0004;
k12=0.066;
k13=0.0003;
k14=0.03;
k15=0.00006;
```

```

k16=0.5;
k17=0.06;
%pers nilai alpha
a=0.8;
a1=0.001;
a2=0.005;
a3=0.994;

b1=0.001;
b2=0.005;
b3=0.994;

N=50;

T0=1000;
Tmax=30000;

A0=8000;
D0=2000;
d=0.0001;

lambda=100;

fv=zeros(11,1);
fv(1)=(k8*X(8)+(k9*X(10)))*(c10/(c10+X(1)))-(muI10*X(1));
fv(2)=k13*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k14*X(9)*(1+(X(3)/(c7+X(3))))*(c/(c+X(1)))+k15*X(10)*(1+(X(4)/(X(4)+c8)))*(c/(c+X(1)))-(muI12*X(2));
fv(3)=k12*X(11)*(X(2)/(c11+X(2)))*(X(9)/(c12+X(9)))*(c9/(c9+X(7)))-(muG*X(3));
fv(4)=k10*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k11*X(9)*(c/(c+X(1)))-(muA*X(4));
fv(5)=k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)+(muBIBE*X(6))-((k1*X(7)+(k3*X(9)+(k4*X(10)))*(X(5)/(X(5)+c1))-(muBE*X(5)));
fv(6)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))+a/(1+(k16*(b1*(X(3)/(X(3)+c4))+b2*(X(4)/(X(4)+c8))+b3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*X(8))*X(6)*(1-(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)))-k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(6))-(muBI*X(6));
fv(7)=(1-((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0-(k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-(muMA*X(7));
fv(8)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-k2*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(8));
fv(9)=(((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0+((k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-(muMC*X(9));
fv(10)=k5*D0*(X(8)/(X(8)+c2))*(c3/(c3+X(7)))*(c/(c+X(1)))-(muMD*X(10));

```

$$fv(11) = k6 * T0 * (X(10) / (X(10) + c13)) * (X(2) / (X(2) + c5)) * (c / (c + X(1))) * (c6 / (c6 + X(7))) + k7 * X(11) * (1 - (X(11) / Tmax)) * (1 + (X(9) / (X(9) + c14))) * (c6 / (c6 + X(7))) - (muT * X(11));$$

```
function fv=tubernaikk16(T,X)
```

```
%Nilai laju kematian sel
```

```
muI10=5;
muI12=1188;
muMA=0.008;
muMI=0.05;
muBE=0;
muBI=0;
muBIBE=0.0001;
muMD=0.1;
muMC=0.02;
muT=0.3;
muA=55;
muG=2.16;
```

```
%Nilai c
```

```
c=50;
c1=100000;
c2=10000;
c3=1000000;
c4=75;
c5=75;
c6=1000000;
c7=70;
c8=70;
c9=1000000;
c10=100;
c11=75;
c12=10000;
c13=100000;
c14=100000;
```

```
%Nilai k
```

```
k1=14;
k2=0.05;
k3=3;
k4=1;
k5=0.5;
k6=2.5;
k7=2;
k8=0.0005;
k9=0.001;
k10=0.0004;
k11=0.0004;
k12=0.066;
k13=0.0003;
k14=0.03;
k15=0.00006;
k16=1;
k17=0.06;
%pers nilai alpha
```

```

a=0.8;
a1=0.001;
a2=0.005;
a3=0.994;

b1=0.001;
b2=0.005;
b3=0.994;

N=50;

T0=1000;
Tmax=30000;

A0=8000;
D0=2000;
d=0.0001;

lambda=200;

fv=zeros(11,1);
fv(1)=(k8*X(8)+(k9*X(10)))*(c10/(c10+X(1)))-(muI10*X(1));
fv(2)=k13*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k14*X(9)*(1+(X(3)/(c7+X(3))))*(c/(c+X(1)))+k15*X(10)*(1+(X(4)/(X(4)+c8)))*(c/(c+X(1)))-(muI12*X(2));
fv(3)=k12*X(11)*(X(2)/(c11+X(2)))*(X(9)/(c12+X(9)))*(c9/(c9+X(7)))-(muG*X(3));
fv(4)=k10*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k11*X(9)*(c/(c+X(1)))-(muA*X(4));
fv(5)=k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)+(muBIBE*X(6))-((k1*X(7)+(k3*X(9)+(k4*X(10)))*(X(5)/(X(5)+c1))-(muBE*X(5)));
fv(6)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))+a/(1+(k16*(b1*(X(3)/(X(3)+c4))+b2*(X(4)/(X(4)+c8))+b3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*X(8)))*X(6)*(1-(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)))-k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(6))-(muBI*X(6));
fv(7)=(1-((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0-(k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-(muMA*X(7));
fv(8)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-k2*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(8));
fv(9)=(((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0+((k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-(muMC*X(9));
fv(10)=k5*D0*(X(8)/(X(8)+c2))*(c3/(c3+X(7)))*(c/(c+X(1)))-(muMD*X(10));
fv(11)=k6*T0*(X(10)/(X(10)+c13))*(X(2)/(X(2)+c5))*(c/(c+X(1)))*(c6/(c6+X(7)))+k7*X(11)*(1-(X(11)/Tmax))*(1+(X(9)/(X(9)+c14)))*(c6/(c6+X(7)))-(muT*X(11));

```

```

function fv=tubernaikk16(T,X)
%Nilai laju kematian sel
muI10=5;
muI12=1188;
muMA=0.008;
muMI=0.05;
muBE=0;
muBI=0;
muBIBE=0.0001;
muMD=0.1;
muMC=0.02;
muT=0.3;
muA=55;
muG=2.16;

%Nilai c
c=50;
c1=100000;
c2=10000;
c3=1000000;
c4=75;
c5=75;
c6=1000000;
c7=70;
c8=70;
c9=1000000;
c10=100;
c11=75;
c12=10000;
c13=100000;
c14=100000;

%Nilai k
k1=14;
k2=0.05;
k3=3;
k4=1;
k5=0.5;
k6=2.5;
k7=2;
k8=0.0005;
k9=0.001;
k10=0.0004;
k11=0.0004;
k12=0.066;
k13=0.0003;
k14=0.03;
k15=0.00006;
k16=1;
k17=0.06;
%pers nilai alpha
a=0.8;
a1=0.001;
a2=0.005;
a3=0.994;

```

```

b1=0.001;
b2=0.005;
b3=0.994;

```

```

N=50;

```

```

T0=1000;
Tmax=30000;

```

```

A0=8000;
D0=2000;
d=0.0001;

```

```

lambda=10;

```

```

fv=zeros(11,1);
fv(1)=(k8*X(8)+(k9*X(10)))*(c10/(c10+X(1)))-(muI10*X(1));
fv(2)=k13*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)))*(c/(c+X(1)))+k14*X(9)*(1+(X(3)/(c7+X(3))))*(c/(c+X(1)))+k15*X(10)*(1+(X(4)/(X(4)+c8)))*(c/(c+X(1)))-(muI12*X(2));
fv(3)=k12*X(11)*(X(2)/(c11+X(2)))*(X(9)/(c12+X(9)))*(c9/(c9+X(7)))-(muG*X(3));
fv(4)=k10*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)))*(c/(c+X(1)))+k11*X(9)*(c/(c+X(1)))-(muA*X(4));
fv(5)=k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))+(muBIBE*X(6))-((k1*X(7))+(k3*X(9))+(k4*X(10)))*(X(5)/(X(5)+c1))-(muBE*X(5));
fv(6)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))+(a/(1+(k16*(b1*(X(3)/(X(3)+c4))+b2*(X(4)/(X(4)+c8))+b3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*X(8)))*X(6)*(1-(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)))-k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(6))-(muBI*X(6));
fv(7)=(1-((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0-(k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-(muMA*X(7));
fv(8)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-k2*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(8));
fv(9)=(((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0+((k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-(muMC*X(9));
fv(10)=k5*D0*(X(8)/(X(8)+c2))*(c3/(c3+X(7)))*(c/(c+X(1)))-(muMD*X(10));
fv(11)=k6*T0*(X(10)/(X(10)+c13))*(X(2)/(X(2)+c5))*(c/(c+X(1)))*(c6/(c6+X(7)))+k7*X(11)*(1-(X(11)/Tmax))*(1+(X(9)/(X(9)+c14)))*(c6/(c6+X(7)))-(muT*X(11));
clc;clear all;format long;
%solusi persamaan diferensial respon terhadap infeksi TBC
%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan
[T X]=ode45('tuber',0,100,[0 0 0 0 1000 1000 200 200 0 0 0]','5*10^-7);
[T0 X0]=ode45('tubernaiklambda',0,100,[0 0 0 0 1000 1000 200 200 0 0 0]','5*10^-7);

```

```
[T1 X1]=ode45('tuberturunlambda',0,100,[0 0 0 0 1000 1000 200 200
0 0 0]','5*10^-7');
```

```
figure (1);
plot(T,X(:,1),'.-',T0,X0(:,1),'.-',T1,X1(:,1),'.-');
title('Grafik I10(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('I10(t) (pg/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on
```

```
figure (2);
plot(T,X(:,2),'.-',T0,X0(:,2),'.-',T1,X1(:,2),'.-');
title('Grafik I12(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('I12(t) (pg/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on
```

```
figure (3);
plot(T,X(:,3),'.-',T0,X0(:,3),'.-',T1,X1(:,3),'.-');
title('Grafik Ig(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Ig(t) (pg/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on
```

```
figure (4);
plot(T,X(:,4),'.-',T0,X0(:,4),'.-',T1,X1(:,4),'.-');
title('Grafik Ia terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Ia(t) (pg/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on
```

```
figure (5);
plot(T,X(:,5),'.-',T0,X0(:,5),'.-',T1,X1(:,5),'.-');
title('Grafik Be (t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Be (sel/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on
```

```
figure (6);
plot(T,X(:,6),'.-',T0,X0(:,6),'.-',T1,X1(:,6),'.-');
title('Grafik Bi(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Bi (sel/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on
```

```
figure (7);
plot(T,X(:,7),'.-',T0,X0(:,7),'.-',T1,X1(:,7),'.-');
title('Grafik A terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
```

```

ylabel('A (sel/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on

figure (8);
plot(T,X(:,8),'.-',T0,X0(:,8),'.-',T1,X1(:,8),'.-');
title('Grafik Ai(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Ai (sel/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on

figure (9);
plot(T,X(:,9),'.-',T0,X0(:,9),'.-',T1,X1(:,9),'.-');
title('Grafik C(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('C (sel/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on

figure (10);
plot(T,X(:,10),'.-',T0,X0(:,10),'.-',T1,X1(:,10),'.-');
title('Grafik D(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('D (sel/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on

figure (11);
plot(T,X(:,11),'.-',T0,X0(:,11),'.-',T1,X1(:,11),'.-');
title('Grafik T(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('T (sel/mililiter)');
legend ('lambda=100','lambda=200','lambda=10')
hold on

```

Lampiran 5

Program Matlab Model pada Respon Infeksi Mtb (*Mycobacterium tuberculosis*)
dengan Nilai $k_{16} = 0.5$; $k_{16} = 1$; $k_{16} = 0.05$

```
function fv=tubernaikk16(T,X)
%Nilai laju kematian sel
muI10=5;
muI12=1188;
muMA=0.008;
muMI=0.05;
muBE=0;
muBI=0;
muBIBE=0.0001;
muMD=0.1;
muMC=0.02;
muT=0.3;
muA=55;
muG=2.16;

%Nilai c
c=50;
c1=100000;
c2=10000;
c3=1000000;
c4=75;
c5=75;
c6=1000000;
c7=70;
c8=70;
c9=1000000;
c10=100;
c11=75;
c12=10000;
c13=100000;
c14=100000;

%Nilai k
k1=14;
k2=0.05;
k3=3;
k4=1;
k5=0.5;
k6=2.5;
k7=2;
k8=0.0005;
k9=0.001;
k10=0.0004;
k11=0.0004;
k12=0.066;
k13=0.0003;
k14=0.03;
k15=0.00006;
```

```

k16=0.5;
k17=0.06;
%pers nilai alpha
a=0.8;
a1=0.001;
a2=0.005;
a3=0.994;

b1=0.001;
b2=0.005;
b3=0.994;

N=50;

T0=1000;
Tmax=30000;

A0=8000;
D0=2000;
d=0.0001;

lambda=1000;

fv=zeros(11,1);
fv(1)=(k8*X(8)+(k9*X(10)))*(c10/(c10+X(1)))-(muI10*X(1));
fv(2)=k13*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k14*X(9)*(1+(X(3)/(c7+X(3))))*(c/(c+X(1)))+k15*X(10)*(1+(X(4)/(X(4)+c8)))*(c/(c+X(1)))-(muI12*X(2));
fv(3)=k12*X(11)*(X(2)/(c11+X(2)))*(X(9)/(c12+X(9)))*(c9/(c9+X(7)))-(muG*X(3));
fv(4)=k10*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k11*X(9)*(c/(c+X(1)))-(muA*X(4));
fv(5)=k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)+(muBIBE*X(6))-((k1*X(7)+(k3*X(9)+(k4*X(10)))*(X(5)/(X(5)+c1))-(muBE*X(5)));
fv(6)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))+a/(1+(k16*(b1*(X(3)/(X(3)+c4))+b2*(X(4)/(X(4)+c8))+b3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*X(8)))*X(6)*(1-(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)))-k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(6))-(muBI*X(6));
fv(7)=(1-((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0-(k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-(muMA*X(7));
fv(8)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-k2*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(8));
fv(9)=(((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0+((k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-(muMC*X(9));
fv(10)=k5*D0*(X(8)/(X(8)+c2))*(c3/(c3+X(7)))*(c/(c+X(1)))-(muMD*X(10));

```

$$fv(11) = k_6 * T_0 * \left(\frac{X(10)}{X(10) + c_{13}} \right) * \left(\frac{X(2)}{X(2) + c_5} \right) * \left(\frac{c}{c + X(1)} \right) * \left(\frac{c_6}{c_6 + X(7)} \right) + k_7 * X(11) * \left(1 - \frac{X(11)}{T_{max}} \right) * \left(1 + \frac{X(9)}{X(9) + c_{14}} \right) * \left(\frac{c_6}{c_6 + X(7)} \right) - (\mu_T * X(11));$$

```
function fv=tubernaikk16(T,X)
```

```
%Nilai laju kematian sel
```

```
muI10=5;
muI12=1188;
muMA=0.008;
muMI=0.05;
muBE=0;
muBI=0;
muBIBE=0.0001;
muMD=0.1;
muMC=0.02;
muT=0.3;
muA=55;
muG=2.16;
```

```
%Nilai c
```

```
c=50;
c1=100000;
c2=10000;
c3=1000000;
c4=75;
c5=75;
c6=1000000;
c7=70;
c8=70;
c9=1000000;
c10=100;
c11=75;
c12=10000;
c13=100000;
c14=100000;
```

```
%Nilai k
```

```
k1=14;
k2=0.05;
k3=3;
k4=1;
k5=0.5;
k6=2.5;
k7=2;
k8=0.0005;
k9=0.001;
k10=0.0004;
k11=0.0004;
k12=0.066;
k13=0.0003;
k14=0.03;
k15=0.00006;
k16=1;
k17=0.06;
```

```

%pers nilai alpha
a=0.8;
a1=0.001;
a2=0.005;
a3=0.994;

b1=0.001;
b2=0.005;
b3=0.994;

N=50;

T0=1000;
Tmax=30000;

A0=8000;
D0=2000;
d=0.0001;

lambda=1000;

fv=zeros(11,1);
fv(1)=(k8*X(8)+(k9*X(10)))*(c10/(c10+X(1)))-(muI10*X(1));
fv(2)=k13*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k14*X(9)*(1+(X(3)/(c7+X(3))))*(c/(c+X(1)))+k15*X(10)*(1+(X(4)/(X(4)+c8)))*(c/(c+X(1)))-(muI12*X(2));
fv(3)=k12*X(11)*(X(2)/(c11+X(2)))*(X(9)/(c12+X(9)))*(c9/(c9+X(7)))-(muG*X(3));
fv(4)=k10*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k11*X(9)*(c/(c+X(1)))-(muA*X(4));
fv(5)=k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)+(muBIBE*X(6))-((k1*X(7)+(k3*X(9)+(k4*X(10)))*(X(5)/(X(5)+c1))-(muBE*X(5)));
fv(6)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))+(a/(1+(k16*(b1*(X(3)/(X(3)+c4))+b2*(X(4)/(X(4)+c8))+b3*(X(3)/(X(3)+c4)))*(X(4)/(X(4)+c8))))*X(8))*X(6)*(1-(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)))-k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)-(muMI*X(6))-(muBI*X(6));
fv(7)=(1-((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0-(k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4)))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-(muMA*X(7));
fv(8)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-k2*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)-(muMI*X(8));
fv(9)=(((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4)))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0+((k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*(X(3)/(X(3)+c4)))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-(muMC*X(9));
fv(10)=k5*D0*(X(8)/(X(8)+c2))*(c3/(c3+X(7)))*(c/(c+X(1)))-(muMD*X(10));
fv(11)=k6*T0*(X(10)/(X(10)+c13))*(X(2)/(X(2)+c5))*(c/(c+X(1)))*(c6/(c6+X(7)))+k7*X(11)*(1-(X(11)/Tmax))*(1+(X(9)/(X(9)+c14)))*(c6/(c6+X(7)))-(muT*X(11));

```

```

function fv=tuberturunk16(T,X)
%Nilai laju kematian sel
muI10=5;
muI12=1188;
muMA=0.008;
muMI=0.05;
muBE=0;
muBI=0;
muBIBE=0.0001;
muMD=0.1;
muMC=0.02;
muT=0.3;
muA=55;
muG=2.16;

%Nilai c
c=50;
c1=100000;
c2=10000;
c3=1000000;
c4=75;
c5=75;
c6=1000000;
c7=70;
c8=70;
c9=1000000;
c10=100;
c11=75;
c12=10000;
c13=100000;
c14=100000;

%Nilai k
k1=14;
k2=0.05;
k3=3;
k4=1;
k5=0.5;
k6=2.5;
k7=2;
k8=0.0005;
k9=0.001;
k10=0.0004;
k11=0.0004;
k12=0.066;
k13=0.0003;
k14=0.03;
k15=0.00006;
k16=0.05;
k17=0.06;

%pers nilai alpha
a=0.8;
a1=0.001;
a2=0.005;

```

```

a3=0.994;

b1=0.001;
b2=0.005;
b3=0.994;

N=50;

T0=1000;
Tmax=30000;

A0=8000;
D0=2000;
d=0.0001;

lambda=1000;

fv=zeros(11,1);
fv(1)=(k8*X(8)+(k9*X(10)))*(c10/(c10+X(1)))-(muI10*X(1));
fv(2)=k13*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k14*X(9)*(1+(X(3)/(c7+X(3))))*(c/(c+X(1)))+k15*X(10)*(1+(X(4)/(X(4)+c8)))*(c/(c+X(1)))-(muI12*X(2));
fv(3)=k12*X(11)*(X(2)/(c11+X(2)))*(X(9)/(c12+X(9)))*(c9/(c9+X(7)))-(muG*X(3));
fv(4)=k10*X(8)*(1+lambda*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))*(c/(c+X(1)))+k11*X(9)*(c/(c+X(1)))-(muA*X(4));
fv(5)=k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)+(muBIBE*X(6))-((k1*X(7))+(k3*X(9))+(k4*X(10)))*(X(5)/(X(5)+c1))-(muBE*X(5));
fv(6)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))+a/(1+(k16*(b1*(X(3)/(X(3)+c4))+b2*(X(4)/(X(4)+c8))+b3*(X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*X(8)))*X(6)*(1-(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d)))-(k2*N*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(6))-(muBI*X(6));
fv(7)=1-((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*((X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0-(k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*((X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-(muMA*X(7));
fv(8)=k1*X(7)*(X(5)/(X(5)+c1))-k2*X(8)*(X(6)^2/(X(6)^2+(N*X(8))^2+d))-(muMI*X(8));
fv(9)=(((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*((X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))*A0+((k17*X(7)*((a1*(X(3)/(X(3)+c4))+a2*(X(4)/(X(4)+c8))+a3*((X(3)/(X(3)+c4))*(X(4)/(X(4)+c8))))*(c/(c+X(1))))-(muMC*X(9));
fv(10)=k5*D0*(X(8)/(X(8)+c2))*(c3/(c3+X(7)))*(c/(c+X(1)))-(muMD*X(10));
fv(11)=k6*T0*(X(10)/(X(10)+c13))*(X(2)/(X(2)+c5))*(c/(c+X(1)))*(c6/(c6+X(7)))+k7*X(11)*(1-(X(11)/Tmax))*(1+(X(9)/(X(9)+c14)))*(c6/(c6+X(7)))-(muT*X(11));

clc;clear all;format long;
%solusi persamaan diferensial respon terhadap infeksi TBC
%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan

```

```

[T X]=ode45('tuber',0,100,[0 0 0 0 1000 1000 200 200 0 0
0]',5*10^-7);
[T0 X0]=ode45('tubernaikk16',0,100,[0 0 0 0 1000 1000 200 200 0 0
0]',5*10^-7);
[T1 X1]=ode45('tuberturunk16',0,100,[0 0 0 0 1000 1000 200 200 0 0
0]',5*10^-7);

figure (1);
plot(T,X(:,1),'-.',T0,X0(:,1),'-.',T1,X1(:,1),'-');
title('Grafik I10(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('I10(t) (pg/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (2);
plot(T,X(:,2),'-.',T0,X0(:,2),'-.',T1,X1(:,2),'-');
title('Grafik I12(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('I12(t) (pg/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (3);
plot(T,X(:,3),'-.',T0,X0(:,3),'-.',T1,X1(:,3),'-');
title('Grafik Ig(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Ig(t) (pg/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (4);
plot(T,X(:,4),'-.',T0,X0(:,4),'-.',T1,X1(:,4),'-');
title('Grafik Ia terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Ia(t) (pg/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (5);
plot(T,X(:,5),'-.',T0,X0(:,5),'-.',T1,X1(:,5),'-');
title('Grafik Be (t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Be (sel/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (6);
plot(T,X(:,6),'-.',T0,X0(:,6),'-.',T1,X1(:,6),'-');
title('Grafik Bi(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Bi (sel/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

```

```

figure (7);
plot(T,X(:,7),'.- ',T0,X0(:,7),'.- ',T1,X1(:,7),'.- ');
title('Grafik A terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('A (sel/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (8);
plot(T,X(:,8),'.- ',T0,X0(:,8),'.- ',T1,X1(:,8),'.- ');
title('Grafik Ai(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Ai (sel/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (9);
plot(T,X(:,9),'.- ',T0,X0(:,9),'.- ',T1,X1(:,9),'.- ');
title('Grafik C(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('C (sel/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (10);
plot(T,X(:,10),'.- ',T0,X0(:,10),'.- ',T1,X1(:,10),'.- ');
title('Grafik D(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('D (sel/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

figure (11);
plot(T,X(:,11),'.- ',T0,X0(:,11),'.- ',T1,X1(:,11),'.- ');
title('Grafik T(t) terhadap t')
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('T (sel/mililiter)');
legend ('k16=0.5','k16=1','k16=0.05')
hold on

```