

**SIMULASI MODEL SEL T CD8+ PADA INFEKSI
MIKOBACTERIUM TUBERKULOSIS**

SKRIPSI

Oleh:
AYUB JUANG FAHLAFI
NIM. 07610001



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2014**

**SIMULASI MODEL SEL T CD8+ PADA INFEKSI
MIKOBAKTERIUM TUBERKULOSIS**

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:
AYUB JUANG FAHLAFI
NIM. 07610001**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2014**

**SIMULASI MODEL SEL T CD8+ PADA INFEKSI
MIKOBAKTERIUM TUBERKULOSIS**

SKRIPSI

**Oleh:
AYUB JUANG FAHLAFI
NIM. 07610001**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji
Tanggal: 29 Agustus 2014

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414200312 1 001

Dr. Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Dr. Abdussakir, M. Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

**SIMULASI MODEL SEL T CD8+ PADA INFEKSI
MIKOBACTERIUM TUBERKULOSIS**

SKRIPSI

Oleh:
AYUB JUANG FAHLAFI
NIM. 07610001

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi dan
Dinyatakan Diterima sebagai Salah Satu Persyaratan
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)
Tanggal: 29 Agustus 2014

Susunan Dewan Penguji		Tanda Tangan
Penguji Utama	: <u>Ari Kusumastuti, S.Si M.Pd</u> NIP. 19760318 200604 1 002	()
Ketua Penguji	: <u>Drs. H. Turmudi, M.Si</u> NIP. 19731010 2001122 001	()
Sekretaris Penguji	: <u>Dr. Usman Pagalay, M.Si</u> NIP. 19650414200312 1 001	()
Anggota Penguji	: <u>Dr. Abdussakir, M.Pd</u> NIP. 19751006 200312 1 001	()

Mengesahkan,
Ketua Jurusan Matematika

Dr. Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertandatangan di bawah ini:

Nama : Ayub Juang Fahlafi

NIM : 07610001

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Simulasi Model Sel T CD8+ pada Infeksi Mikobakterium
Tuberkulosis

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

Malang, 27 Agustus 2014
Yang membuat pernyataan,

Ayub Juang Fahlafi
NIM. 07610001

MOTO

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"Berpikir Langit, Berkarya Bumi"



PERSEMBAHAN

**Dengan Menyebut Nama Allah
Yang Maha Pengasih, Maha Penyayang**

Dengan mengucapkan rasa syukur kepada
Allah Ta'ala.

Karya ini penulis persembahkan kepada kedua orang tua tercinta, yaitu bapak
Widji Santoso, dan ibu Sudarsih
Yang selalu memberikan motivasi, do'a dan restunya
Serta kakak penulis, Alim Aziz Saputro
yang selalu memberikan motivasi dan do'a untuk terus bangkit dan juga
kepada Kamas Mu'in yang selalu memotivasi, memberikan dorongan serta
nasehat yang bijak bagi penulis dalam menyelesaikan skripsi

KATA PENGANTAR

Assalâmu'alaikum Wr. Wb.

Syukur alhamdulillah penulis haturkan ke hadirat Allah Ta'ala yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi di Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sekaligus menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Selanjutnya penulis ucapkan terima kasih seiring do'a dan harapan *jazâkumullâhu khoiron katsiron bi ahsanil jazâ'* kepada semua pihak yang telah membantu penulis dalam menyelesaikan skripsi ini. Ucapan terima kasih ini penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Mudjia Rahardjo, M.Si, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. drh. Hj. Bayyinatul M., M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Abdussakir, M.Pd, selaku ketua Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, dan selaku pembimbing skripsi bidang keagamaan.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si selaku pembimbing skripsi bidang Matematika.
5. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
6. Ayahanda dan Ibunda tercinta yang senantiasa memberikan do'a dan restunya kepada penulis dalam menimba ilmu.

7. Kakak-kakak dan adik-adik penulis, yang selalu memberikan semangat kepada penulis.
8. Sahabat-sahabat penulis di Jurusan Matematika dan di luar Jurusan Matematika.
9. Semua pihak yang ikut membantu dalam menyelesaikan skripsi ini, baik berupa materiil maupun moril.

Penulis menyadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini masih terdapat kekurangan dan penulis berharap semoga skripsi ini memberikan manfaat kepada para pembaca, khususnya bagi penulis secara pribadi. *Âmîn Yâ Rabbal 'Âlamîn.*

Wassalâmu'alaikum. Wr. Wb.

Malang, Agustus 2014

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGANTAR	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
المخلص	xvii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	4
1.4 Batasan Masalah.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
1.6 Metode Penelitian.....	5
1.7 Sistematika Penulisan.....	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Persamaan Diferensial.....	7
2.2 Sistem Persamaan Diferensial.....	7
2.3 Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier.....	8
2.4 Sistem Persamaan Diferensial Linier dan Tak Linier.....	9
2.5 Model Logistik.....	11
2.6 Tuberkulosis.....	11
2.7 Patogenesis Tuberkulosis.....	14
2.8 Gejala dan Tanda Penderita Tuberkulosis.....	14
2.9 Immunologi Mikobakterium Tuberkulosis.....	16
2.9.1 Sel T CD4 ⁺	16
2.9.2 Sitokin.....	17
2.9.3 CTL.....	20
2.9.4 Makrofag.....	21
2.10 Sel T CD8 ⁺	23
2.10.1 Definisi Sel T CD8 ⁺	23
2.10.2 Peran Sel T CD8 ⁺ pada Mikobakterium Tuberkulosis.....	23
2.11 Analisis Model Sel T CD8 ⁺ pada Mikobakterium Tuberkulosis.....	24
2.12 Pemodelan Matematika dalam Perspektif Islam.....	26
2.12.1 Konsep Matematika dalam Al-Quran.....	26
2.12.2 Kesehatan dalam Wawasan Keislaman.....	28

BAB III PEMBAHASAN

3.1	Identifikasi Model Matematika	30
3.2	Interpretasi Model Matematika	31
3.3	Model Matematika.....	38
3.4	Nilai Estimasi untuk Parameter	44
3.5	Hasil Simulasi.....	48
3.6	Urgensi Al-Quran pada Diri Seorang Muslim.....	56

BAB IV PENUTUP

4.1	Kesimpulan	59
4.2	Saran.....	59

DAFTAR PUSTAKA	60
-----------------------------	-----------

LAMPIRAN



DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 Alur Gejala Penderita Tuberkulosis	15
Gambar 1.2 Mekanisme T_1 dan T_2	17
Gambar 1.3 Interaksi Sel T dan B sebagai Antibodi.....	19
Gambar 1.4 Interaksi Beberapa Sel pada Sitotoksik sel T	21
Gambar 1.5 Kontribusi Makrofag dalam Sistem Kekebalan Tubuh.....	21
Gambar 1.6 Makrofag teraktifasi	22
Gambar 1.7 Skema Dinamik Sel T $CD8^+$	24
Gambar 1.8 Perubahan dan Interaksi antara Setiap Populasi Sel pada Model	30
Gambar 1.9 Grafik Populasi Makrofag non Aktif terhadap Waktu t.....	48
Gambar 2.0 Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi terhadap Waktu t.....	49
Gambar 2.1 Grafik Populasi Makrofag Teraktifasi terhadap Waktu t.....	49
Gambar 2.2 Grafik Populasi Sel T_0 terhadap Waktu t	50
Gambar 2.3 Grafik Populasi Sel T_1 terhadap Waktu t.....	50
Gambar 2.4 Grafik Populasi Sel T_2 terhadap Waktu t	51
Gambar 2.5 Grafik Populasi Sel T $CD8^+$ terhadap Waktu t	51
Gambar 2.6 Konsentrasi TNF – α terhadap Waktu t.....	52
Gambar 2.7 Konsentrasi IFN – γ terhadap Waktu t	53
Gambar 2.8 Konsentrasi IL – 12 terhadap Waktu t	53
Gambar 2.9 Konsentrasi IL – 10 terhadap Waktu t.....	54
Gambar 3.0 Konsentrasi IL – 4 terhadap Waktu t.....	54
Gambar 3.1 Grafik populasi B_I terhadap t	55
Gambar 3.2 Grafik Populasi B_E terhadap t	56

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Nilai Estimasi Parameter.....	44
---	----



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Program Matlab pada Simulasi Model Sel T CD8 ⁺	61
Lampiran 2 Program Maple pada Simulasi Model Sel T CD8 ⁺	65



ABSTRAK

Fahlafi, Ayub Juang. 2014. **Simulasi Model Sel T CD8+ pada Infeksi Mikobakterium Tuberkulosis**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si
(II) Dr. Abdussakir, M.Pd

Kata Kunci: simulasi model, mikobakterium tuberkulosis, sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺, bakteri ekstraseluler (B_E), bakteri intraseluler (B_I).

Tuberkulosis (TB) masih merupakan masalah kesehatan di dunia, karena prevalensinya yang semakin meningkat dan hasil pengobatan yang kurang memuaskan. Hal ini diduga karena pemahaman yang kurang lengkap mengenai peran sistem imun pada infeksi mycobacterium tuberculosis (Mtb). Saat ini telah diketahui bahwa respon imun yang berperan dalam mengontrol perkembangan kuman tersebut adalah sel makrofag, limfosit T dan sitokin.

Penelitian ini telah membuat model matematika dari interaksi antara makrofag, limfosit T dan sitokin pada infeksi Mtb di dalam paru paru.

Dalam menyelesaikan sistem persamaan diferensial non-linear orde satu menggunakan ODE45 berbantuan matlab dan maple. Penelitian ini telah mengkonstruksi model matematika pada interaksi makrofag, sitokin, sel T CD4⁺ (T_0, T_1, T_2) dan sel T CD8⁺ (T_{80}, T_8, T_c). Berdasarkan analisis perilaku dinamik laju pergerakan (T_8 dan T_c) pada infeksi Mikobakterium Tuberkulosis dimulai pada saat $t = 0$ sampai $t = 10$, T_8 mengalami kenaikan hingga $T_8 = 5 \times 10^5$, sedangkan T_c pada saat $t = 0$ sampai $t = 100$ mengalami kenaikan saat $T_c = 0.1 \times 10^5$, dengan T_8 dan T_c mengalami kestabilan tetap dimulai pada saat $t = 100$ sampai hari berikutnya.

ABSTRACT

Fahlafi, Ayub Juang. 2014. **Model Simulation CD8+ T Cells on Mycobacterium Tuberculosis Infection**. Thesis. Department of Mathematics Faculty of Science and Technology of the State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang.

Advisor: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si
(II) Dr. Abdussakir, M.Pd

Keywords: model simulation, mycobacterium tuberculosis, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, intraceluler bacteriy, extraceluler bacteriy.

Tuberculosis (TB) remains a health problem in the world, due to the increasing prevalence and treatment outcomes are less satisfactory. This is presumably due to a complete lack of understanding of the role of the immune system to the infection of mycobacterium tuberculosis (Mtb). Currently it is known that the immune response plays a role in controlling the development of the germ cells are macrophages, T lymphocytes and cytokines.

This study produced a mathematical model of the interaction between macrophages, T lymphocytes and cytokines pda Mtb infection in the lungs.

In solving the system of non-linear differential equations of first order we use ODE45 aided by matlab and maple. This study has constructed models of mathematic at macrophage interaction, cytokine, CD4⁺ T cells, and CD8⁺ T cells.

Based on the analysis of the dynamic behavior of the rate of movement (T_8 and T_c) in Mycobacteria Tuberculosis infection begins at $t = 0$ to $t = 10$, T_8 increase to $T_8 = 5 \times 10^5$, and T_c while at $t = 0$ to $t = 100$ increased when $T_c = 0.1 \times 10^5$, with T_8 stability remain T_c experience begins at $t = 100$ until the next day.

المخلصا

جواع فحلفي، ايوب. ٢٠١٤. محاكاة النموذج خلية $CD8^+$ على العدوى السلل يكوباكتيريوم. البحث الجامعي. قسم الرياضيات كلية العلوم والتكنولوجيا لجامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج. المشرف: (١) الدكتو عثمان فغلي، الماجستير (٢) الدكتو عبدالشاکر، الماجستير

الكلمات الرئيسية : السلل ميكوباكتيريوم، محاكاة نموذج ، خلية $CD4^+$ خلية $CD8^+$ البكتيريا داخل الخلايا، البكتيريا خارج الخلية .

السلل (TB) لا تزال مشكلة صحية في العالم، نظرا لنتائج انتشار وعلاج زيادة أقل مرضية. هذا هو المفترض بسبب انعدام تام للفهم دور الجهاز المناعي للعدوى السلل المتقطرة (السلية المتقطرة). حاليا من المعروف أن الاستجابة المناعية تلعب دورا في السيطرة على تطور الخلايا الجرثومية الضامة، والخلايا الليمفاوية T الليمفاوية.

جعلت هذه الدراسة تنتجى الى نموذج رياضي للتفاعل بين الضامة، والخلايا الليمفاوية T الليمفاوية المساعد الشخصي الرقمي عدوى السلية المتقطرة في الرئتين.

في حل نظام المعادلات التفاضلية غير الخطية إستخدمنا طريقة ODE45 أجل بمساعدة MATLAB وMAPLE. هذا البحث إلى بناء نموذج رياضي على تفاعل الضامة، الليمفاوية، $CD4^+$ خلايا (T_0, T_1, T_2) وخلايا $CD8^+$ (T_8, T_{80}, T_c).

استنادا إلى تحليل السلوك الديناميكي من معدل الحركة (T_8 و T_c) في عدوى السلل ميكوباكتيريا يبدأ في $t = 0$ إلى $t = 10$. لـ $T_8 = 5 \times 10^5$ ، في حين T_c في $t = 0$ إلى $t = 100$ يبدأ في $t = 0$ إلى $t = 100$ مع استقرار $T_c = 0.1 \times 10^5$ و T_8 تبقى تجربة في $t = 100$ حتى اليوم التالي.



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Mikroorganisme atau mikroba adalah organisme yang berukuran sangat kecil dan hanya dapat diamati dengan menggunakan mikroskop. Mikroorganisme terdapat dimana-mana. Interaksinya dengan sesama mikroorganisme ataupun organisme lain dapat berlangsung dengan cara yang aman dan menguntungkan maupun merugikan (Abadiyah, 2009).

Mikroorganisme di dunia ini ada yang menguntungkan dan ada juga yang merugikan. Mikroorganisme yang menguntungkan dapat dimanfaatkan untuk kepentingan kesejahteraan hidup manusia. Akan tetapi, banyak juga mikroorganisme yang tidak menguntungkan yaitu dengan menyebabkan terjadinya penyakit pada tubuh manusia. Salah satu mikroorganisme yang dapat menyebabkan atau menginfeksi manusia adalah mikobakterium tuberkulosis. Bakteri ini dapat mengakibatkan penyakit tuberkulosis pada manusia. Tuberkulosis itu sendiri merupakan salah satu penyakit yang mematikan dan berbahaya di dunia.

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh mikobakterium tuberkulosis, yang sebagian besar menyerang paru-paru. Pada umumnya mikobakterium tuberkulosis menyerang paru-paru tapi dapat juga menyerang jaringan di luar paru-paru (ekstra paru) yaitu sistem saraf pusat, sistem limfatik, sistem genitourinari, tulang sendi dan peritoneum.

Ketika seseorang terinfeksi tuberkulosis, penyakit tersebut dapat berkembang menjadi tuberkulosis aktif. Perkembangan infeksi mikobakterium tuberkulosis

menjadi tuberkulosis aktif dalam inang dapat dibagi dalam 5 tahap, yakni *droplet nuclei*, infeksi harian, model imun, pertumbuhan tuberkulosis, dan *caseous centers*.

Allah Ta'ala telah menciptakan manusia dengan sangat sempurna. Pada saat bakteri, virus maupun jamur masuk kedalam tubuh, tubuh tidak akan diam saja karena Allah telah meletakkan sistem imun pada tubuh manusia agar dapat terhindar dari berbagai bentuk penyakit, metode yang digunakan sebagai sistem imun adalah dengan mendengarkan Al-Quran, Mendengarkan Al-Quran ternyata dapat mengaktifkan sistem kekebalan tubuh dan menghindarkan dari penyakit kronis yang tak bisa sembuh. Sebagaimana dalam Al-Quran surat Al-Israa: 82;

وَنُنَزِّلُ مِنَ الْقُرْآنِ مَا هُوَ شِفَاءٌ وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ وَلَا يَزِيدُ الظَّالِمِينَ إِلَّا خَسَارًا



“Dan Kami turunkan dari Al Quran suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al Quran itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian.”

Ini membuktikan bahwa Al-Quran memiliki pengaruh terhadap fungsi-fungsi organ tubuh, semakin bersungguh sungguh untuk mempelajari Al-Quran, semakin besar pula pengaruh kedahsyatannya di dalam tubuh manusia. Oleh karena itu, Allah Ta'ala telah menjadikan anggota tubuh manusia dengan sangat baik dan sempurna. Sehingga manusia dapat terhindar dari segala penyakit. Allah Ta'ala menciptakan bakteri mikobakterium tuberkulosis maka Allah Ta'ala pula yang telah menciptakan sistem imun yang berupa sel T CD8⁺ yang telah Allah Ta'ala berikan di dalam tubuh manusia sehingga tubuh menjadi kebal terhadap segala penyakit seperti tuberkulosis.

Sel T CD8⁺ (limfosit CD8) adalah jenis sel darah putih yang membantu mengatur dan melaksanakan respon kekebalan tubuh. Sel CD8 termasuk supresor-T dan sel sitotoksik limfosit-T.

Fungsi utama sel CD8⁺ yaitu dapat menyingkirkan sel terinfeksi virus, menghancurkan sel ganas dan sel histoin kompatibel yang menimbulkan penolakan pada transplantasi. Dalam keadaan tertentu, CD8⁺ dapat juga menghancurkan sel yang terinfeksi bakteri intraselular. Sel CD8⁺ menimbulkan sitolisi melalui perforin/ granzim, fasL/ fas (apoptosis), TNF – α dapat memacu produksi sitokin Th1 dan Th2.

Pemodelan matematika adalah suatu proses yang menjalani tiga tahap yaitu perumusan model matematika, penyelesaian analisis model matematika dan penginterpretasian hasil model. Secara umum model matematika merupakan representasi perilaku suatu sistem ke dalam bentuk persamaan atau sekumpulan persamaan diferensial. Menganalisis perilaku model matematika pada infeksi mikobakterium tuberkulosis, penting dilakukan untuk mengetahui bagaimana model matematika yang dituangkan dalam suatu sistem persamaan matematika tersebut, menggambarkan interaksi pada semua variabel.

Model matematika pada mekanisme sistem imun dengan mikobakterium tuberkulosis di dalam paru-paru diperbaharui oleh E. Wigginton dan Denise Kirschner (2001) dengan judul *A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with Mycobacterium tuberculosis*.

Masalah yang diangkat dalam skripsi ini adalah bagaimana mengetahui simulasi model dari Sel T CD8⁺ dengan merujuk pada jurnal dari Denise E .

Kirschner (2007) yang berjudul “*Contribution of CD8⁺ T Cells to Control of Mycobacterium Tuberculosis Infection*” yang melibatkan populasi sel T CD4⁺ (T₀, T₁, T₂) dan sel T CD8⁺ (T₈, T_C). Sitokin yang terlibat adalah Interleukin-4 (IL – 4), IL – 10, IL – 12, TNF – α dan IFN – γ . Populasi makrofag terdiri dari makrofag teraktivasi M_A, makrofag resting (M_R) dan makrofag terinfeksi (M_I). Populasi bakteri terdiri dari bakteri ekstraselular (B_E) dan bakteri Intraseluler (B_I)

Berdasarkan uraian di atas, penulis tertarik untuk membahas dan mengkaji tentang simulasi model matematika terhadap infeksi mikobakterium tuberkulosis.

Dengan mengangkat tema tulisan ini dengan judul “Simulasi Model Sel T CD8⁺ pada Infeksi Mikobakterium Tuberkulosis”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah bagaimana mensimulasikan model sel T CD8⁺ pada infeksi Mikobakterium Tuberkulosis

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan dari penulisan ini adalah dapat mensimulasikan model sel T CD8⁺ pada infeksi Mikobakterium Tuberkulosis.

1.4 Batasan Masalah

Pada penulisan ini, penulis hanya membahas tentang simulasi model Sel T CD8⁺ pada infeksi Mikobakterium Tuberkulosis dengan model dinamika populasi sel enam dan menggunakan model matematika yang dirumuskan oleh Dhruv Sud, Carolyn Bigbee, Joanne L. Flynn, and Denise E. Kirschner.

1.5 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian ini adalah sebagai sarana pemahaman aplikasi matematika dalam kehidupan sehari-hari khususnya dalam bidang kesehatan. Selain itu, skripsi ini dapat digunakan untuk mengetahui perkembangan jumlah sel CD8 penderita Tuberkulosis.

1.6 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan penulis pada penelitian ini adalah kajian kepustakaan atau *library research* yaitu dengan menelaah dan mempelajari buku, jurnal dan referensi lain yang mendukung penelitian.

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

1. Mengidentifikasi model matematika.
2. Interpretasi model matematika.
3. Mengestimasi nilai parameter dari model matematika.
4. Menyelesaikan model matematika pada model dinamika populasi sel, termasuk makrofag (Resting, sub-populasi yang terinfeksi, dan diaktifkan) dan jumlah sel T CD4⁺ (T_0, T_1, T_2), sel T CD8⁺ (T_{80}, T_8, T_C), 4 Sitokin (IFN- γ , IL-12, IL-10, and IL-4), dan dua sub-populasi bakteri (Intraseluler dan Ekstraseluler) dengan bantuan Matlab dan Maple.
5. Menginterpretasikan grafik hasil solusi numerik.
6. 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 kedalam beberapa subbab dengan rumusan sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Pendahuluan meliputi: latar belakang, tujuan penelitian, rumusan masalah, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Mencakup hal-hal yang mendasari dalam teori yang dikaji.

Bab III Pembahasan

Berisi tentang paparan hasil kajian yang meliputi identifikasi, interpretasi model matematika pada sel T CD8⁺ pada infeksi mikobakterium tuberkulosis.

Bab IV Penutup

Berisi kesimpulan akhir penelitian dan saran untuk pengembangan penelitian selanjutnya yang lebih baik.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Persamaan Diferensial

Definisi 1.

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

Definisi 2.

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

Contoh 1:

- 1) $y' + xy = 4$
- 2) $y'' + 5y' + 6y = \cos x$
- 3) $y'' = (1 + y'^2)(x^2 + y^2)$

(Finizio, 1988:12).

2.2 Sistem Persamaan Diferensial

Definisi 3.

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

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

$$\frac{dx_1}{dt} = g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = g_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n)$$

⋮

$$\frac{dx_n}{dt} = g_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n)$$

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

2.3 Persamaan Diferensial Linier dan Persamaan Diferensial Tak Linier

Definisi 4.

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

Definisi 5.

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

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

Dimana a_0 tidak nol. Diasumsikan a_0, a_1, \dots, a_n dan F adalah fungsi-fungsi kontinu pada interval $a \leq x \leq b$ dan $a_0(x) \neq 0$ untuk setiap x pada $a \leq x \leq b$. $F(x)$ disebut bentuk *nonhomogen*. Jika F sama dengan nol maka disebut persamaan *homogen* (Finizio, 1988).

Contoh 2:

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

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

(Finizio, 1988).

Definisi 6.

Persamaan diferensial tak linier adalah persamaan diferensial yang bukan persamaan diferensial linier (Finizio, 1988:5).

Contoh 3:

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

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

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

2.4 Sistem Persamaan Diferensial Linier dan Sistem Persamaan Diferensial

Tak Linier

Definisi 7.

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

$$\dot{x}_1 = a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + f_1(t)$$

$$\dot{y}_1 = a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + f_2(t)$$

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

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

$$\dot{x}_1 = a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \cdots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t)$$

$$\dot{x}_2 = a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \cdots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t)$$

⋮

$$\dot{x}_n = a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \cdots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t)$$

Atau secara singkat:

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

(Finizio, 1988:133).

Definisi 8.

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

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

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

di mana $ad - bc \neq 0$

(Aliyah, 2007:12).

Dalam menyelesaikan sistem persamaan diferensial linier dan sistem persamaan diferensial tak linier dapat juga menggunakan metode eksplisit yang diperluas sesuai dengan tingkat kesukaran, yaitu dengan metode eliminasi (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial dalam dua fungsi yang tak diketahui dan dengan koefisien konstan) dan dengan metode matriks (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial dalam n buah fungsi yang tak diketahui dan dengan koefisien konstan). Persamaan diferensial tak linier dan sistem persamaan diferensial tak linier seringkali muncul dalam penerapan. Tetapi, hanya

beberapa tipe persamaan diferensial tak linier (sebagai contoh: terpisah, homogen, eksak) yang dapat diselesaikan secara eksplisit (Aliyah, 2007:12).

2.5 Model Logistik

Model logistik adalah model yang menggambarkan pertumbuhan populasi.

Model tersebut dideskripsikan sebagai berikut:

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

di mana r, K adalah konstanta positif. Konstanta r adalah laju pertumbuhan intrinsik karena perbandingan laju pertumbuhan untuk N diperkirakan sama dengan r . Konstanta positif K biasanya mengarah pada daya kapasitas kesehatan lingkungan yaitu kemampuan menahan populasi agar tetap maksimum (Munir, 2006:486).

2.6 Tuberkulosis

Tuberkulosis adalah penyakit menular langsung yang disebabkan oleh mikobakterium tuberkulosis, yang sebagian besar menyerang paru-paru. mikobakterium tuberkulosis termasuk basil gram positif, berbentuk batang, dinding selnya mengandung kompleks lipida-glikolipida serta lilin (wax) yang sulit ditembus zat kimia. Umumnya mikobakterium tuberkulosis menyerang paru dan sebagian kecil organ tubuh lain. Kuman ini mempunyai sifat khusus, yakni tahan terhadap asam pada pewarnaan, hal ini dipakai untuk identifikasi dahak secara mikroskopis. Sehingga disebut sebagai Basil Tahan Asam (BTA). Mikobakterium tuberkulosis cepat mati dengan matahari langsung, tetapi dapat bertahan hidup pada tempat yang gelap dan lembab. Dalam jaringan tubuh, kuman dapat *dormant* (tertidur sampai beberapa tahun). TB timbul berdasarkan kemampuannya untuk memperbanyak diri di dalam sel-sel fagosit.

Sumber penularan adalah penderita tuberculosis BTA positif pada waktu batuk atau bersin, penderita menyebarkan kuman ke udara dalam bentuk *droplet* (percikan dahak). *Droplet* yang mengandung kuman dapat bertahan di udara pada suhu kamar selama beberapa jam. Orang dapat terinfeksi kalau *droplet* tersebut terhirup kedalam saluran pernafasan. Jadi penularan tuberculosis tidak terjadi melalui perlengkapan makan, baju, dan perlengkapan tidur. Setelah kuman tuberculosis masuk ke dalam tubuh manusia melalui pernafasan, kuman tuberculosis tersebut dapat menyebar dari paru kebagian tubuh lainnya, melalui sistem peredaran darah, sistem saluran limfe, saluran nafas, atau penyebaran langsung ke bagian-bagian tubuh lainnya.

Ketika seseorang terinfeksi tuberculosis, dapat berkembang menjadi tuberculosis aktif. Perkembangan infeksi mikobakterium tuberculosis menjadi tuberculosis aktif dalam inang dapat dibagi dalam 5 tahap.

Tahap pertama, *droplet nuclei* terhirup oleh manusia dimana satu *droplet nuclei* mengandung tidak lebih dari 3 basil bakteri. *Droplet nuclei* dapat dihasilkan selama berbicara, batuk dan bersin. Satu kali batuk, berbicara selama 5 menit dan menyanyi selama 1 menit dapat menyebarkan 300 *droplet nuclei*, sedangkan bersin dapat menyebarkan *droplet nuclei* sejauh 3 meter (Aliyah, 2009).

Tahap kedua dimulai 7-21 hari setelah terinfeksi, *M. tuberculosis* memperbanyak diri dalam makrofag yang tidak aktif, sampai makrofag tersebut pecah. Kemudian makrofag lain yang aktif mulai muncul dari sistem darah tepi dan memfagositosis mikobakterium tuberculosis, tetapi akhirnya makrofag ini

juga kembali tidak aktif sehingga tidak dapat memusnahkan mikobakterium tuberkulosis (Baratawidjaja, 2009).

Pada tahap ketiga terbentuk respon imun selular. Limfosit khususnya sel T, mengenali antigen dengan bantuan molekul *Major Histocompatibility Complex* (MHC) selanjutnya akan terjadi aktivasi sel T dan pembebasan sitokin yaitu interferon gamma (IFN γ). Pembebasan IFN γ akan mengaktifasi makrofag dan makrofag yang teraktivasi inilah yang mampu memusnahkan mikobakterium tuberkulosis. Pada tahap ketiga ini juga terbentuk tuberkuli dan mikobakterium tuberkulosis tidak dapat memperbanyak diri dalam keadaan tuberkuli, karena pH sangat rendah dan jumlah oksigen terbatas. Mikobakterium tuberkulosis dapat tahan dalam keadaan tuberkuli selama periode waktu tertentu (Pagalay, 2009).

Pada tahap keempat terjadi pertumbuhan tuberkulosis. Walaupun banyak terdapat makrofag aktif disekitar tuberkulosis, juga banyak terdapat makrofag yang tidak atau kurang aktif. Mikobakterium tuberkulosis menggunakan makrofag tidak atau kurang aktif ini untuk bereplikasi sehingga tuberkulosis dapat tumbuh dan menyerang bronkus menyebabkan infeksi mikobakterium tuberkulosis dapat menyebar ke bagian lain paru-paru. Tuberkulosis juga dapat menyerang arteri atau pembuluh darah lainnya dan menyebabkan tuberkulosis ekstraparu (Baratawidjaja, 2009).

Pada tahap kelima, *caseous centers* tuberkulosis mencair dengan alasan yang tidak diketahui. Cairan ini sangat mendukung pertumbuhan mikobakterium tuberkulosis dan mikobakterium tuberkulosis mulai memperbanyak diri secara ekstrasel dengan cepat. Jumlah mikobakterium tuberkulosis yang banyak akan menyebabkan lapisan jaringan terdekat dengan bronkhi mengalami nekrosis dan

rusak, menimbulkan rongga dan menyebabkan mikobakterium tuberkulosis dapat menyebar ke udara dan bagian lain paru-paru (Abadiyah, 2009).

2.7 Patogenesis Tuberkulosis

Tuberkulosis terjadi pada individu yang terpapar pertama kali dengan kuman tuberkulosis, sedangkan tuberkulosis kronik (reaktivasi atau pasca primer) adalah reaktivasi infeksi tuberkulosis pada suatu fokes dorman yang terjadi beberapa tahun lalu (Pagalay, 2009:79).

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

1. Sembuh dengan tidak meninggalkan cacat sama sekali
2. Sembuh dengan meninggalkan sedikit bekas (antara lain sarang *Ghon*, garis-garis fibrotik, sarang perkapuran di hilus).
3. Berkomplikasi dan menyebar.

2.8 Gejala dan Tanda Penderita Tuberkulosis

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

Gejala utama pada penderita tuberkulosis adalah:

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

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

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



Gambar 1.1: Alur Gejala Penderita Tuberkulosis

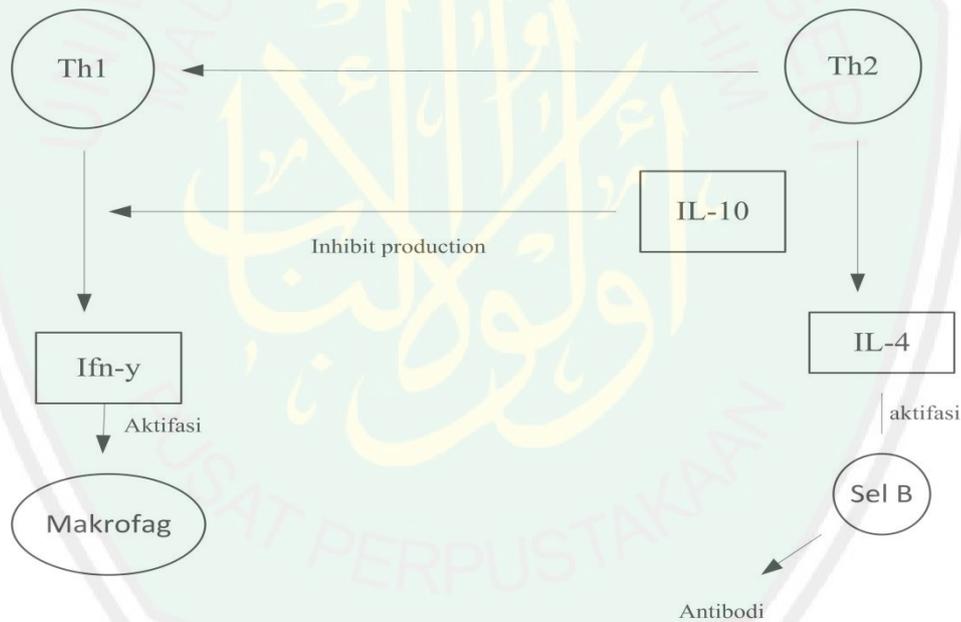
2.9 Imunologi Mikobakterium Tuberkulosis

2.9.1 Sel T CD4+

Berikut akan dibahas sekilas tentang sel-sel T yang berperan sebagai penghantar imunitas yang dimediasi sel dalam respons imun adaptif yang digunakan untuk mengontrol patogen intraseluler serta meregulasi respons sel B. Dalam proses ini termasuk aktivasi sel imun lainnya dengan pelepasan sitokin. Terdapat 2 subset utama limfosit, yang dibedakan dengan keberadaan molekul (petanda) permukaan CD4 dan CD8. Limfosit T yang mengekspresikan CD4 juga dikenal sebagai sel T penolong, penghasil sitokin terbanyak. Subset ini dibagi lagi menjadi Th1 dan Th2, dan sitokin yang dihasilkan disebut sebagai sitokin tipe Th1 dan sitokin tipe Th2. Sitokin tipe Th1 cenderung menghasilkan respons proinflamatori yang bertanggung jawab terhadap killing parasit intraseluler dan mengabadikan respons autoimun. Termasuk dalam sitokin tipe Th1 ini terutama interferon gamma, selain interleukin-2, serta limfotoksin- α yang merangsang imunitas tipe 1, ditandai aktivitas fagositik yang kuat. Respons proinflamatori yang berlebihan akan mengakibatkan kerusakan jaringan yang tidak terkontrol. Tubuh mempunyai suatu mekanisme untuk menetralkan aksi mikrobisidal berlebih yang dimediasi Th1 ini, yaitu dengan respons Th2.

Sitokin yang termasuk dalam mekanisme Th2 ini adalah interleukin 4, 5, 9, dan 13, yang disertai IgE dan respons eosinofilik dalam atopi, dan juga interleukin-10, dengan respons yang lebih bersifat anti-inflamatori. Imunitas tipe 2 yang distimulasi Th2 ditandai dengan kadar antibodi tinggi. Bagi kebanyakan infeksi, imunitas tipe 1 bersifat protektif, sedang respons tipe 2 membantu resolusi inflamasi yang dimediasi sel. Stres sistemik yang berat, immunosupresi, atau

inokulasi mikrobial yang berlebihan (*overwhelming*) mengakibatkan sistem imun meningkatkan respons tipe 2 terhadap infeksi yang seyogyanya dikendalikan oleh imunitas tipe 1. Apakah prekursor sel-T penolong akan menjadi sel tipe 1 atau tipe 2 tergantung pada beberapa faktor, yaitu yang dipandang dari sudut patogen seperti sifat dan kuantitas patogen, *route* infeksi, pengaruh komponen imunomodulator serta infeksi bersamaan, serta faktor yang termasuk predisposisi genetik, jumlah sel-T yang merespon, kompleks histokompatiliti *major haplotype* individu, sifat sel yang mempresentasikan antigen, serta lingkungan sitokin sel-T selama dan pasca aktivasi.



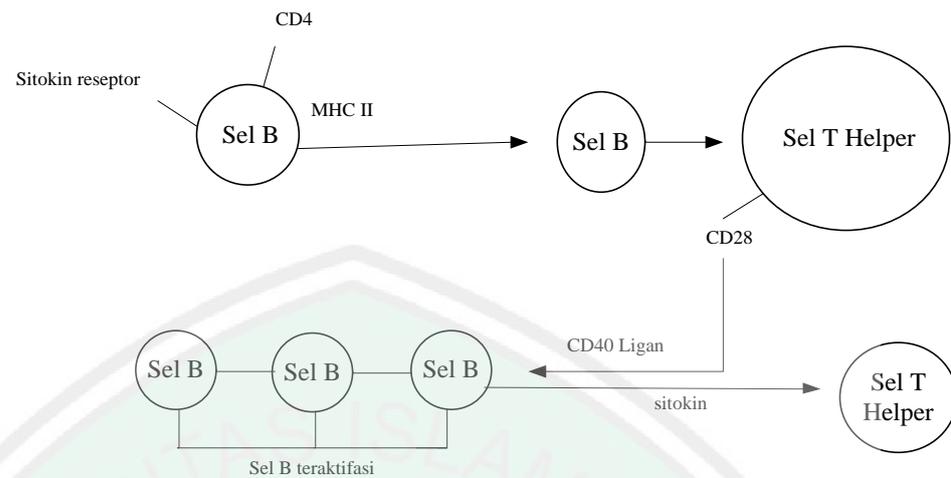
Gambar 1.2: Mekanisme oleh T_1 dan T_2

2.9.2 Sitokin

Sitokin diproduksi selama aktivasi imunitas *innate* dan didapat (adaptif), dan merupakan alat komunikasi antar sel yang prinsipil tentang adanya invasi bakteri. Sitokin yang memulai repons inflamatori dan menentukan besaran serta sifat respons imun yang didapat. Pada penderita sakit berat respons terhadap injuri patogen yang mengadakan invasi sebagian besar tergantung pada pola sitokin

yang diproduksi. Respons imun bervariasi dari respons proinflamatori yang hebat, ditandai dengan meningkatnya produksi TNF- α , interleukin-1, interferon- γ , dan, IL-12, sampai keadaan anergi, ditandai peningkatan produksi sitokin Th2, seperti IL-10 dan IL-4.

Regulasi sitokin pada respons imun dapat diringkas sebagai berikut: Respons imun spesifik diklasifikasikan berdasar komponen sistem imun yang memediasi: imunitas humoral dimediasi limfosit B, dan imunitas dimediasi sel terutama dimediasi limfosit T. Selanjutnya sel T efektor dibagi menjadi sel T sitotoksik (CD8⁺) atau sel T helper (CD4⁺). Sel CD8⁺ melakukan *killing* terhadap sel sasaran (target) yang terinfeksi dengan cara melepas *lytic* granula (perforin, granzymes) atau dengan cara induksi produksi (FasL) atau TNF- α , yang melalui ikatan dengan reseptornya memulai suatu kaskade bunuh diri sel menuju apoptosis sel sasaran. Sel-sel CD4⁺ dapat berdiferensiasi menjadi 2 tipe sel efektor: Th1 dan Th2, tergantung pada pola pelepasan sitokin. Sel Th2 mensekresi IL-4, IL-5, dan IL-10, kesemuanya mengaktivasi proliferasi sel B serta memacu respons imun humoral. Di sisi lain sel Th1 mensekresi IFN- γ , yang merupakan sitokin *macrophage-activating primer*.



Gambar 1.3: Interaksi Sel T Dan Sel B sebagai Antibodi

1. 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.

2. Interleukin-12

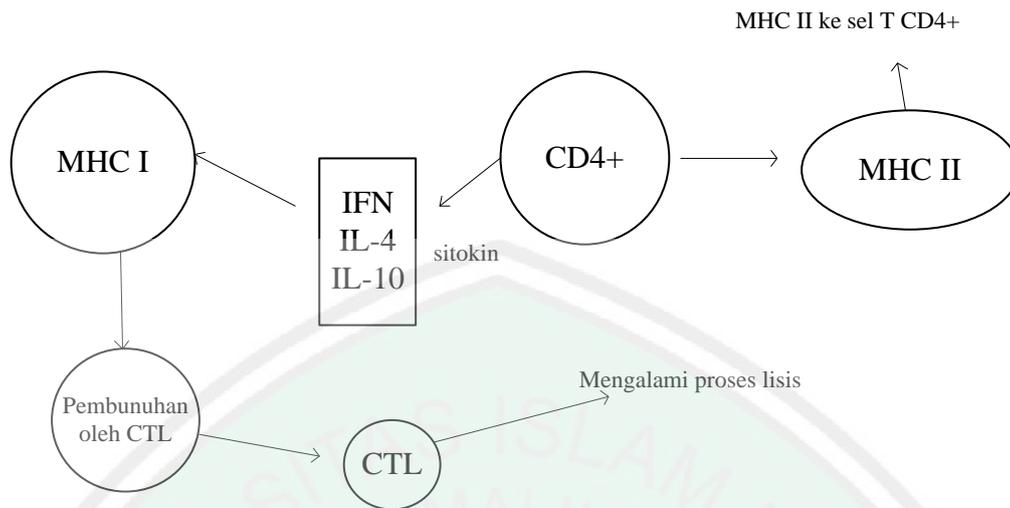
Interleukin-12 merupakan penginduksi yang poten untuk produksi $IFN-\gamma$ oleh sel T dan sel NK. Beberapa aktivasi biologik IL-12 dapat dilihat pada populasi sel T maupun sel NK, yaitu: 1). IL-12 menyebabkan menyebabkan sel NK dan sel T mensekresikan $IFN-\gamma$. 2). IL-2 bertindak sebagai faktor 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 $CD8^+$ eraktivasi.

3. Interferon Gamma (*IFN* – γ)

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

2.9.3 CTL

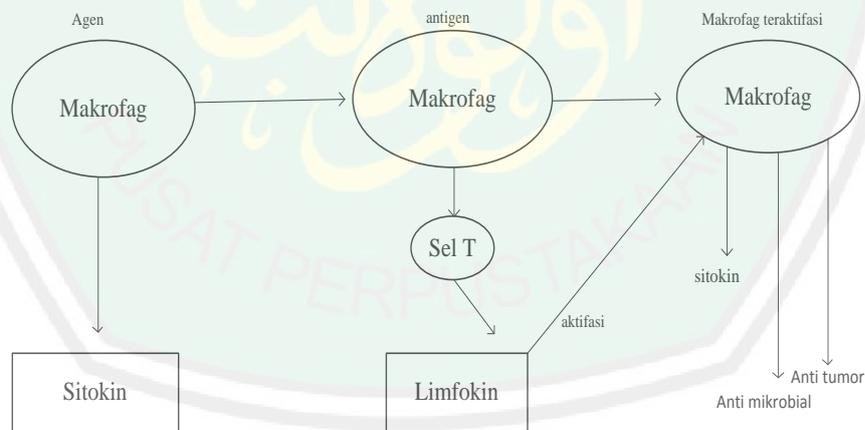
CTL adalah sebuah antigen yang berperan sebagai *target receptor* pada MHC I sebelum CTL mengalami degradasi. Pembunuhan oleh CTL membutuhkan sel kontak. CTL dipicu untuk membunuh ketika mereka mengenali target antigen yang terkait dengan permukaan sel molekul MHC. Sel-sel berdekatan yang kurang tepat sasaran MHC antigen tidak terpengaruh. CTL tidak mengalami kematian ketika mereka melisiskan sel target. Setiap CTL mampu membunuh secara berurutan berbagai sel. (Widoyono, 2008:121).



Gambar 1.4: Interaksi Beberapa Sel pada Sitotoksik sel T

2.9.4 Makrofag

Interaksi antar sel pada kekebalan (makrofag teraktifasi di dalam merespon antigen).



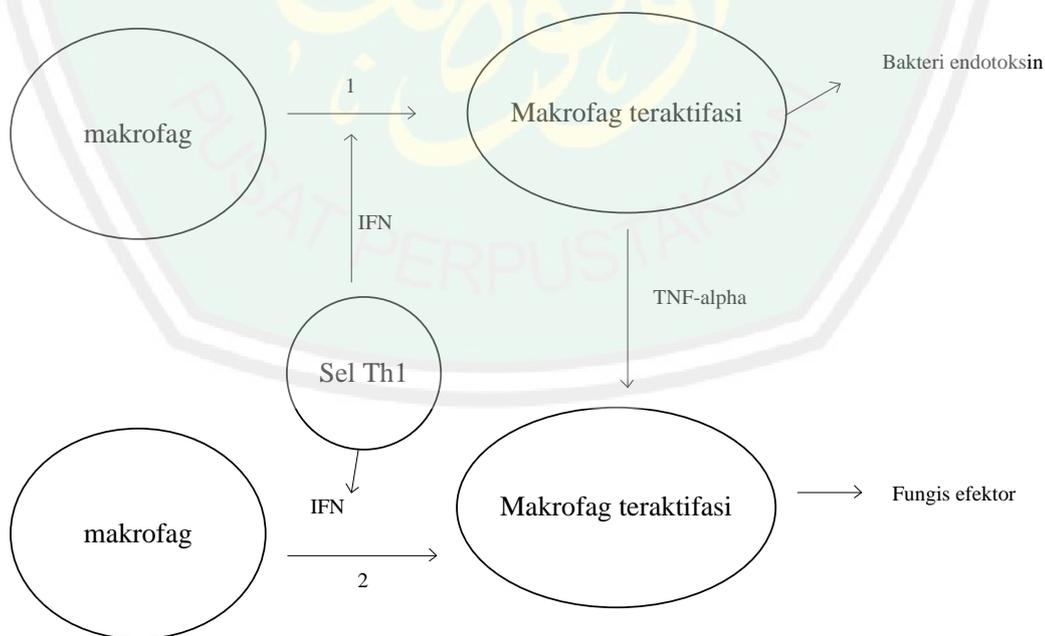
Gambar 1.5: Kontribusi Makrofag dalam Sistem Kekebalan Tubuh

Peran makrofag tidak hanya di kekebalan tapi juga di reorganisasi jaringan. Namun, karena mereka kegiatan kuat, *macrophage* juga dapat melakukan kerusakan jaringan.

Aktivasi makrofag dapat diartikan sebagai perubahan kuantitatif dalam ekspresi dari berbagai Produk gen yang memungkinkan diaktifkan makrofag untuk melakukan beberapa fungsi yang tidak bisa dilakukan oleh *macrophage resting*.

Makrofag teraktifasi M_A mempunyai fungsi yang sangat penting bagi sel T_1 . Ketika sel T_1 teraktifasi oleh APC seperti halnya makrofag, sel T_1 melepaskan $IFN - \gamma$, yang satu dari dua signal diperoleh dari makrofag teraktifasi M_A . *Lypopolysaccharide* (LPS) dari bakteri atau $TNF - \alpha$ diproduksi oleh makrofag untuk dikirim ke sinyal kedua.

Mekanisme efektor yang dipekerjakan oleh makrofag termasuk produksi yang dapat terjadinya proses apoptosis, 2. Nitrat oksida nitrogen menengah reaktif dan lainnya, 3. Kehadiran oksigen reaktif menengah, 4. *Cationic protein* dan *hydrolic enzim*, antibodi tergantung *cytotoxicity seluler*.



Gambar 1.6: Makrofag Teraktifasi

Makrofag aktivasi oleh th1 sel-sel ini sangat penting dalam perlindungan terhadap berbagai pathogen. Seperti contoh, *Pneumocystic carinii*, patogen ekstraseluler yang dikontrol oleh makrofag teraktifasi. penyebab kematian pada pasien AIDS karena kekurangan sel-sel Th1.

2.10 Sel T CD8+

2.10.1 Definisi Sel T CD8⁺

Sel CD8 (limfosit CD8) adalah jenis sel darah putih yang membantu mengatur dan melaksanakan respon kekebalan tubuh. Sel CD8 termasuk supresor-T dan sel sitotoksik limfosit-T atau Sel T-8 (CD8⁺).

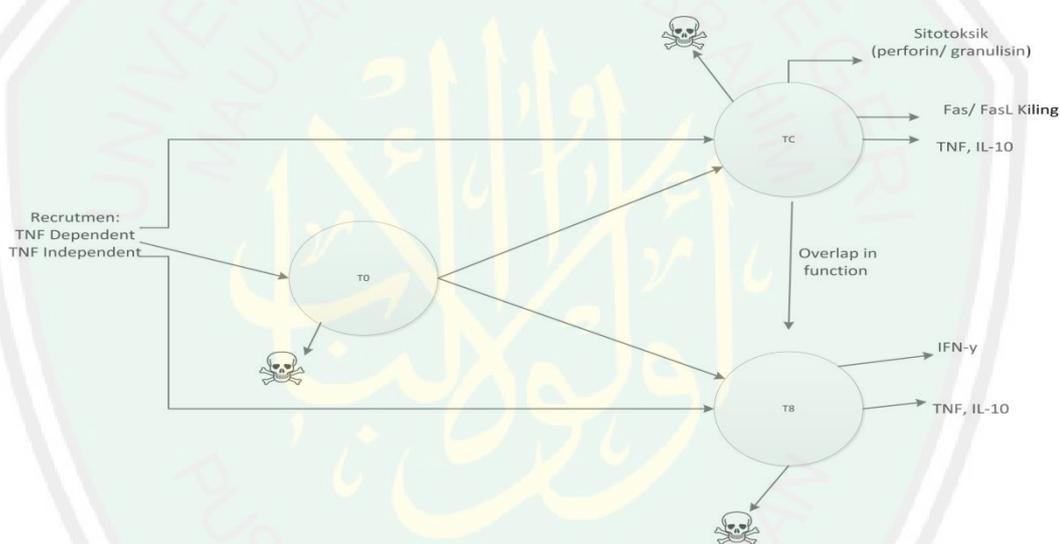
2.10.2 Peran Sel T CD8⁺ pada Mikobakterium Tuberkulosis

Sel T CD8⁺ naif yang keluar dari timus disebut juga CTL/ Tc. CD8⁺ mengenal kompleks antigen MHC-I yang dipresentasikan APC. Molekul MHC-I ditemukan pada semua sel tubuh yang bernukleus. Fungsi utama sel CD8⁺ yaitu dapat menyingkirkan sel terinfeksi virus, menghancurkan sel ganas dan sel histoin kompatibel yang menimbulkan penolakan pada transplantasi. Dalam keadaan tertentu, CD8⁺ dapat juga menghancurkan sel yang terinfeksi bakteri intraselular. Sel CD8⁺ menimbulkan sitolisi melalui perforin/granzim, FasL/Fas (apoptosis), *TNF* – α dapat memacu produksi sitokin Th1 dan Th2.

Istilah sel T *inducer* digunakan untuk menunjukkan aktivasi sel Th dalam mengaktifkan sel subset T lainnya. Sel CD8⁺ mengekspresikan koreseptor CD8⁺ dan menghancurkan sel terinfeksi antara antigen spesifik yang MHC-I dependen. CD8⁺ dapat membunuh sel secara direk dan melalui induksi apoptosis (Baratawidjaja, 2009).

Sel T CD8⁺ merupakan populasi sel T sitolitik yang mempunyai fungsi pertahanan terhadap patogen intraseluler. Peran sel T CD8⁺ dapat dibuktikan dengan percobaan bahwa deplesi sel T CD8⁺ akan memperburuk infeksi *M. tuberculosis* dan transfer sel CD8⁺ yang selektif akan melindungi terhadap tuberkulosis. Berbagai studi *in vitro* menunjukkan bahwa sel T CD8⁺ yang reaktif terhadap mikobakterium sangat potensial menghasilkan IFN. Namun IFN juga dihasilkan oleh sel T CD8⁺ yang spesifik terhadap mikobakterium.

2.11 Analisis Model sel T CD8⁺ pada Mikobakterium Tuberkulosis



Pada gambar 1.7 menampilkan Skema Dinamik Sel T CD8⁺ yang direkrut oleh TNF dependent dan TNF independent. Sel T CD8⁺ dibunuh oleh perilaku apoptosis IFN- γ dan mengalami kematian alami yang ditunjukkan oleh simbol tengkorak. (Pagalay, 2009).

Pada gambar 1.7 T_B sebagai kelas efektor sel T CD8⁺ yang memproduksi IFN- γ akan tetapi tidak menunjukkan aktivitas sitotoksik. T_C didefinisikan sebagai sel yang memiliki aktivitas CTL yang tidak menghasilkan IFN- γ .

Sebenarnya sel T CD8⁺ direkrut di sebagian besar dari sel T₈₀(meski persentase kecil direkrut secara langsung sebagai sel T₈ atau sel T_c).

Sel T CD8⁺ memiliki beberapa mekanisme dalam melawan mikobakterium tuberculosis yaitu melalui jalur produksi sitokin dan melalui jalur sitotoksik. Pada jalur produksi sitokin, sel T CD8⁺ mengeluarkan sitokin tipe 1 yaitu IFN- γ dan TNF- α yang dapat mengaktivasi makrofag untuk dapat lebih kuat dalam menghancurkan mikobakterium tuberculosis dengan menghasilkan *reactive nitrogen intermediates* seperti *nitric oxide* (NO). *Reactive nitrogen intermediates* bersama dengan *reactive oxygen intermediates* memberikan efek antibakteri dengan menciptakan kondisi yang tidak stabil terhadap Mikobakterium Tuberculosis. Namun hanya sekitar kurang dari 5% sel T CD8⁺ yang mengeluarkan IFN- γ dengan produksi yang cukup.

Pada jalur sitotoksik, ada 3 mekanisme sel T CD8⁺ dapat membunuh sel yang terinfeksi Mikobakterium Tuberculosis. Pertama dengan *granule-dependent exocytosis pathway*, yaitu sel T CD8⁺ mengeluarkan protein yang bernama perforin. Perforin ini akan membuat lubang pada membran sel makrofag sehingga granzim A dan granzim B (serin protease) yang merupakan molekul efektor dapat masuk ke dalam sel. Selanjutnya akan terjadi apoptosis ataupun lisis pada sel tersebut. Lisis yang tidak responsif akibat mekanisme ini akan menyebabkan makrofag yang terinfeksi mikobakterium tuberculosis akan mengeluarkan mikobakterium tuberculosis. Selanjutnya mikobakterium tuberculosis akan difagosit oleh makrofag lain yang telah aktif dan telah dipersenjatai lebih kuat sehingga akan lebih baik dalam membunuh mikobakterium tuberculosis. Mekanisme kedua adalah *Fas/ Fas ligand-mediated cytotoxicity*, yaitu dengan

bergabungnya *Fas ligand* yang terdapat pada sel T CD8⁺ dengan Fas yang terdapat pada membran sel makrofag. Dengan bergabungnya antara *Fas ligand* dan Fas akan mengakibatkan mengaktifkan *Fas-associated death domain* dan caspase 8 yang memprogram apoptosis sel target. Mekanisme ketiga adalah *direct microbicidal activity*, yaitu sel T CD8⁺ mengeluarkan molekul protein antibakteri (granulisin) yang masuk ke dalam 17 makrofag melalui lubang yang dibuat oleh perforin. Granulisin adalah protein yang mirip dengan saposin yang berinteraksi dengan membran lipid bakteri dan mengaktifkan enzim degradasi lemak sehingga granulisin ini memiliki efek mikrobisida secara langsung terhadap mikobakterium tuberkulosis intraseluler. Granulisin menginduksi Lesi pada permukaan bakteri, meningkatkan permeabilitas membran bakteri, dan memicu akumulasi cairan pada periplasma mikobakterium tuberkulosis.

2.12 Pemodelan Matematika dalam Perspektif Islam

2.12.1 Konsep Matematika dalam Al Qur'an

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

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

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

Bentuk-bentuk dan konsep matematika juga termuat dalam alam semesta, meskipun alam semesta tercipta sebelum matematika itu ada. Alam semesta serta segala isinya diciptakan Allah dengan ukuran-ukuran yang cermat dan teliti, dengan perhitungan-perhitungan yang mapan, dan dengan rumus-rumus serta persamaan yang seimbang dan rapi. Sungguh, tidak salah kiranya jika disimpulkan bahwa Allah Maha Matematis. Sebagaimana firman Allah dalam Al-Quran surat Al-Qamar ayat 49:

إِنَّا كُلَّ شَيْءٍ خَلَقْنَاهُ بِقَدَرٍ ﴿٤٩﴾

Artinya: "Sesungguhnya Kami menciptakan segala sesuatu menurut ukuran".
Demikian juga dalam Al-Qur'an surat Al-Furqan ayat 2

الَّذِي لَهُ مُلْكُ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ وَلَمْ يَتَّخِذْ وَلَدًا وَلَمْ يَكُن لَّهُ شَرِيكٌ فِي الْمُلْكِ وَخَلَقَ

كُلَّ شَيْءٍ فَقَدَرَهُ تَقْدِيرًا ﴿٢﴾

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

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

2.12.2 Kesehatan dalam Wawasan Keislaman

Islam sebagai agama yang sempurna dan lengkap. Telah menetapkan prinsip-prinsip dalam penjagaan keseimbangan tubuh manusia. Diantara cara Islam menjaga kesehatan dengan menjaga kebersihan dan melaksanakan syariat di atas ilmu.

Dan satu hal lagi yang penting dalam menjaga kesehatan adalah berpuasa. Penelitian membuktikan bahwa dengan berpuasa akan membuat badan sehat, karena semua metabolisme dalam tubuh bekerja. Sebagaimana dalam sabda Nabi Muhammad yakni *shumu tashihu* yang artinya berpuasalah kalian semua supaya badan kalian sehat. Ini mengindikasikan dengan berpuasa sistem imun dalam tubuh akan bekerja dengan maksimal. Berbeda ketika seseorang dalam hidupnya jauh dari bimbingan agama, mereka akan bimbang dan mudah putus asa ketika mengalami sakit. Bahkan tidak sedikit dari mereka yang kurang mensyukuri nikmat yang Allah berikan kepadanya. Baginda Nabi Muhammad bersabda, sungguh Allah Ta'ala memberikan dua kenikmatan yang besar, yang padanya kebanyakan manusia lupa, yakni nikmat kesehatan dan waktu luang. Tentu ini

bukan hal yang bagi orang muslim sesuatu yang biasa saja, tapi mereka (muslim) akan bersungguh sungguh untuk istiqomah di atas sunnah Nabi nya.

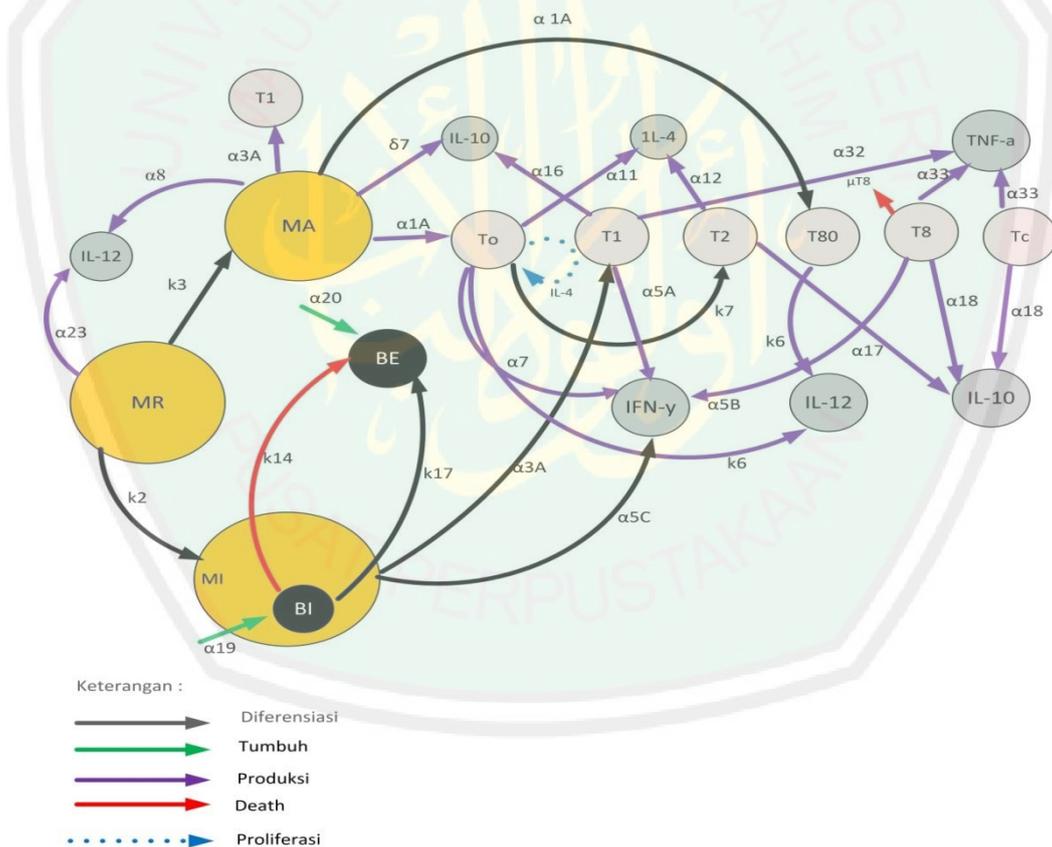
Ajaran Islam sangat memperhatikan tentang kesehatan. Banyak tuntunan dan petunjuk Rasulullah SAW terkait kesehatan yang merupakan penjelasan dan sekaligus merupakan pengamalan pokok-pokok ajaran yang ada dalam Al-Quran serta tecermin dalam kehidupan dalam hubungannya dengan keluarga, sahabat, praktek pendidikan dan pengajaran, kehidupan pribadi dan kelompok yang dilakukan Rasulullah. Pendidikan Rasulullah SAW tentang perilaku hidup sehat, diantaranya adalah agar dibiasakan hidup bersih dan sehat, upaya mencegah penyakit, memelihara kesehatan pribadi (kebersihan kulit, kuku, rambut, mata, pakaian), pengaturan makan dan minum, rumah dan lingkungan, udara, gerak dan istirahat. Slogan kebersihan sebagian dari iman dan telah diwujudkan dengan perintah agama Islam. Kebersihan (dari najis maupun hadats) merupakan syarat dari amal ibadah, seperti shalat dan thawaf. Secara umum dikenal dengan slogan “kebersihan pangkal kesehatan”. Rasulullah SAW menyatakan bahwa Mukmin yang kuat lebih disukai Allah dibanding mukmin yang lemah.

Pencapaian pengetahuan yang dihasilkan peradaban manusia telah mengungkap rahasia-rahasia kesehatan dibalik ajaran Islam yang termaktub dalam al-Quran dan Hadits.

BAB III PEMBAHASAN

3.1 Identifikasi Model Matematika

Model matematika yang digunakan pada pembahasan ini meliputi interaksi antara dua populasi bakteri (bakteri intraseluler dan bakteri ekstraseluler), tiga populasi makrofag (resting, aktif, infeksi), lima populasi sitokin (TNF- α , IFN- γ , IL-12, IL-10, IL-4), Limfosit T CD4⁺ (T₀, T₁, T₂) dan Limfosit T CD8⁺ (T₈₀, T₈, T_c).



Gambar 1.8: Perubahan dan Interaksi antara Setiap Populasi Sel pada Model

Adapun variable variable yang digunakan adalah :

1. Populasi bakteri intraseluler (B_I)
2. Populasi bakteri ekstraseluler (B_E)
3. Populasi makrofag terinfeksi (M_I)
4. Populasi makrofag teraktivasi (M_A)
5. Populasi makrofag non aktifasi (M_E)
6. Populasi sel T CD4+ (T_0, T_1, T_2)
7. Populasi sel T CD8+ (T_{80}, T_8, T_C)
8. Konsentrasi IL – 10
9. Konsentrasi IL – 12
10. Konsentrasi IL – 4
11. Konsentrasi IFN- γ
12. Konsentrasi TNF- α

3.2 Interpretasi Model Matematika

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Dhruv Sud, Carolyn Bigbee, Joanne L. Flynn, dan Denise E. Kirschner (2007), diperoleh sistem persamaan model interaksi antara dua populasi bakteri (B_E, B_I), tiga populasi makrofag (M_A, M_I, M_R), lima populasi sitokin (TNF – α , IL – 12, IL – 10, IL – 4, IFN – γ), dan dua populasi limfosit T yaitu sel T CD4+ (T_0, T_1, T_2) dan sel T CD8+ (T_{80}, T_8, T_C) sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_R}{dt} = & Sr_m + (MA + w_2M_1) + sr_{4B} \left(\frac{Fa}{Fa + f_8I_{10} + S_{4b}} \right) - k_2M_A \left(\frac{BE}{BE + c_9} \right) \\ & - k_3M_A \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_1I_4 + s_1} \right) \left(\frac{B_T + \beta Fa}{B_T + \beta Fa + c_8} \right) - \mu_{MR}M_R \end{aligned}$$

$$\frac{dM_I}{dt} = k_2 M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) - k_{17} M_I \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} \right) - k_{14A} M_I \left(\frac{\frac{T_c + w_3 T_I}{M_I}}{\frac{T_c + w_3 T_I}{M_I + c_4}} \right) -$$

$$K_{14b} M_I \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_9 I_{10} + S_{4B}} \right) - \frac{K_{52} \left(\frac{T_c \{T_I I(T_I + c_{TI})\} + w_I T_I}{M_I} \right)}{T_c \{T_I I(T_I + c_{TI})\} + w_I T_I} - \mu_{MI} M_I$$

$$\frac{dM_A}{dt} = k_3 M_R \left(\frac{I_Y}{I_Y + f_1 I_4 + s_1} \right) \left(\frac{B_T + \beta F\alpha}{B_T + \beta F\alpha + c_8} \right) - k_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + s_8} \right) - \mu_{MA} M_A$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_0}{dt} = & \alpha_{1A} (M_A + w_2 M_I) + sr_{1B} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8 + s_{4b2}} \right) + \alpha_2 T_0 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{15}} \right) \\ & - k_6 I_{12} T_0 \left(\frac{I_Y}{I_Y (f_1 I_4 + f_7 I_{10}) + s_1} \right) - k_7 T_0 \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_Y + s_2} \right) \\ & - \mu_{T0} T_0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_I}{dt} = & \alpha_{3A} (M_A + w_2 M_I) + sr_{3B} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8 I_{10} + S_{4b1}} \right) \\ & + k_6 I_{12} T_0 \left(\frac{I_Y}{I_Y (f_1 I_4 + f_7 I_{10}) + s_1} \right) - \mu_{TY} \left(\frac{I_Y}{I_Y + c} \right) T_I M_A - \mu_{TI} T_I \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_2}{dt} = & \alpha_{3A2} (M_A + w_2 M_I) + sr_{3b2} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8 I_{10} + S_{4b1}} \right) + k_7 T_0 \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_Y + s_2} \right) \\ & - \mu_{T2} T_2 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_{80}}{dt} = & \alpha_{1A} (M_A + w M_I) + sr_{1B} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8 I_{10} + S_{4b2}} \right) + \alpha_2 T_{80} \left(\frac{M_A}{M_A + c_{15}} \right) \\ & - k_6 I_{12} T_{80} \left(\frac{I_Y}{I_Y (f_1 I_4 + f_7 I_{10}) + s_1} \right) - \mu_{T80} T_{80} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_8}{dt} = & m * \alpha_{3Ac}(M_A + w_2M_I) + m * sr_{3Bc} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b1}} \right) + m \\ & * k_6I_{12}T_{80} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma(f_1I_4 + f_7I_{10}) + s_1} \right) - \mu_{Tc\gamma} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + Cc} \right) T_8M_A \\ & - \mu_{T8}T_8 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT_c}{dt} = & m * \alpha_{3Ac}(M_A + w_2M_I) + m * sr_{3Bc} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b1}} \right) + m \\ & * k_6I_{12}T_{80} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma(f_1I_4 + f_7I_{10}) + s_1} \right) - \mu_{Tc\gamma} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + Cc} \right) T_cM_A - \mu_{Tc}T_c \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dF\alpha}{dt} = & \alpha_{30}M_I + \alpha_{31}M_A \left(\frac{I_\gamma + \beta_2BT}{(I_\gamma + \beta_2BT + (f_1I_4 + f_7I_{10}) + s_{10})} \right) + \alpha_{32}T_I \\ & + \alpha_{33}(T_c + T_8) - \mu_{F\alpha}F\alpha \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dI_\gamma}{dt} = & s_g \left(\frac{BT}{BT + c_{10}} \right) \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + s_7} \right) + \alpha_{5A}T_I \left(\frac{M_A}{M_A + c_{5B}} \right) + \alpha_{5B}T_8 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{5A}} \right) \\ & + \alpha_{5c}M_I + \alpha_7T_0 \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + f_4I_{10} + s_4} \right) + \alpha_7T_{80} \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + f_4I_{10} + s_4} \right) \\ & - \mu_{i\gamma}I_\gamma \end{aligned}$$

$$\frac{dI_{12}}{dt} = s_{12} \left(\frac{BT}{BT + c_{230}} \right) + \alpha_{23}M_R \left(\frac{BT}{BT + c_{23}} \right) + \alpha_8M_A \left(\frac{s}{s + I_{10}} \right) - \mu_{i12}I_{12}$$

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \delta_7M_A \left(\frac{s_6}{I_{10} + f_6I_\gamma + s_6} \right) + \alpha_{16}T_I + \alpha_{17}T_2 + \alpha_{18}(T_c + T_8) - \mu_{i10}I_{10}$$

$$\frac{dI_4}{dt} = \alpha_{11}T_0 + \alpha_{12}T_2 - \mu_{i4}I_4$$

$$\begin{aligned}
\frac{dB_I}{dt} &= \alpha_{19}B_I \left(1 - \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} \right) \right) + k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) \\
&\quad - k_{17}NM_I \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} \right) - k_{14A}NM_I \left(\frac{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I}}{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I+c_4}} \right) \\
&\quad + k_{14B}NM_I \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b}} \right) - k_{52}NM_I \frac{\frac{\left(\frac{T_c\{T_I I(T_I+c_{T1})\} + w_1T_I}{M_I} \right)}{T_c\{T_I I(T_I+c_{T1})\} + w_1T_I}}{M_I + c_{52}} \\
&\quad - \mu_I B_I \\
\frac{dB_E}{dt} &= \alpha_{20}B_E + \mu_I B_I - k_{15}M_A B_E - k_{18}M_R B_E + k_{17}NM_I \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} \right) \\
&\quad - k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) + k_{14A}N * N_{fracc} M_I \left(\frac{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I}}{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I+c_4}} \right) + k_{14B}N \\
&\quad * N_{fracca} M_I \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_9I_{10} + S_{4b}} \right)
\end{aligned}$$

Dimulai dari identifikasi laju perubahan makrofag resting M_R pada S_{rm} dan laju kematian alami μM_R . Dalam ketiadaan terinfeksi, makrofag menjalani keadaan tetap untuk mempertahankan nilai ekuilibrium, yang diberikan oleh M_R . Dalam keadaan terinfeksi, makrofag resting M_R direkrut oleh TNF pada tingkat sr_{4b} , dan proses ini dihambat oleh IL-10 $sr_{4B} \left(\frac{Fa}{Fa+f_8I_{10}+S_{4b}} \right)$. Juga pada perekrutan makrofag, mekanisme TNF-independen seperti kemokin dikeluarkan oleh makrofag teraktifasi M_A dan makrofag terinfeksi M_I di tingkat $a_{4a}(MA + w_2M_1)$. Makrofag resting M_R bisa menjadi terinfeksi kronik hingga tingkat maksimal $k_2M_A \left(\frac{BE}{BE+c_9} \right)$, yang tergantung pada tingkat infeksi yang ditandai oleh bakteri ekstraseluler B_E . Makrofag diaktifkan di tingkat $k_3M_A \left(\frac{I_Y}{I_Y+f_1I_4+s_1} \right)$, yang

tergantungan pada IFN – y dan bakteri atau TNF $\left(\frac{B_T + \beta Fa}{B_T + \beta Fa + c_8}\right)$. Makrofag Terinfeksi M_I dapat dibersihkan oleh salah satu beberapa mekanisme yang berbeda. Mengingat daya dukung bakteri maksimal intraseluler, berasumsi bahwa setengah dari makrofag terinfeksi M_I meledak ketika beban bakteri intraseluler mencapai $NM_I \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_I)^2}\right)$.

Mekanisme ini memiliki tingkat maksimal $k_{17}M_I \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_I)^2}\right)$ dan dijelaskan oleh proses Hill. Sel-sel CD8 dan jumlah CD4 dapat menggunakan Fas-apoptosis jalur FasL ke dalam proses apoptosis pada tingkat maksimum

$$k_{14A}M_I \left(\frac{\frac{T_c + w_3 T_I}{M_I}}{\frac{T_c + w_3 T_I}{M_I} + c_4}\right), \text{ yang setengah - kejenuhan konstan } C_4 \quad k_{14A}M_I \left(\frac{\frac{T_c + w_3 T_I}{M_I}}{\frac{T_c + w_3 T_I}{M_I} + c_4}\right)$$

yang menggambarkan target efektor di mana proses ini adalah half-maximal oleh IL-10 dan terjadi di tingkat $K_{14b}M_I \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_9 I_{10} + S_{4B}}\right)$. Akhirnya, CTL dibunuh oleh

$$CD8^+ \text{ dan } CD4^+ \text{ yang terjadi di tingkat } K_{52} \frac{K_{52} \left(\frac{T_c \{T_I I(T_I + c_{T_I})\} + w_I T_I}{M_I}\right)}{T_c \{T_I I(T_I + c_{T_I})\} + w_I T_I}.$$

Makrofag teraktifasi M_A yang dihasilkan dari pergerakan K_3 oleh M_R

$$k_3 M_A \left(\frac{I_Y}{I_Y + f_1 I_4 + s_1}\right) \left(\frac{B_T + \beta Fa}{B_T + \beta Fa + c_8}\right) \text{ dan mengalami kematian alami } \mu_{MA} M_A.$$

Makrofag teraktifasi dapat dimatikan oleh IL-10 di tingkat $k_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + s_8}\right)$.

Pada model sel T dinamik, perekrutan sel T dipengaruhi oleh TNF independent dan TNF dependent dengan model yang berbeda untuk berbagai sel T subset (a_{1a}, sr_{1b}) untuk T_0 dan T_{80} dan a_{3a}, sr_{3b} untuk T_1 dan T_2 , a_{3ac} dan sr_{3bc} untuk sel T $CD8^+$. Diasumsikan bahwa sel T $CD4^+$ sedikit berperan sebagai T_0

dan selebihnya menjadi sel-sel T_1 atau T_2 . Pada saat proses infeksi, sel T_0 dapat berkembang biak lebih lanjut dalam menanggapi sinyal yang dirilis oleh makrofag teraktifasi M_A pada tingkat $a_2 \alpha_2 T_0 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{15}} \right)$. Sel-sel T_0 juga dapat membedakan ke sel T_1 dan sel T_2 . Diferensiasi T_1 dikendalikan oleh IL-12 dan IFN $-\gamma$ $k_6 I_{12} T_0 \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma (f_1 I_4 + f_7 I_{10}) + s_1} \right)$ dan dihambat oleh IL-4 dan IL-10 $sr_{3B} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8 I_{10} + S_{4b1}} \right)$. Diferensiasi T_2 disebabkan oleh IL-4 $\left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} \right)$ dan dihambat oleh $-\gamma$ $\left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8 I_{10} + S_{4b1}} \right)$. Sel T_0 mengalami kematian alami pada tingkat $\mu_{T_0} T_0$. Sel-sel T_1 dapat dibunuh karena IFN $-\gamma$ diinduksi secara apoptosis oleh makrofag teraktifasi pada tingkat $\mu_{T_1} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + c} \right) T_1 M_A$. Sel-sel T_1 dan T_2 mati secara alami pada tingkat μ_{T_1} dan μ_{T_2} . Seperti pada jumlah sel T $CD4^+$, kita berasumsi bahwa sel T $CD8^+$ Dapat tiba di tempat infeksi baik sebagai T_{80} atau bahwa sebagian kecil menjadi sel efektor T_8 dan T_c .

Sel-sel T_{80} diaktifkan karena interaksi dengan sel-sel T_1 dan sitokin dan memiliki umur paruh alami. Sel T $CD8^+$ juga mengalami proses induksi apoptosis pada tingkat T_c . Karena sel T_8 dan sel T_c adalah fungsional subset dari sel T $CD8^+$.

$\frac{dF\alpha}{dt}$ yang dihasilkan terutama oleh makrofaga terinfeksi M_I pada tingkat a_{30} makrofag teraktifasi M_A oleh TNF pada tingkat a_{31} dalam menanggapi IFN atau bakteri, dan proses ini inhibisi oleh IL-4 $\alpha_{31} M_A \left(\frac{I_\gamma + \beta_2 BT}{(I_\gamma + \beta_2 BT + (f_1 I_4 + f_7 I_{10}) + s_{10})} \right)$, yang dihasilkan oleh T_0 , $T_1 \alpha_{32} T_1$, dan sel T $CD8^+ \alpha_{33} (T_c + T_8)$ oleh makrofag teraktifasi M_A di tingkat 5a dan 5b $\alpha_{5A} T_1 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{5B}} \right) + \alpha_{5B} T_8 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{5A}} \right)$. Produksi

oleh $T_0 \propto T_0 \left(\frac{I_{12}}{I_{12}+f_4 I_{10}+s_4} \right)$ dan $T_{80} \propto T_{80} \left(\frac{I_{12}}{I_{12}+f_4 I_{10}+s_4} \right)$ lebih ditingkatkan lagi dengan IL-12 dan inhibited oleh IL-10.

IL-12 yang dihasilkan oleh Makrofag resting M_R pada tingkat $a_{23} \propto_{23} M_R \left(\frac{BT}{BT+c_{23}} \right)$ dalam menanggapi infeksi. Makrofag teraktifasi M_A juga memproduksi IL-12, dan proses ini dihambat oleh IL-10 $\alpha_8 M_A \left(\frac{s}{s+I_{10}} \right)$. Sel dendritik adalah sumber utama dari IL-12 yang bergantung pada infeksi, $s_{12} \left(\frac{BT}{BT+c_{230}} \right)$. Akhirnya, ada waktu paruh alami untuk IL-12 yang diproduksi oleh makrofag teraktifasi M_A dan proses ini dihambat oleh IFN $-\gamma$ dan IL-10 itu sendiri pada tingkat $7\delta_7 M_A \left(\frac{s_6}{I_{10}+f_6 I_\gamma+s_6} \right)$. Sumber lainnya seperti sel T_1 , sel T_2 dan sel T_{CD8^+} menghasilkan IL-10 dengan a_{16} , a_{17} dan a_{18} .

Bakteri intraselular B_I tumbuh dengan kecepatan maksimal a_{19} dengan model hill $\left(1 - \left(\frac{B_I^2}{B_I^2+(NM_I)^2} \right) \right)$. Bakteri Ekstraselular muncul ketika makrofag menjadi kronis pada ambang $\frac{N}{2}$ bakteri intraseluler. Mengalami daya ledak

makrofag terinfeksi k_{17} . Sedangkan Fas-FasL apoptosis $k_{14A} NM_I \left(\frac{T_C+w_3 T_I}{M_I} \right) \left(\frac{T_C+w_3 T_I}{M_I+c_4} \right)$ melepaskan semua bakteri intraselular N , TNF diinduksi apoptosis $k_{14B} NM_I \left(\frac{F\alpha}{F\alpha+f_8 I_{10}+s_{4b}} \right)$ oleh bakteri dalam makrofag. Aktivitas CTL

$k_{52} NM_I \frac{\left(\frac{T_C\{T_I I(T_I+c_{T_I})\}+w_I T_I}{M_I} \right)}{T_C\{T_I I(T_I+c_{T_I})\}+w_I T_I}$ membunuh hampir seluruh bakteri intraselular

karena untuk proses granulyisin. Diasumsikan bahwa kematian alami makrofag terinfeksi μM_I juga membebaskan semua bakteri intraselular yang tumbuh

sebagai bakteri ekstraselular pada tingkat maksimal a_{20} , kemudian diambil dan dibunuh oleh makrofag teraktifasi M_A dan makrofag resting M_R di tingkat $k_{15}M_AB_E$ dan $k_{18}M_RB_E$.

3.3 Model Matematika

Persamaan yang menggambarkan dinamik makrofag selama terinfeksi mikobakterium tuberkulosis, adalah :

Perubahan jumlah populasi makrofag resting, M_R ; yang dipengaruhi oleh rekrutmen makrofag yang dihasilkan S_{r_m} ; laju rekrutmen M_R dari M_A dan M_I , α_{4A} ; laju rekrutmen TNF- α (dependent) oleh M_R , sr_{4B} ; yang dihambat oleh I_{10} , laju aktivasi M_R menjadi terinfeksi kronik akibat B_E , k_2 ; dan laju aktivasi M_R (laju perubahan M_R menjadi M_A) dan berbanding lurus dengan jumlah total bakteri dan TNF- α , k_3 ; dan laju kematian alami M_R , μ_{M_R} ditulis:

$$\begin{aligned} \frac{dM_R}{dt} = & S_{r_m} + (M_A + w_2M_I) + sr_{4B} \left(\frac{Fa}{Fa + f_8I_{10} + S_{4b}} \right) - k_2M_A \left(\frac{BE}{BE + c_9} \right) \\ & - k_3M_A \left(\frac{I_Y}{I_Y + f_1I_4 + s_1} \right) \left(\frac{B_T + \beta Fa}{B_T + \beta Fa + c_8} \right) - \mu_{M_R}M_R \end{aligned}$$

Perubahan jumlah populasi makrofag terinfeksi, M_I dipengaruhi oleh laju aktivasi M_R yang terinfeksi kronik akibat B_E , k_2 ; yang mengalami laju kematian M_I oleh B_I , k_{17} ; pada proses fas-fasL apoptosis pada M_I , k_{14a} ; dan mengalami apoptosis M_I oleh TNF, k_{14b} juga mengalami pembunuhan sitotoksik oleh M_I , k_{52} dengan laju kematian M_I , μ_{M_I} ditulis :

$$\frac{dM_I}{dt} M_R \left(\frac{BE}{BE+c_9} \right) - k_{17} M_I \left(\frac{B_1^2}{B_1^2+(NM_1)^2} \right) - k_{14A} M_I \left(\frac{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I}}{M_I+c_4} \right) -$$

$$K_{14b} M_I \left(\frac{F\alpha}{F\alpha+f_9I_{10}+S_{4B}} \right) - \frac{K_{52} \left(\frac{T_c\{T_I I(T_I+cT_I)\}+w_I T_I}{M_I} \right)}{T_c\{T_I I(T_I+cT_I)\}+w_I T_I} - \mu_{M_I} M_I$$

Perubahan jumlah populasi makrofag teraktifasi, M_A ; berturut-turut dipengaruhi laju aktifasi M_R (laju perubahan M_R menjadi M_A), k_3 ; dan berbanding lurus dengan Total bakteri dan TNF- α k_3 ; yang dihambat oleh IFN- γ atau makrofag resting diaktifasi pada laju k_3 , yang bergantung pada dua signal, yakni INF- γ dan total bakteri atau TNF. laju deaktifasi M_A oleh IL-10 k_4 dan laju kematian alami M_A , μ_{M_A} ; ditulis:

$$dM_A = K_3 M_R \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + f_1 I_4 + s_1} \right) \left(\frac{B_T + \beta F_a}{B_T + \beta F_a + c_8} \right) - K_4 M_A \left(\frac{I_{10}}{I_{10} + s_8} \right) - \mu_{M_A} M_A$$

Perubahan jumlah populasi T_0 dipengaruhi rekrutmen TNF independent T_0 dari M_A dan M_I , α_{1A} ; rekrutmen TNF independen oleh T_0 , sr_{1b} ; pertumbuhan T_0 yang dipengaruhi oleh M_A , a_2 ; dengan nilai maksimal T_0 ke T_1 , k_6 ; yang dihambat oleh IFN - γ , k_7 ; dengan laju berkurangnya T_0 , μ_{T_0} ditulis :

$$\frac{dT_0}{dt} = \alpha_{1A} (M_A + w_2 M_I) + sr_{1B} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8 + s_{4b2}} \right) + \alpha_2 T_0 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{15}} \right)$$

$$- k_6 I_{12} T_0 \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma (f_1 I_4 + f_7 I_{10}) + s_1} \right) - k_7 T_0 \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2 I_\gamma + s_2} \right)$$

$$- \mu_{T_0} T_0$$

Perubahan jumlah populasi T_1 dipengaruhi rekrutmen independen TNF oleh T_1 dari M_A dan M_I , a_{3A} ; laju rekrutmen TNF - a oleh T_1 , sr_{3b} ; yang dihambat

oleh IL-10, dan mengalami perubahan dari T_0 ke T_1 oleh IFN $-\gamma$, k_6 ; dengan IFN $-\gamma$ mengalami induksi apoptosis pada T_1 , μ_{T_1} dengan laju berkurangnya μ_{T_1} ditulis :

$$\begin{aligned} \frac{dT_1}{dt} = & \alpha_{3A}(M_A + w_2M_I) + sr_{3B} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b1}} \right) \\ & + k_6I_{12}T_0 \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma(f_1I_4 + f_7I_{10}) + s_1} \right) - \mu_{T_1} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + c} \right) T_1 M_A - \mu_{T_1} T_1 \end{aligned}$$

Perubahan populasi dari T_2 dipengaruhi ketika kemokin memproduksi T_2 dari M_A dan M_I , α_{3A2} ; mengalami rekrutmen TNF independen oleh T_2 , sr_{3b2} ; yang dihambat oleh IL-10, laju deaktifasi T_0 , k_7 ; dengan laju berkurangnya T_2 , μ_{T_2} ditulis :

$$\begin{aligned} \frac{dT_2}{dt} = & \alpha_{3A2}(M_A + w_2M_I) + sr_{3b2} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b1}} \right) + k_7T_0 \left(\frac{I_4}{I_4 + f_2I_\gamma + s_2} \right) \\ & - \mu_{T_2} T_2 \end{aligned}$$

Perubahan jumlah populasi T_{80} dipengaruhi rekrutmen TNF independent T_0 dari M_A dan M_I , α_{1A} ; rekrutmen TNF $-a$ independen oleh T_{80} , sr_{1b} ; yang dihambat oleh IL-10, pertumbuhan T_{80} yang dipengaruhi oleh M_A , a_2 ; dengan nilai maksimal T_0 ke T_1 , k_6 ; dengan laju berkurangnya T_{80} , $\mu_{T_{80}}$ ditulis :

$$\begin{aligned} \frac{dT_{80}}{dt} = & \alpha_{1A}(M_A + wM_I) + sr_{1B} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b2}} \right) + \alpha_2 T_{80} \left(\frac{M_A}{M_A + c_{15}} \right) \\ & - k_6I_{12}T_{80} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma(f_1I_4 + f_7I_{10}) + s_1} \right) - \mu_{T_{80}} T_{80} \end{aligned}$$

Pada populasi T_8 terjadi overlap antara T_C dan T_8 subset, m ; yang mengalami rekrutmen TNF independen dari T_C atau T_8 , α_{3AC} , yang dihambat oleh IL-10, dan T_1 berinduksi IFN apoptosis pada T_8 , μ_{T_Cy} , dengan laju berkurangnya μ_{T_8} ditulis :

$$\begin{aligned} \frac{dT_8}{dt} = & m * \alpha_{3Ac}(M_A + w_2M_I) + m * sr_{3Bc} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b1}} \right) + m \\ & * k_6I_{12}T_{80} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma(f_1I_4 + f_7I_{10}) + s_1} \right) - \mu_{Tc\gamma} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + Cc} \right) T_8M_A \\ & - \mu_{T8}T_8 \end{aligned}$$

Pada populasi T_c terjadi overlap antara T_c dan T_8 subset, m ; yang mengalami rekrutmen TNF independen dari T_c , a_{3Ac} , yang dihambat oleh IL-10, dan T_I berinduksi IFN apoptosis pada T_c , $\mu_{Tc\gamma}$, dengan laju kematian alami μ_{Tc} ditulis :

$$\begin{aligned} \frac{dT_c}{dt} = & m * \alpha_{3Ac}(M_A + w_2M_I) + m * sr_{3Bc} \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b1}} \right) + m \\ & * k_6I_{12}T_{80} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma(f_1I_4 + f_7I_{10}) + s_1} \right) - \mu_{Tc\gamma} \left(\frac{I_\gamma}{I_\gamma + Cc} \right) T_cM_A - \mu_{Tc}T_c \end{aligned}$$

Perubahan konsentrasi TNF – α dipengaruhi oleh laju produksi TNF – α oleh makrofag terinfeksi, a_{30} ; laju produksi TNF – α oleh makrofag teraktifasi yang berbanding lurus dengan total bakteri dan IFN – γ , dan dihambat oleh IL-4 dan IL-10, a_{31} , laju produksi TNF – α oleh sel T_I , a_{32} ; dan juga laju produksi TNF – α oleh sel T_8 , a_{33} ; dan laju berkurangnya, TNF- α μ_{Fa} ditulis :

$$\begin{aligned} \frac{dF\alpha}{dt} = & \alpha_{30}M_I + \alpha_{31}M_A \left(\frac{I_\gamma + \beta_2BT}{(I_\gamma + \beta_2BT + (f_1I_4 + f_7I_{10}) + s_{10})} \right) + \alpha_{32}T_I \\ & + \alpha_{33}(T_c + T_8) - \mu_{Fa}F\alpha \end{aligned}$$

Perubahan konsentrasi IFN – γ dipengaruhi oleh laju produksi IFN – γ oleh sel NK, s_g ; dan sangat bergantung pada IL-12. Laju produksi sel T_I dan sel T_8 oleh makrofag teraktifasi pada laju a_{5A} dan a_{5B} . Laju produksi IFN – γ oleh MI, a_{5c} . Dan laju berkurangnya IFN – γ , μ_{iy} ditulis :

$$\begin{aligned} \frac{dI_Y}{dt} = & s_g \left(\frac{BT}{BT + c_{10}} \right) \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + s_7} \right) + \alpha_{5A} T_1 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{5B}} \right) + \alpha_{5B} T_8 \left(\frac{M_A}{M_A + c_{5A}} \right) \\ & + \alpha_{5c} M_1 + \alpha_7 T_0 \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + f_4 I_{10} + s_4} \right) + \alpha_7 T_{80} \left(\frac{I_{12}}{I_{12} + f_4 I_{10} + s_4} \right) \\ & - \mu_{iY} I_Y \end{aligned}$$

Perubahan konsentrasi IL-12 dipengaruhi oleh laju produksi IL-12 oleh sel dendritik, s_{12} ; laju produksi IL-12 oleh M_R dalam merespon infeksi a_{23} ; laju produksi IL-12 oleh M_A a_8 ; yang dihambat oleh IL-10, laju berkurangnya IL-12, μ_{i12} , ditulis :

$$\frac{dI_{12}}{dt} = s_{12} \left(\frac{BT}{BT + c_{230}} \right) + \alpha_{23} M_R \left(\frac{BT}{BT + c_{23}} \right) + \alpha_8 M_A \left(\frac{s}{s + I_{10}} \right) - \mu_{i12} I_{12}$$

Perubahan konsentrasi IL-10 dipengaruhi oleh laju produksi IL-10 oleh M_A , δ_7 ; IL-10 mengalami diaktifasi dan diproduksi oleh T_1 , a_{16} ; dan T_2 , a_{17} ; dan berkurangnya laju IL-10, μ_{i10} ditulis :

$$\frac{dI_{10}}{dt} = \delta_7 M_A \left(\frac{s_6}{I_{10} + f_6 I_Y + s_6} \right) + \alpha_{16} T_1 + \alpha_{17} T_2 + \alpha_{18} (T_c + T_8) - \mu_{i10} I_{10}$$

Perubahan konsentrasi IL-4 dipengaruhi oleh laju produksi IL-4 oleh T_0 , a_{11} ; laju produksi IL-4 oleh T_2 , a_{12} , ditulis :

$$\frac{dI_4}{dt} = \alpha_{11} T_0 + \alpha_{12} T_2 - \mu_{i4} I_4$$

Perubahan jumlah populasi bakteri intraseluler (B_I) dipengaruhi oleh laju pertumbuhan bakteri intraseluler, a_{19} yang mengikuti fungsi logistik dan fungsi Hill, laju infeksi M_R oleh B_E , k_2 ; laju kematian M_I oleh B_I , k_{17} ; laju induksi apoptosis dari M_I , k_{14A} , laju induksi apoptosis TNF – a dari M_I , k_{14B} ; pembunuhan sitotoksik oleh M_I , k_{52} ; laju kematian alami B_I , μ_I ; ditulis :

$$\begin{aligned} \frac{dB_I}{dt} = & \alpha_{19}B_I \left(1 - \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} \right) \right) + k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) \\ & - k_{17}NM_I \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} \right) - k_{14A}NM_I \left(\frac{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I}}{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I+c_4}} \right) \\ & + k_{14B}NM_I \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_8I_{10} + S_{4b}} \right) - k_{52}NM_I \frac{\frac{\left(\frac{T_c\{T_I(T_1+c_{T1})\}+w_1T_I}{M_I} \right)}{T_c\{T_I(T_1+c_{T1})\}+w_1T_I}}{M_I + c_{52}} \\ & - \mu_1B_I \end{aligned}$$

Perubahan jumlah populasi bakteri ekstraseluler, B_E ; dipengaruhi oleh laju pertumbuhan bakteri ekstraseluler, a_{20} ; laju kematian B_I , μ_1 ; laju pembunuhan bakteri ekstraseluler oleh makrofag teraktifasi, k_{15} ; laju pembunuhan bakteri ekstraseluler oleh makrofag resting, k_2 ; laju kematian M_I oleh B_I , k_{17} ; laju FasL apoptosis dari M_I , k_{14A} ; laju induksi apoptosis TNF $-\alpha$ dari M_I , k_{14B} ; ditulis

$$\begin{aligned} \frac{dB_E}{dt} = & \alpha_{20}B_E + \mu_1B_I - k_{15}M_A B_E - k_{18}M_R B_E + k_{17}NM_I \left(\frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} \right) \\ & - k_2 \left(\frac{N}{2} \right) M_R \left(\frac{B_E}{B_E + c_9} \right) + k_{14A}N * N_{fracc}M_I \left(\frac{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I}}{\frac{T_c+w_3T_I}{M_I+c_4}} \right) + k_{14B}N \\ & * N_{fraca}M_I \left(\frac{F\alpha}{F\alpha + f_9I_{10} + S_{4b}} \right) \end{aligned}$$

3.4 Nilai Estimasi untuk Parameter

Parameter	Deskripsi	Nilai
a_{5a}	IFN- γ diproduksi oleh T_1	50
a_{30}	TNF diproduksi oleh M_1	3e-3
a_{5c}	IFN- γ diproduksi oleh M_1	0.03
a_{4a}	Rekrutmen TNF dari M_R	3e-3
a_{23}	IL-12 diproduksi oleh M_R	0.03
a_{18}	IL-10 diproduksi oleh $CD8^+$	2e-2
a_{3a2}	T_2 diproduksi oleh kemokin	0.001
a_{3ac}	Rekrutmen TNF dari $CD8^+$	3e-3
a_{31}	TNF diproduksi oleh M_A	4e-3
a_{1a}	rekrutmen TNF independen dari T_0	5e-3
a_{32}	TNF diproduksi oleh T_1	8.16e-3
a_{33}	TNF diproduksi oleh T_8	0.6e-3
a_{3a}	rekrutmen independent TNF oleh T_1	5e-3
sr_{3b2}	rekrutmen independent TNF oleh T_2	1e3
sr_{4b}	rekrutmen independent TNF oleh M_R	2e4
sr_{1b}	rekrutmen independent TNF oleh T_0	2e5
sr_{3b}	rekrutmen independent TNF oleh T_1	2e4
sr_{3bc}	rekrutmen independent TNF oleh T_C atau T_8	8e4
f_9	ratio penyesuaian, TNF atau IL-10	50
f_7	efek of IL-10 pada IFN- γ	1
f_8	ratio penyesuaian IL-10	1

s_{4b1}	efek TNF pada rekrutmen T_1	165
s_{4b2}	efek TNF pada rekrutmen T_0	450
s_{4b}	TNF – α pada rekrutmen M_R	200
β_2	faktor B_T dari produksi TNF oleh M_A	1e-3
β	Faktor TNF dari M_R untuk M_A	1e2
c	IFN- γ pada kematian T_1	1100
C_c	IFN- γ pada kematian T_c atau T_8	550
c_{52}	T_c on M_1 Killing	50
C_{T1}	efek T_1 pada sitotoksik T_c	10
C_{5a}	M_A pada IFN – γ oleh T_1	7e3
C_T	B_T pada produksi TNF oleh T_1 atau T_8	1e4
C_{5b}	M_A pada IFN – γ oleh T_8	7e3
C_{230}	B_T pada IL-12 oleh sel dendritik	1e3
C_{23}	B_T pada IL-12 oleh M_R	5e3
C_4	jumlah T_c dan T_1 pada apoptosis M_1	40
w_3	Kontribusi T_1 fasL apoptosis oleh M_1	0.4
W_2	kontribusi M_1 kemokin pada rekrutmen M_R	0.15
W_1	kontribusi T_1 pada proses sitotoksik	0.5
m	overlap antara T_c dan T_8 subset	0.6
μ_{T_y}	IFN- γ induced apoptosis rate pada T_1	1e-4
μ_{T_8}	laju kematian T_8	0.33
μ_{T_c}	laju kematian T_c	0.33
$\mu_{T_{80}}$	laju kematian T_{80}	0.33

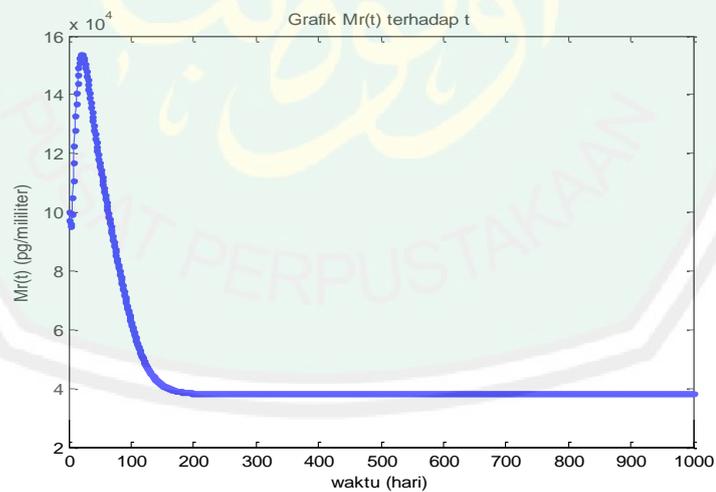
μ_i	mekanisme B_I ke B_E	0.004
μ_{F_a}	laju kematian TNF	1.112
k_{14a}	fas-fasL apoptosis pada M_I	0.1
k_{14b}	TNF apoptosis pada M_I	0.1
k_{52}	sitotoksik killing oleh M_I	0.5
s_{10}	IFN- γ on TNF diproduksi oleh M_A	80
s_{12}	produksi sel dendritik oleh IL-12	300
s	IL-10 regulasi oleh IL-12 oleh M_A	10
δ_7	IL-10 diproduksi oleh M_A	0.01
N_{frac_a}	Rata rata proses apoptosis oleh TNF	0.5
N_{frac_c}	Rata rata proses apoptosis oleh fas-fasL	0.1
a_{20}	pertumbuhan B_E	0.05
a_{19}	pertumbuhan B_I	0.4
a_{12}	IL-4 diprduksi oleh T_2	1e-3
a_{11}	IL-4 diprduksi oleh T_0	5e-4
a_{17}	IL-10 diproduksi oleh T_2	6e-2
a_8	IL-12 diproduksi oleh M_A	8e-5
a_7	IFN- γ diproduksi oleh T_0	0.03
a_{16}	IL-10 diproduksi oleh T_1	2e-3
a_2	pertumbuhan T_0	5e-3
sr_m	rekrutmen M_R	1000
f_6	penyesuaian,IFN- γ pada IL-10	0.025
f_4	penyesuaian,IL-10 pada IFN- γ	2

f_2	IFN- γ atau IL-4	1
f_1	IL-4 atau IFN- γ	200
s_2	half sat IL – 4	5
s_6	IL-10 inhibition pada M_A	60
s_4	half sat IL-12 pada IFN	50
s_7	half sat IL-12 pada IFN- γ oleh sel NK	40
s_1	half sat IFN- γ pada M_R ke M_A	70
s_8	half sat IL-10 pada M_A	1
c_9	half sat B_E pada infeksi M_R	2e6
c_8	half sat B_T pada aktivasi M_R	1e5
c_4	half sat T atau M_I untuk M_I lisis	40
c_{15}	half sat M_A on TNF- γ oleh T_I	2e5
c_{10}	half sat bakteri IFN oleh sel NK	1e3
μ_{MR}	laju kematian M_R	0.0033
μ_{MI}	laju kematian M_I	0.0011
μ_{MA}	laju kematian M_A	0.07
μ_{iy}	decay rate IFN- γ	2.16
μ_{i4}	decay rate IL-4	2.77
μ_{i10}	decay rate IL-10	5
μ_{i12}	decay rate IL-12	1.188
μ_{T2}	laju kematian T_2	0.33
μ_{T1}	laju kematian T_1	0.330
μ_{T0}	laju kematian T_0	0.33

k_2	laju infeksi M_R	0.4
k_3	laju aktivasi M_R	0.1
k_{17}	Max kematian M_I ke B_I	0.02
k_4	Deaktivasi M_A oleh IL-10	0.08
k_6	Max T_0 ke T_1	$5e-3$
k_7	max T_0 ke T_2	0.02
k_{18}	B_E killing oleh M_R	$5e-9$
k_{15}	B_E Killing oleh M_A	$1.25e-7$
s_g	IFN- γ diproduksi oleh sel NK	100
N	carrying capacity infeksi makrofag	20

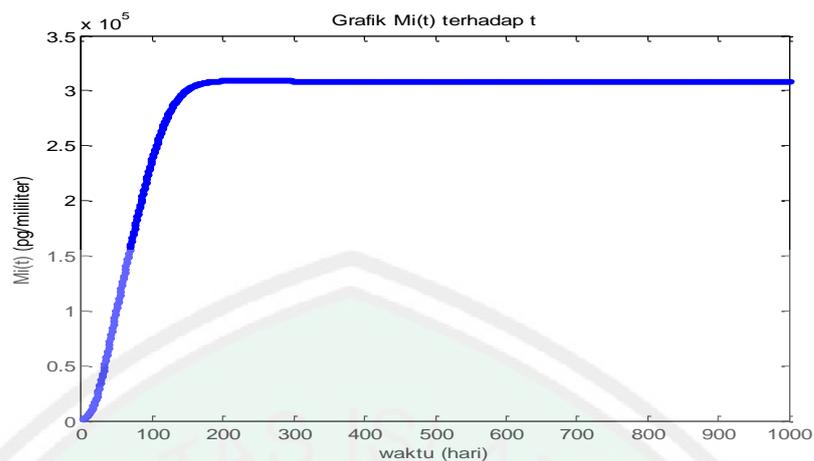
Tabel 1.1: Nilai Estimasi Parameter

3.5 Hasil Simulasi



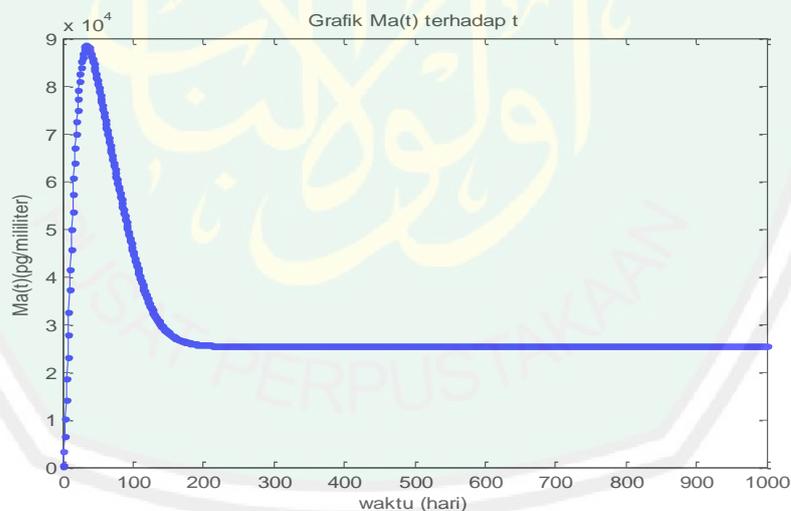
Gambar 1.9: Grafik Populasi Makrofag non Aktif terhadap Waktu t

Pada grafik M_R , ditampilkan laju pergerakan makrofag resting (M_R) mengalami kenaikan (< 60 hari pertama), kemudian mengalami penurunan dan stabil dalam 110 hari berikutnya dengan nilai 4×10^4 pg/ milliliter.



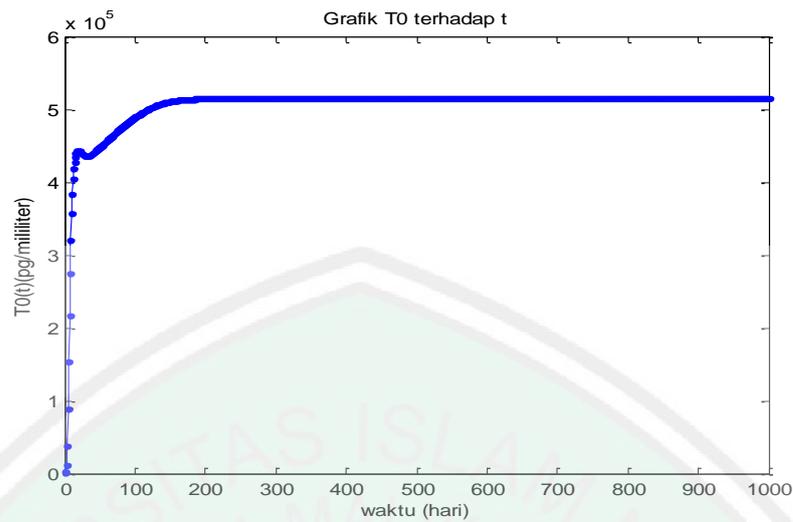
Gambar 2.0: Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi terhadap Waktu t

Pada grafik Makrofag terinfeksi (M_I) laju perubahan M_I terhadap t mengalami kenaikan di hari pertama terhadap infeksi Mikobakterium Tuberkulosis sampai hari yang ke 100, kemudian mengalami kestabilan pada hari berikutnya dengan nilai 3×10^5 .



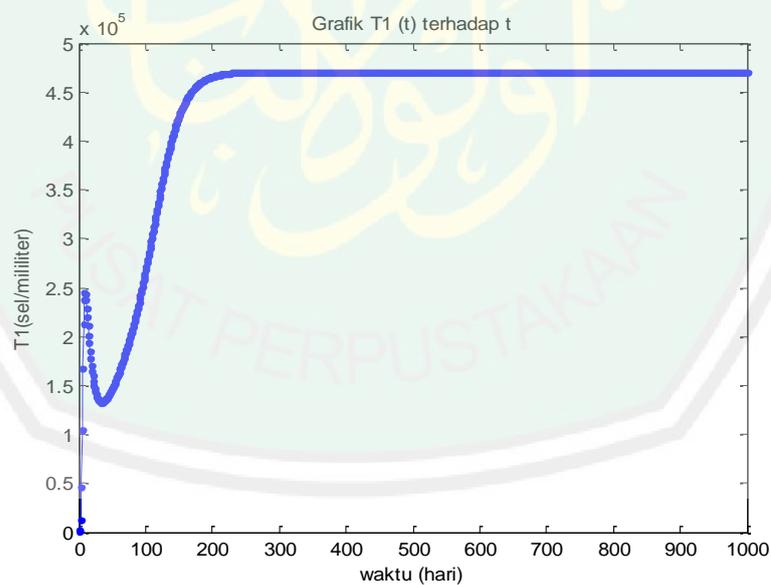
Gambar 2.1: Grafik Populasi Makrofag Teraktifasi terhadap Waktu t

Pada grafik $M_A(t)$ terhadap t menunjukkan bahwa makrofag teraktifasi M_A saat $t < 50$ hari mengalami kenaikan kemudian mengalami penurunan dengan kestabilan tetap pada hari ke 200.



Gambar 2.2: Grafik Populasi Sel T_0 terhadap Waktu t

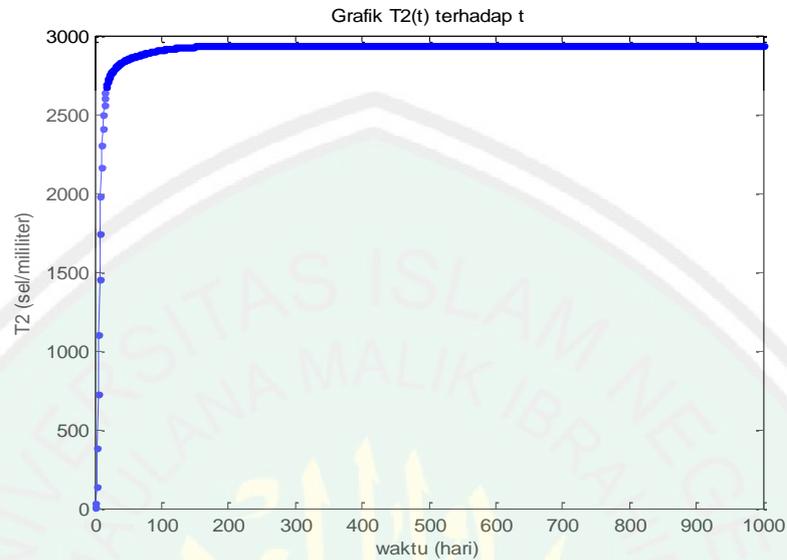
Pada grafik Sel T $CD4+$, laju perubahan T_0 terhadap t mengalami kenaikan pada hari pertama dan kemudian mengalami sedikit kenaikan pada saat $50 < t < 200$ selanjutnya T_0 mengalami kestabilan tetap saat $T_0 = 5 \times 10^5$.



Gambar 2.3: Grafik Populasi Sel T_1 terhadap Waktu t

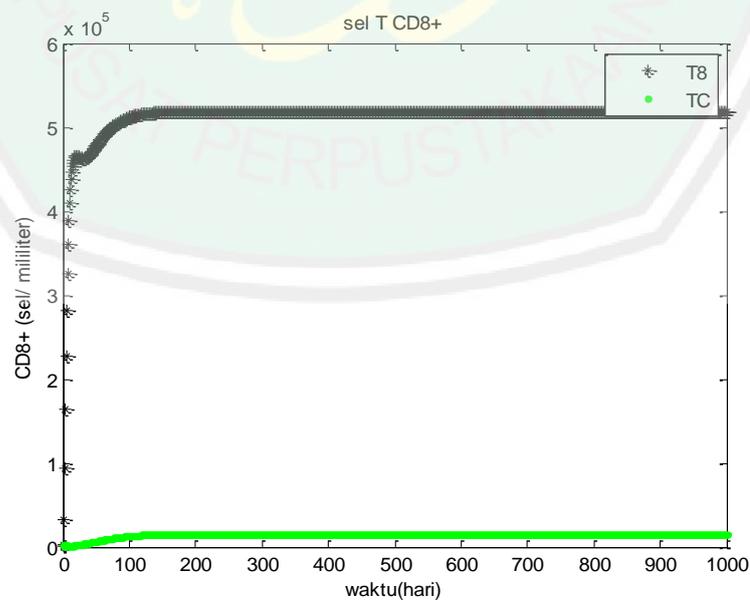
Pada grafik $CD4+$, laju perubahan populasi T_1 terhadap t pada hari pertama mengalami kenaikan hingga $T_1 = 2.5 \times 10^5$, kemudian mengalami

penurunan sampai saat $T_1 = 1.4 \times 10^4$, selanjutnya mengalami kenaikan sampai pada $t = 200$, dan stabil saat $T_1 = 4.6 \times 10^5$



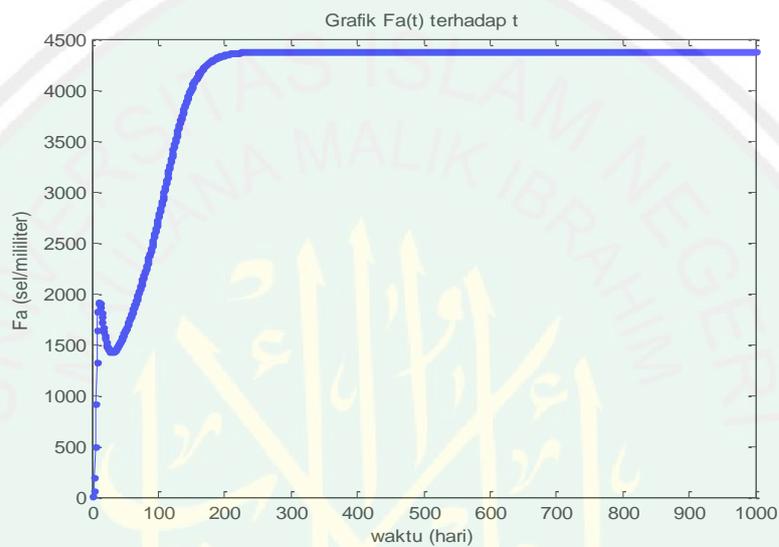
Gambar 2.4: Grafik Populasi Sel T_2 terhadap Waktu t

Pada grafik Sel T CD4+ ditampilkan bahwa laju pergerakan T_2 terhadap t pada saat hari pertama sampai hari ke 10 mengalami kenaikan dengan $T_2 = 2900$, dan mengalami kestabilan tetap pada saat $t = 100$ hari sampai hari berikutnya.



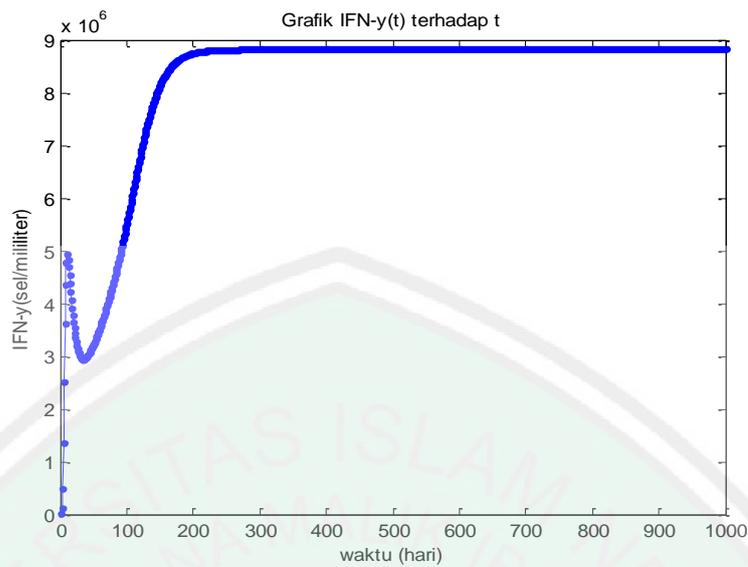
Gambar 2.5: Grafik Populasi Sel T CD8+ terhadap Waktu t

Pada grafik Sel T CD8⁺ ditampilkan bahwa laju pergerakan (T_8 dan T_c) pada infeksi mikobakterium tuberkulosis dimulai pada saat $t = 0$ sampai $t = 10$, T_8 mengalami kenaikan hingga $T_8 = 5 \times 10^5$, sedangkan T_c pada saat $t = 0$ sampai $t = 100$ mengalami kenaikan saat $T_c = 0.1 \times 10^5$, dengan T_8 dan T_c mengalami kestabilan tetap dimulai pada saat $t = 100$ sampai hari berikutnya.



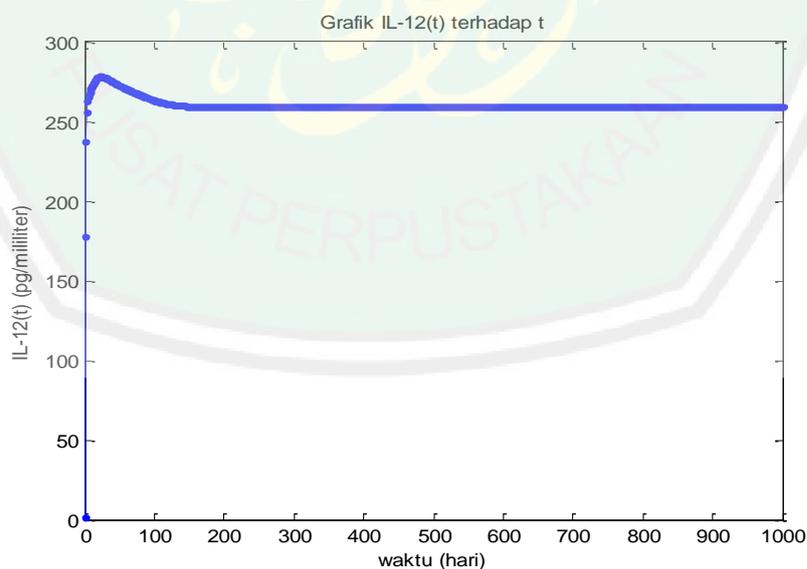
Gambar 2.6: Konsentrasi TNF – α terhadap Waktu t

Pada grafik Sitokin, menunjukkan bahwa laju perubahan $TNF - \alpha$ pada $t < 50$ mengalami naik turun, dan ketika $t > 50$ laju konsentrasi $TNF - \alpha$ mengalami kenaikan hingga $t = 200$ dengan kestabilan tetap sampai hari berikutnya dengan konsentrasi $TNF-\gamma = 4400$ sel/ milliliter.



Gambar 2.7: Konsentrasi IFN – γ terhadap Waktu t

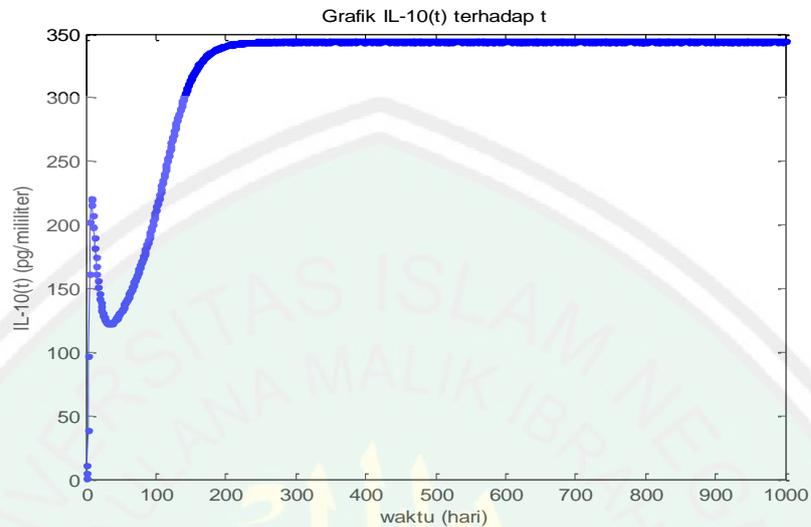
Pada grafik Sitokin, menunjukkan bahwa laju perubahan IFN – γ pada $t < 50$ mengalami naik turun, dan ketika $t > 50$ laju konsentrasi IFN – γ mengalami kenaikan hingga $t = 200$ dengan kestabilan tetap sampai hari berikutnya dengan konsentrasi IFN – $\gamma = 9 \times 10^5$ sel/ milliliter.



Gambar 2.8: Konsentrasi IL – 12 terhadap Waktu t

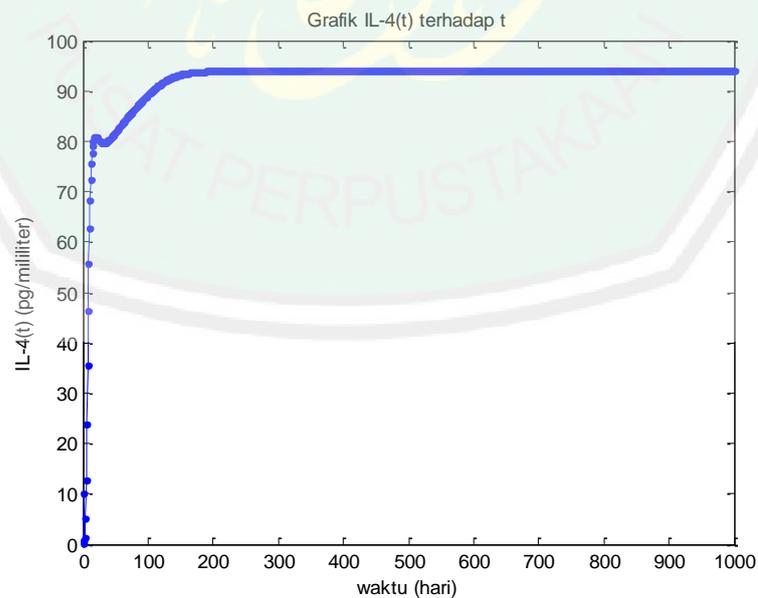
Pada model grafik Sitokin, menunjukkan laju perubahan konsentrasi IL-12 pada saat $t < 40$ mengalami kenaikan dengan konsentrasi 260 pg/ milliliter,

kenudian saat $t < 200$ sampai dengan mengalami kestabilan konsentrasi 250 pg/milliliter hari berikutnya.



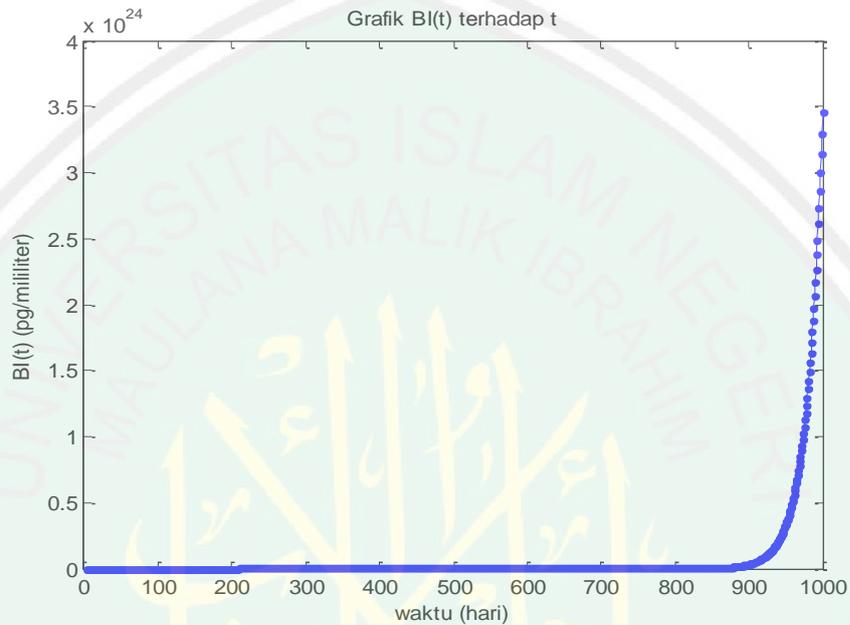
Gambar 2.9: Konsentrasi IL – 10 terhadap Waktu t

Pada model grafik Sitokin, menunjukkan laju perubahan konsentrasi IL-10 naik turun pada saat $t < 50$, kemudian naik sampai $t = 200$ dengan kestabilan tetap dengan konsentrasi 350 pg/ milliliter sampai hari berikutnya.



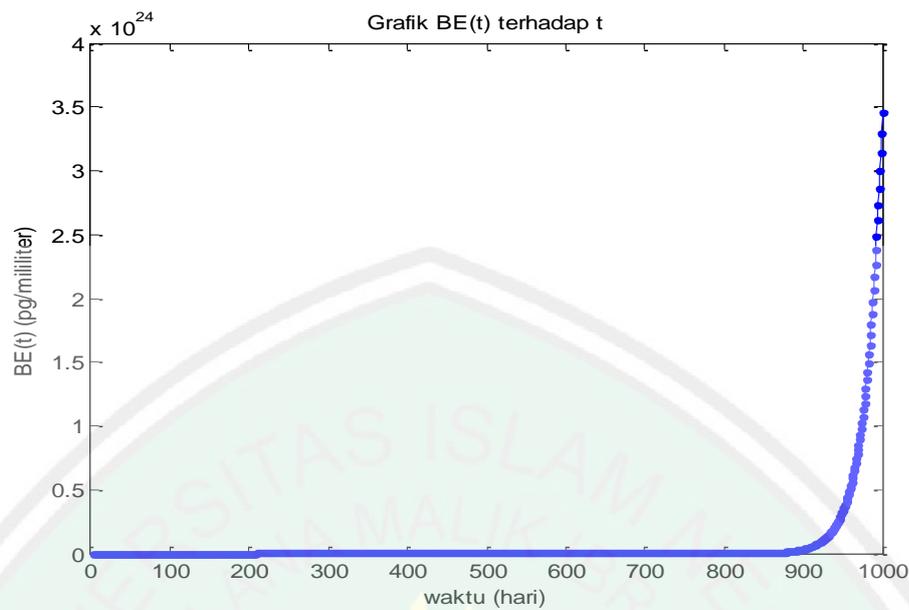
Gambar 3.0: Konsentrasi IL – 4 terhadap waktu t

Pada model grafik Sitokin, menunjukkan bahwa laju perubahan konsentrasi IL-4 pada saat $t = 0$ sampai $t = 10$ naik dengan nilai 80 pg/ milliliter. Kemudian mengalami sedikit penurunan pada saat $t = 20$, selanjutnya mengalami kenaikan sampai $t = 200$ dengan kestabilan tetap dengan nilai 92 pg/ milliliter.



Gambar 3.1: Grafik populasi B_1 terhadap t

Pada model bakteri, menunjukkan bahwa laju menunjukkan bahwa saat $t = 0$ mengalami kestabilan sampai $t = 900$ dan ketika $t > 900$ laju pergerakan bakteri Intraseluler (B_1) mengalami peningkatan.



Gambar 3.2: Grafik Populasi B_E terhadap t

Pada model bakteri, menunjukkan bahwa laju menunjukkan bahwa saat $t = 0$ mengalami kestabilan sampai $t = 900$ dan ketika $t > 900$ laju pergerakan bakteri Ekstraseluler (B_E) mengalami peningkatan.

3.5 Urgensi Al-Quran pada Diri Seorang Muslim

يَأْتِيهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِّن رَّبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِّمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ



“Hai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhanmu dan penyembuh bagi penyakit-penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang-orang yang beriman.” (QS. Yunus: 57).

Al-Qur’an bisa menjadi obat lahiriyah dengan dibacakan kepada orang yang sakit jasadnya. Adapun Al-Qur’an menjadi obat batiniyah yaitu dengan seorang mempelajarinya, merenungkan makna-makna yang terkandung di dalamnya dan mengamalkan dengan penuh keyakinan menjadikan jiwanya tenang.

Ibnul Qayyim -rahimahullahu- dalam kitabnya *Zadul Ma'ad*, berkata, “Al-Qur`an adalah penyembuh yang sempurna dari seluruh penyakit hati dan jasmani, demikian pula penyakit dunia dan akhirat, dan tidaklah setiap orang diberi keahlian dan taufiq untuk menjadikannya sebagai obat. Jika seorang yang sakit konsisten berobat dengannya dan meletakkan pada sakitnya dengan penuh kejujuran dan keimanan, penerimaan yang sempurna, keyakinan yang kokoh, dan menyempurnakan syaratnya, niscaya penyakit apapun tidak akan mampu menghadapinya selama-lamanya. Bagaimana mungkin penyakit tersebut mampu menghadapi firman Dzat yang memiliki langit dan bumi, yang seandainya diturunkan kepada gunung, maka ia akan menghancurkannya, atau diturunkan kepada bumi, maka ia akan membelahnya. Maka tidak satu pun jenis penyakit, baik penyakit hati maupun jasmani, melainkan dalam Al-Quran ada cara yang membimbing kepada obat dan sebab (kesembuhan) Nya.

Al-Quran mengandung obat dan rahmat, namun hal ini tidak berlaku untuk setiap orang, hanya khusus bagi orang-orang yang beriman saja, yaitu orang-orang yang membenarkan ayat-ayat-Nya dan mengamalkannya. Adapun orang-orang dzalim yang tidak mau percaya dan mengamalkan Al-Quran, maka ayat-ayat tersebut akan semakin membuat mereka rugi, karena telah tegak hujjah kepada mereka. Obat yang terdapat di dalam Al-Quran bersifat umum, mencakup obat bagi hati dari keraguan, kejahilan, pendapat akal yang rusak, serta keinginan hati yang jelek. Al-Quran mengandung ilmu dan keyakinan, yang bisa menghilangkan seluruh keraguan dan kejahilan, serta mengandung nasehat dan peringatan, yang menghilangkan syahwat yang menyelisishi perintah Allah. Selain itu Al-Quran merupakan obat bagi penyakit jasmani dari berbagai penyakit dan penderitaan.

Beberapa Hikmah yang dapat diambil antara lain:

1. Penyakit ada dua bentuk: penyakit hati dan penyakit jasmani. Penyakit hati seperti keraguan, kejahilan, kemunafikan, dan sebagainya. Adapun penyakit jasmani adalah penyakit yang merusak dan menimbulkan sakit pada badan.
2. Al-Quran sebagai obat bagi penyakit hati dan penyakit jasmani. Hal ini berlaku khusus bagi orang beriman saja.
3. Al-Quran mengandung ilmu dan keyakinan, yang bisa menghilangkan seluruh keraguan dan kejahilan, serta mengandung nasehat dan peringatan, yang menghalalkan syahwat yang menyelisihi perintah Allah Ta'ala.
4. Al-Quran merupakan obat bagi penyakit jasmani yang bisa menghilangkan penyakit dan penderitaan.
5. Selain melakukan ikhtiar dengan pengobatan medis, hendaknya seseorang yang tertimpa sakit mengobati dirinya dengan Al-Quran. Begitu pula seseorang bisa mengobati keluarganya yang sakit dengan Al-Quran. Seorang dokter hendaknya juga mengambil sebab dengan mengobati pasiennya dengan Al-Quran.

BAB IV

PENUTUP

4.1 KESIMPULAN

Pada Interaksi dalam infeksi mikobakterium tuberkulosis didalam tubuh membentuk simulasi model yang melibatkan 16 variabel, yakni makrofag (Makrofag resting, Makrofag teraktivasi dan Makrofag terinfeksi), Sel T CD4⁺ (T_0, T_1, T_2) dan Sel T CD8⁺ (T_{80}, T_8, T_c) sitokin (IL-4, IL-10, IL-12, IFN- γ , TNF- α) serta bakteri ekstraselular B_E dan bakteri intraselular B_I .

Laju pergerakan (T_8 dan T_c) pada infeksi Mikobakterium Tuberkulosis dimulai pada saat $t = 0$ sampai $t = 10$, T_8 mengalami kenaikan hingga $T_8 = 5 \times 10^5$, sedangkan T_c pada saat $t = 0$ sampai $t = 100$ mengalami kenaikan saat $T_c = 0.1 \times 10^5$, dengan T_8 dan T_c mengalami kestabilan tetap dimulai pada saat $t = 100$ sampai hari berikutnya.

4.2 SARAN

Pembaca dapat menganalisis perilaku dinamik lain yang stabil untuk simulasi model dengan penyakit lain, misalnya penyakit kanker, tumor, dan lain sebagainya.

DAFTAR PUSTAKA

- Abadiyah. 2009. Analisis Model Matematika pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Virus HIV. *Skripsi S1 tidak dipublikasikan*. Malang: UIN Malang.
- Abdusysykir. 2007. *Ketika Kyai Mengajar Matematika*. Malang: UIN Malang.
- Aliyah, I. 2007. Analisis Model Matematika pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Bakteri Tuberkulosis. *Skripsi S1 tidak dipublikasikan*. Malang: UIN Malang.
- Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press.
- Baratawidjaja, Garna K., dan Rengganis, I.. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Balai Penerbit FKUI.
- Finizio, N. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern edisi kedua*. Terjemahan Widiarti Santoso. Jakarta: Erlangga.
- Munir, R.. 2006. *Metode Numerik*. Bandung: INFORMATIKA.
- Pagalay, usman. 2009. *Mathematical Modelling (Aplikasi pada Kedokteran, Imunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan)*. Malang: UIN-Malang Press.
- Sud, D., Bigbee, C., Flynn, J.L., dan Kirschner, D.E..2007. Contribution of CD8+ T Cells to Control of Mycobacterium Tuberculosis Infection. *The Journal of Imunologi*.
- Widoyono. 2008. *Penyakit Tropis (Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, dan Pemberantasannya)*. Jakarta: Erlangga.
- Wigginton, E., dan Kirschner, D.E..2001. A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanism During Human Infection with Mycobacterium Tuberculosis. *The Journal of Imunologi*.

LAMPIRAN

Lampiran 1

Program Matlab Pada Simulasi Model Sel T CD8+

```
function full
clc,clear all;
format long;
%memanggil ode 45 untuk menyelesaikan persamaan
[t x]=ode45(@ay2,0:1000,[10^6 10 1 10 1 1 5 100 10 1 1 1 1 10 4000
1000]');

figure (1);
plot(t,x(:,1),'k*');
title('Grafik Mr(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Mr(t) (pg/mililiter)');
hold on

figure (2);
plot(t,x(:,2),'k*');
title('Grafik Mi(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Mi(t) (pg/mililiter)');
hold on

figure (3);
plot(t,x(:,3),'k*');
title('Grafik Ma(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Ma(t) (pg/mililiter)');
hold on

figure (4);
plot(t,x(:,4),'k*');
title('Grafik T0 terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('T0(t) (pg/mililiter)');
hold on

figure (5);
plot(t,x(:,5),'k*');
title('Grafik T1 (t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('T1(sel/mililiter)');
hold on

figure (6);
plot(t,x(:,6),'k*');
title('Grafik T2(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('T2 (sel/mililiter)');
hold on

figure (7);
plot(t,x(:,7),'k*',t,x(:,8),'g.',t,x(:,9),'g:');
title ('sel T CD8+');
```

```

xlabel('waktu(hari)');
ylabel('CD8+ (sel/ mililiter)');
legend('T8','TC')
hold on

figure (10);
plot(t,x(:,10),'k*');
title('Grafik Fa(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('Fa (sel/mililiter)');
hold on

figure (11);
plot(t,x(:,11),'k*');
title('Grafik IFN- $\gamma$ (t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IFN- $\gamma$ (sel/mililiter)');
hold on

figure (12);
plot(t,x(:,12),'k*');
title('Grafik IL-12(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-12(t) (pg/mililiter)');
hold on

figure (13);
plot(t,x(:,13),'k*');
title('Grafik IL-10(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-10(t) (pg/mililiter)');
hold on

figure (14);
plot(t,x(:,14),'k*');
title('Grafik IL-4(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('IL-4(t) (pg/mililiter)');
hold on

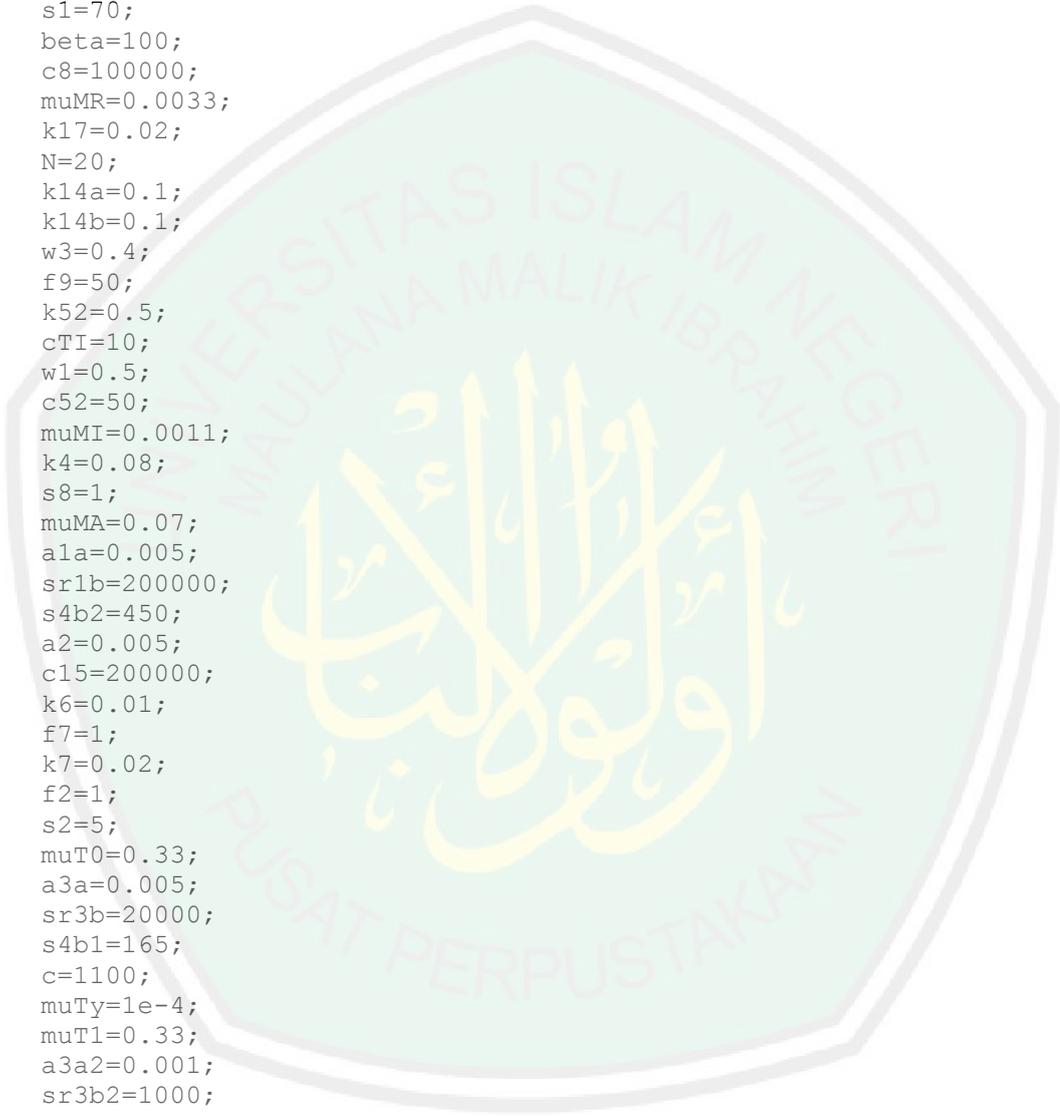
figure (15);
plot(t,x(:,16),'k*');
title('Grafik BE(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BE(t) (pg/mililiter)');
hold on

figure (16);
plot(t,x(:,16),'k*');
title('Grafik BI(t) terhadap t');
xlabel('waktu (hari)');
ylabel('BI(t) (pg/mililiter)');
hold on

function fv=ay2(t,x)
    srm=1000;
    a4a=0.005;

```

```
w2=0.15;
sr4b=20000;
f8=1;
s4b=200;
k2=0.4;
c9=2000000;
k3=0.1;
f1=200;
s1=70;
beta=100;
c8=100000;
muMR=0.0033;
k17=0.02;
N=20;
k14a=0.1;
k14b=0.1;
w3=0.4;
f9=50;
k52=0.5;
cTI=10;
w1=0.5;
c52=50;
muMI=0.0011;
k4=0.08;
s8=1;
muMA=0.07;
a1a=0.005;
sr1b=200000;
s4b2=450;
a2=0.005;
c15=200000;
k6=0.01;
f7=1;
k7=0.02;
f2=1;
s2=5;
muT0=0.33;
a3a=0.005;
sr3b=20000;
s4b1=165;
c=1100;
muTy=1e-4;
muT1=0.33;
a3a2=0.001;
sr3b2=1000;
muT2=0.33;
w=1;
muT80=0.33;
m=0.6;
a3ac=0.003;
sr3bc=80000;
muTCy=1e-4;
Cc=550;
muT8=0.33;
muTC=0.33;
a30=0.003;
a31=0.004;
beta2=1e-3;
s10=80;
```



```

a32=8.16e-3;
a33=0.6e-4;
muFa=1.112;
sg=100;
c10=1000;
s7=40;
a5a=50;
c5b=7000;
a5b=50;
c5a=7000;
a5c=0.03;
a7=0.03;
f4=2;
s4=50;
muy=2.16;
s12=300;
a23=2e-4;
c23=5000;
a8=8e-5;
c230=1000;
s=10;
mui12=1.188;
delta7=0.01;
s6=60;
f6=0.025;
a16=0.002;
a17=0.06;
a18=0.02;
mui10=5;
a11=5e-4;
a12=1e-3;
mui4=2.77;
a19=0.4;
c4=40;
mui=0.004;
a20=0.05;
k15=1.25e-7;
k18=5e-9;
Nfracc=0.1;
Nfraca=0.5;

fv=zeros(16,1);
fv(1)=srm+a4a*(x(3)+w2*x(2))+sr4b*(x(10)/(x(10)+f8*x(13)+s4b))-
k2*x(1)*(x(16)/(x(16)+c9))-
k3*x(1)*(x(11)/(x(11)+f1*x(14)+s1))*((x(15)+x(16)+beta*x(10))/(x(1
5)+x(16)+beta*x(10)+c8))-muMR*x(1);
fv(2)=k2*x(1)*(x(16)/(x(16)+c9))-
k17*x(2)*(x(15)^2/(x(15)^2+(N*x(2))^2))-
k14a*x(2)*(x(9)+w3*x(5))/(x(9)+w3*x(5)+c4*x(2))-
k14b*x(2)*(x(10)/(x(10)+f9*x(13)+s4b))-
k52*x(2)*(x(9)*x(5)+w1*x(5)^2+w1*x(5)*cTI)/(x(9)*x(5)+w1*x(5)^2+w1
*x(5)*cTI+c52*x(2)*(x(5)+cTI))-muMI*x(2);
fv(3)=k3*x(1)*(x(11)/(x(11)+f1*x(14)+s1))*((x(15)+x(16)+beta*x(10)
)/(x(15)+x(16)+beta*x(10)+c8))-k4*x(3)*(x(13)/(x(13)+s8))-
muMA*x(3);
fv(4)=a1a*(x(3)+w2*x(2))+sr1b*(x(10)/(x(10)+f8*x(13)+s4b2))+a2*x(4
)*(x(3)/(x(3)+c15))-
k6*x(12)*x(4)*(x(11)/(x(11)*(f1*x(14)+f7*x(13))+s1))-
k7*x(4)*(x(14)/(x(14)+f2*x(11)+s2))-muT0*x(4);

```

```

fv(5)=a3a*(x(3)+w2*x(2))+sr3b*(x(10)/(x(10)+f8*x(13)+s4b1))+k6*x(1
2)*x(4)*(x(11)/(x(11)+((f1*x(14)+f7*x(13))))+s1))-
muTy*(x(11)/(x(11)+c))*x(5)*x(3)-muT1*x(5);
fv(6)=a3a2*(x(3)+w2*x(2))+sr3b2*(x(10)/(x(10)+f8*x(13)+s4b1))+k7*x
(4)*(x(14)/(x(14)+f2*x(11)+s2))-muT2*x(6);
fv(7)=a1a*(x(3)+w*x(2))+sr1b*(x(10)/(x(10)+f8*x(13)+s4b2))+a2*x(7)
*(x(3)/(x(3)+c15))-
k6*x(12)*x(7)*(x(11)/(x(11)*(f1*x(14)+f7*x(13))+s1))-muT80*x(7);
fv(8)=m*a3ac*(x(3)+w2*x(2))+m*sr3bc*(x(10)/(x(10)+f8*x(13)+s4b1))+
m*k6*x(12)*x(7)*(x(11)/(x(11)*(f1*x(14)+f7*x(13))+s1))-
muTCy*(x(11)/(x(11)+Cc))*x(8)*x(3)-muT8*x(8);
fv(9)=m*a3ac*(x(3)+w2*x(2))+m*sr3bc*(x(10)/(x(10)+f8*x(13)+s4b1))+
m*k6*x(12)*x(7)*(x(11)/(x(11)*(f1*x(14)+f7*x(13))+s1))-
muTCy*(x(11)/(x(11)+Cc))*x(9)*x(3)-muTC*x(9);
fv(10)=a30*x(2)+a31*x(3)*((x(11)+beta2*(x(15)+x(16)))/(x(11)+beta2
*(x(15)+x(16)))+(f1*x(14)+f7*x(13))+s10))+a32*x(5)+a33*(x(9)+x(8))-
muFa*x(10);
fv(11)=sg*((x(15)+x(16))/((x(15)+x(16))+c10)*(x(12))/(x(12)+s7))
+a5a*x(5)*(x(3)/(x(3)+c5b))+a5b*x(8)*(x(3)/(x(3)+c5a))+a5c*x(2)+a7
*x(4)*(x(12)/(x(12)+f4*x(13)+s4))+a7*x(7)*(x(12)/(x(12)+f4*x(13)+s
4))-muiy*x(11);
fv(12)=s12*(x(15)+x(16))/((x(15)+x(16))+c230)+a23*x(1)*(x(15)+x(16
))/(x(15)+x(16)+c23)+a8*x(3)*(s/(s+x(13)))-mui12*x(12);
fv(13)=delta7*x(3)*(s6/(x(13)+f6*x(11)+s6))+a16*x(5)+a17*x(6)+a18*
(x(8)+x(9))-mui10*x(13);
fv(14)=a11*x(4)+a12*x(6)-mui4*x(14);
fv(15)=a19*x(15)*(1-
(x(15)^2/(x(15)^2+(N*x(2))^2))+k2*(N/2)*x(1)*(x(16)/(x(16)+c9))-
k17*N*x(2)*(x(15)^2/(x(15)^2+(N*x(2))^2))-
k14a*N*x(2)*(x(9)+w3*x(5))/(x(9)+w3*x(5)+c4*x(2))-
k14b*N*x(2)*(x(10)/(x(10)+f8*x(13)+s4b))-
k52*N*x(2)*(x(9)*x(5)+w1*x(5)^2+w1*x(5)*cTI)/(x(9)*x(5)+w1*x(5)^2+
w1*x(5)*cTI+c52*x(2)*(x(5)+cTI))-mui*x(15);
fv(16)=a20*x(16)+mui*x(15)-(k15*x(3)*x(16))-
(k18*x(1)*x(16))+k17*N*x(1)*(x(15)^2/(x(15)^2+(N*x(2))^2))-
k2*(N/2)*x(1)*(x(16)/(x(16)+c9))+k14a*N*Nfracc*x(2)*(x(9)+w3*x(5))
/(x(9)+w3*x(5)+c4*x(2))+k14b*N*Nfraca*x(2)*(x(10)/(x(10)+f9*x(13)+
s4b));

end
end

```

Lampiran 2

Program Maple Pada Simulasi Model Sel T CD8+

$$\begin{aligned}fv(1) &= srm + a4a (x(3) + w2 x(2)) + \frac{sr4b x(10)}{x(10) + f8 x(13) + s4b} \\ &- \frac{k2 x(1) x(16)}{x(16) + c9} \\ &- \frac{k3 x(1) x(11) (x(15) + x(16) + \beta x(10))}{(x(11) + f1 x(14) + s1) (x(15) + x(16) + \beta x(10) + c8)} \\ &- muMR x(1)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}fv(2) &= \frac{k2 x(1) x(16)}{x(16) + c9} - \frac{k17 x(2) x(15)^2}{x(15)^2 + N^2 x(2)^2} \\ &- \frac{k14a x(2) (x(9) + w3 x(5))}{x(9) + w3 x(5) + c4 x(2)} - \frac{k14b x(2) x(10)}{x(10) + f9 x(13) + s4b} \\ &- (k52 x(2) (x(9) x(5) + w1 x(5)^2 + w1 x(5) cTI)) / \\ &(x(9) x(5) + w1 x(5)^2 + w1 x(5) cTI + c52 x(2) (x(5) \\ &+ cTI)) - muMI x(2)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}fv(3) &= \frac{k3 x(1) x(11) (x(15) + x(16) + \beta x(10))}{(x(11) + f1 x(14) + s1) (x(15) + x(16) + \beta x(10) + c8)} \\ &- \frac{k4 x(3) x(13)}{x(13) + s8} - muMA x(3)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}fv(4) &= a1a (x(3) + w2 x(2)) + \frac{sr1b x(10)}{x(10) + f8 x(13) + s4b2} \\ &+ \frac{a2 x(4) x(3)}{x(3) + c15} - \frac{k6 x(12) x(4) x(11)}{x(11) (f1 x(14) + f7 x(13)) + s1} \\ &- \frac{k7 x(4) x(14)}{x(14) + f2 x(11) + s2} - muT0 x(4)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}fv(5) &= a3a (x(3) + w2 x(2)) + \frac{sr3b x(10)}{x(10) + f8 x(13) + s4b1} \\ &+ \frac{k6 x(12) x(4) x(11)}{x(11) + f1 x(14) + f7 x(13) + s1} \\ &- \frac{muTy x(11) x(5) x(3)}{x(11) + c} - muT1 x(5)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}fv(6) &= a3a2 (x(3) + w2 x(2)) + \frac{sr3b2 x(10)}{x(10) + f8 x(13) + s4b1} \\ &+ \frac{k7 x(4) x(14)}{x(14) + f2 x(11) + s2} - muT2 x(6)\end{aligned}$$

$$fv(7) = a1a (x(3) + w x(2)) + \frac{sr1b x(10)}{x(10) + f8 x(13) + s4b2}$$

$$+ \frac{a2 x(7) x(3)}{x(3) + c15} - \frac{k6 x(12) x(7) x(11)}{x(11) (f1 x(14) + f7 x(13)) + s1}$$

$$- muT80 x(7)$$

$$fv(8) = m a3ac (x(3) + w2 x(2)) + \frac{m sr3bc x(10)}{x(10) + f8 x(13) + s4b1}$$

$$+ \frac{m k6 x(12) x(7) x(11)}{x(11) (f1 x(14) + f7 x(13)) + s1}$$

$$- \frac{muTCy x(11) x(8) x(3)}{x(11) + Cc} - muT8 x(8)$$

$$fv(9) = m a3ac (x(3) + w2 x(2)) + \frac{m sr3bc x(10)}{x(10) + f8 x(13) + s4b1}$$

$$+ \frac{m k6 x(12) x(7) x(11)}{x(11) (f1 x(14) + f7 x(13)) + s1}$$

$$- \frac{muTCy x(11) x(9) x(3)}{x(11) + Cc} - muTC x(9)$$

$$fv(10) = a30 x(2)$$

$$+ \frac{a31 x(3) (x(11) + \beta2 (x(15) + x(16)))}{x(11) + \beta2 (x(15) + x(16)) + f1 x(14) + f7 x(13) + s10}$$

$$+ a32 x(5) + a33 (x(9) + x(8)) - muFa x(10)$$

$$fv(11) = \frac{sg (x(15) + x(16)) x(12)}{(x(15) + x(16) + c10) (x(12) + s7)} + \frac{a5a x(5) x(3)}{x(3) + c5b}$$

$$+ \frac{a5b x(8) x(3)}{x(3) + c5a} + a5c x(2) + \frac{a7 x(4) x(12)}{x(12) + f4 x(13) + s4}$$

$$+ \frac{a7 x(7) x(12)}{x(12) + f4 x(13) + s4} - muiy x(11)$$

$$fv(12) = \frac{s12 (x(15) + x(16))}{x(15) + x(16) + c230} + \frac{a23 x(1) (x(15) + x(16))}{x(15) + x(16) + c23}$$

$$+ \frac{a8 x(3) s}{s + x(13)} - mui12 x(12)$$

$$fv(13) = \frac{\delta7 x(3) s6}{x(13) + f6 x(11) + s6} + a16 x(5) + a17 x(6)$$

$$+ a18 (x(9) + x(8)) - mui10 x(13)$$

$$fv(14) = a11 x(4) + a12 x(6) - mui4 x(14)$$

$$\begin{aligned}
fv(15) = & a19 x(15) \left(1 - \frac{x(15)^2}{x(15)^2 + N^2 x(2)^2} \right) \\
& + \frac{1}{2} \frac{k2 N x(1) x(16)}{x(16) + c9} - \frac{k17 N x(2) x(15)^2}{x(15)^2 + N^2 x(2)^2} \\
& - \frac{k14a N x(2) (x(9) + w3 x(5))}{x(9) + w3 x(5) + c4 x(2)} \\
& - \frac{k14b N x(2) x(10)}{x(10) + f8 x(13) + s4b} \\
& - (k52 N x(2) (x(9) x(5) + w1 x(5)^2 + w1 x(5) cTI)) / \\
& (x(9) x(5) + w1 x(5)^2 + w1 x(5) cTI + c52 x(2) (x(5) \\
& + cTI)) - mui x(15)
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
fv(16) = & a20 x(16) + mui x(15) - k15 x(3) x(16) \\
& - k18 x(1) x(16) + \frac{k17 N x(1) x(15)^2}{x(15)^2 + N^2 x(2)^2} \\
& - \frac{1}{2} \frac{k2 N x(1) x(16)}{x(16) + c9} \\
& + \frac{k14a N x(2) (x(9) + w3 x(5))}{x(9) + w3 x(5) + c4 x(2)} \\
& + \frac{k14b N x(2) x(10)}{x(10) + f9 x(13) + s4b}
\end{aligned}$$