

**ANALISIS DINAMIK SEL T REGULATOR
DALAM SISTEM IMUN TUMOR**

SKRIPSI

**OLEH
DWI TRI ARINI
NIM. 200601110052**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

**ANALISIS DINAMIK SEL T REGULATOR
DALAM SISTEM IMUN TUMOR**

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
Untuk memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S. Mat)**

**Oleh:
Dwi Tri Arini
NIM. 200601110052**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2024**

**ANALISIS DINAMIK SEL T REGULATOR
DALAM SISTEM IMUN TUMOR**

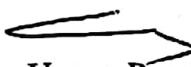
SKRIPSI

**Oleh
Dwi Tri Arini
NIM. 200601110052**

Telah Disetujui Untuk Diuji

Malang, 26 Agustus 2024

Dosen Pembimbing I

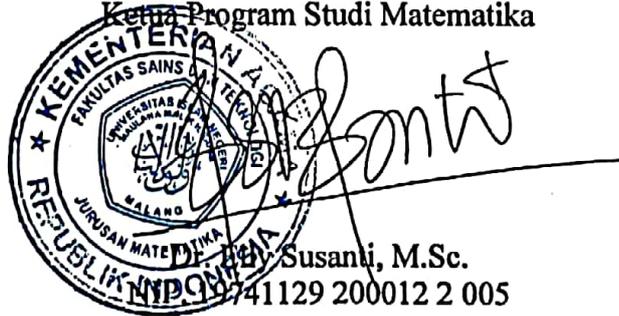

**Dr. Usman Pagalay, M.Si.
NIP. 19650414 200312 1 001**

Dosen Pembimbing II


**Evawati Alisah, M.Pd.
NIP. 19720604 199903 2 001**

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika


**Dr. Susanti, M.Sc.
NIP. 19741129 200012 2 005**

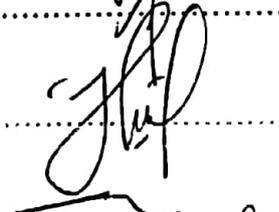
ANALISIS DINAMIK SEL T REGULATOR DALAM SISTEM IMUN TUMOR

SKRIPSI

Oleh
Dwi Tri Arini
NIM. 200601110052

Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Tanggal, 30 Agustus 2024

Ketua Penguji	: Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si.	
- Anggota Penguji 1	: Juhari, M.Si.	
Anggota Penguji 2	: Dr. Usman Pagalay, M.Si.	
Anggota Penguji 3	: Evawati Alisah, M.Pd.	

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



Dr. Eria Susanti, M.Sc.
NIM. 19741129 200012 2 005

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Dwi Tri Arini

NIM : 200601110052

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor

Menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini hasil karya sendiri, bukan pengambilan tulisan atau pemikiran orang lain yang saya akui sebagai pemikiran saya, kecuali dengan mencantumkan sumber referensi pada daftar rujukan di halaman terakhir. Apabila dikemudian hari terbukti skripsi ini adalah hasil tiruan, maka saya bersedia untuk menerima sanksi yang berlaku atas perbuatan tersebut.

Malang, 30 Agustus 2024



Dwi Tri Arini

Nim. 200601110052

MOTO

“Allah tidak akan membebani seseorang melainkan dengan kesanggupannya.
Dia mendapat (pahala) dari (kebijakan) dari kebijakan yang dikerjakan dan
mendapat (siksa) dari(kejahatan) yang diperbuatnya”

(Q.S Al-Baqarah : 286)

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmaanirrahiim

Alhamdulillah rabbil aalamiin, segala puji bagi Allah SWT yang telah memberikan kekuatan dan pertolongan dalam melewati segala proses.

Dengan segenap hati skripsi ini dipersembahkan untuk:

Bapak Abdul Jalal dan Ibu Maimunah yang selalu mendoakan dan memberi dukungan serta semangat untuk penulis disetiap langkah dan keputusan penulis hingga dapat menyelesaikan tugas akhir ini.

Untuk semua keluarga terutama Bulek Murdliah, Bulek Mudlolifah dan yang lain yang tidak bisa saya sebutkan satu persatu yang selalu memberi dukungan baik dalam bentuk moral maupun material untuk penulis.

Untuk semua sahabat dekat aku yang selalu kebersamai penulis ketika menulis skripsi ini dari awal sampai akhir, selalu menyemangati ketika penulis sudah lelah.

Untuk diriku yang terus berusaha tidak menyerah dan selalu percaya bahwa rencana Allah akan selalu lebih indah. Terima kasih atas segala do'a, dukungan, dan motivasi yang membimbing langkah-langkah penulis dalam menyelesaikan tugas akhir ini.

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum warahmatullahi wabarakatuh.

Alhamdulillah, puji syukur peneliti panjatkan kehadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat serta hidayah-Nya sehingga peneliti mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Dinamik Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor” dengan baik, dalam rangka mendapat gelar sarjana Matematika di Fakultas sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Shalawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada junjungan kita Nabi Muhammad SAW yang telah mengarahkan kita dari zaman kegelapan menuju zaman yang terang benerang yakni agama islam seperti yang kita rasakan sekarang ini.

Dalam proses mengerjakan skripsi ini, banyak bimbingan, masukan, serta arahan yang diterima oleh penulis. Oleh karena itu penulis ingin mengucapkan terimakasih melalui halaman ini kepada :

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Dr. Hj. Sri Harini, M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Elly Susanti, M.Sc., selaku Ketua Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku Dosen Pembimbing I yang telah memberikan banyak ilmu, bimbingan, arahan, nasihat dan motivasi kepada penulis selama perkuliahan sampai penulisan skripsi ini.
5. Evawati Alisah, M.Pd., selaku Dosen pembimbing II yang telah memberi bimbingan, arahan serta nasihat kepada penulis.
6. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., selaku dosen penguji skripsi yang senantiasa memberi arahan, nasehat, dan berbagai pelajaran yang berarti bagi penulis.
7. Juhari, M.Si., selaku dosen penguji skripsi yang senantiasa memberi arahan, nasehat, dan berbagai pelajaran yang berarti bagi penulis.

8. Seluruh Dosen Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
9. Ibu Maimunah, Bapak Abdul Jalal, serta seluruh keluarga yang selalu memberi dukungan baik dalam bentuk moral maupun material, serta selalu mendoakan untuk kelancaran penulisan skripsi ini.
10. Seluruh teman teman yang selalu menemani dan memberi semangat dalam proses pengerjaan skripsi ini.

Akhir kata, penulis berharap semoga Allah SWT berkenan membalas segala kebaikan semua pihak yang telah membantu dalam proses penulisan skripsi ini dan semoga skripsi ini membawa manfaat baik bagi penulis maupun pembaca.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, 30 Agustus 2024

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
PERSEMBAHAN.....	vii
KATA PENGANTAR.....	viii
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR.....	xiii
DAFTAR LAMPIRAN	xiv
DAFTAR SIMBOL	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البحث.....	xviii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	5
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	6
1.5 Batasan Masalah	6
1.6 Definisi Istilah	7
BAB II KAJIAN TEORI	9
2.1 Persamaan Diferensial	9
2.2 Persamaan Diferensial Biasa	9
2.3 Sistem Persamaan diferensial	10
2.4 Analisis Dinamik Model.....	11
2.4.1 Titik Keseimbangan	12
2.4.2 Linearisasi	13
2.4.3 Matriks Jacobi	14
2.4.4 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	15
2.4.5 Kestabilan Titik Keseimbangan	16
2.5 Sistem Imun	17
2.6 Sel T Regulator	18
2.7 Sel T Efektor.....	20
2.8 Sel NK (Sel Pembunuh Alami).....	21
2.9 Imunoterapi.....	22
2.10 Interleukin – 2.....	23
2.11 Tumor	24
2.12 Kesehatan dalam Prespektif Islam	26
2.13 Kajian Topik Terdahulu	27
2.13.1 Model Matematika Sel T dalam Sistem Imun Tumor.....	27
2.13.2 Model Matematika Interaksi Sel Tumor dengan Sel T dan Sel NK	31

BAB III METODE PENELITIAN	36
3.1 Jenis Penelitian.....	36
3.2 Pra Penelitian	36
3.3 Tahapan Penelitian	36
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	38
4.1 Modifikasi Model Matematika	38
4.1.1 Membentuk Diagram Kompartmen.....	38
4.1.2 Mendeskripsikan Variabel dan Nilai Parameter Sesuai dengan Diagram Kompartmen.....	39
4.1.3 Menyusun Persamaan Diferensial Sesuai dengan Diagram Kompartment yang Telah Dibentuk.....	41
4.2 Analisis Dinamik.....	44
4.2.1 Kondisi Bebas Penyakit	45
4.2.1.1 Titik Keseimbangan Bebas Penyakit	45
4.2.1.2 Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan Bebas Penyakit.....	47
4.2.2 Kondisi Endemik.....	56
4.2.2.1 Titik Keseimbangan Endemik	56
4.2.2.2 Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan Endemik	62
4.3 Simulasi Numerik Model	71
4.4 Kesehatan Dalam Prespektif Islam.....	75
4.4.1 Menjaga Kesehatan	75
4.4.2 Ikhtiar dalam Menghadapi Penyakit	76
BAB V PENUTUP.....	78
5.1 Kesimpulan.....	78
5.2 Saran	79
DAFTAR PUSTAKA	80
LAMPIRAN.....	83
RIWAYAT HIDUP	88

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Jenis-Jenis Kestabilan Titik Kesetimbangan.....	16
Tabel 2.2	Nilai Parameter	31
Tabel 4.1	Nilai Awal Pada Model Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor	40
Tabel 4.2	Nilai Parameter Model Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor	40

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Gambar Mekanisme Sistem Imun	26
Gambar 2.2	Diagram Kompartemen Model Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor.....	28
Gambar 4.1	Diagram Kompartemen Modifikasi Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor.....	39
Gambar 4.2	Simulasi Populasi Sel Tumor $T(t)$	72
Gambar 4.3	Simulasi Populasi Sel T Efektor $E(t)$	72
Gambar 4.4	Simulasi Populasi Sel T Regulator $R(t)$	73
Gambar 4.5	Simulasi Konsentrasi Interleukin – 2 $C(t)$	74
Gambar 4.6	Simulasi Populasi Sel NK atau Sel Pembunuh Alami $N(t)$	74

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Titik Kesetimbangan Endemik dari Model Matematika	
Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor	83
Lampiran 2 Titik Kesetimbangan dan Grafik Model Matematika	
Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor dengan Parameter...	85

DAFTAR SIMBOL

- $T(t)$ = Banyaknya populasi sel tumor terhadap waktu - t
 $E(t)$ = Banyaknya populasi sel T efektor terhadap waktu - t
 $R(t)$ = Banyaknya populasi sel T regulator terhadap waktu - t
 $C(t)$ = Banyaknya konsentrasi interleukin – 2 terhadap waktu - t
 $N(t)$ = Banyaknya populasi sel NK atau sel pembunuh alami terhadap waktu - t
 r = Laju pertumbuhan tetap tumor
 b = Daya dukung terbalik tumor
 a = Tingkat pembunuhan tumor oleh sel T efektor
 s_1 = Laju aliran ke lokasi tumor
 s_2 = Pengobatan imunoterapi
 μ_1 = Laju degradasi sel T efektor
 μ_2 = Laju degradasi sel T regulator
 μ_3 = Laju degradasi IL-2
 p_1 = Laju poliferasi yang distimulasi oleh IL-2
 p_2 = Laju poliferasi sel T regulator
 p_3 = Laju sekresi IL-2 akibat interaksi imun tumor
 γ = Tingkat penekanan yang dimediasi sel T regulator
 c = Pembunuhan sel tumor oleh sel NK atau sel pembunuh alami
 σ = Konstanta asal sel NK atau sel pembunuh alami
 f = Laju kematian sel NK atau sel pembunuh alami
 h = Koefesien pada *recruitment* sel NK atau sel pembunuh alami
 g = Laju *recruitment* sel NK atau sel pembunuh alami
 p = Laju inaktivasi sel NK karena sel tumor

ABSTRAK

Arini, Dwi Tri. 2024. **Analisis Dinamik Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor**. Skripsi. Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Evawati Alisah, M.Pd.

Kata Kunci: Analisis Dinamik, Model Matematika, Pertumbuhan Sel Tumor, Interleukin.

Penelitian ini membahas terkait analisis dinamik modifikasi model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK. Tujuan dari penelitian ini untuk mengetahui mekanisme dari sel T regulator dalam menekan sel T efektor, serta mengetahui peran sel NK dalam sistem imun tumor. Model matematika pada penelitian ini berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinear yang terdiri dari lima sub populasi yaitu populasi sel tumor $T(t)$, populasi sel T efektor $E(t)$, populasi sel T regulator $R(t)$, populasi interleukin-2 $C(t)$, populasi sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$. Tahapan penelitian ini diawali dengan menentukan titik kesetimbangan dan menganalisis kestabilannya. Kemudian melakukan simulasi model untuk mengetahui gambaran interaksi sel tumor dengan sel imun. Dari penelitian diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik keseimbangan endemik. Berdasarkan nilai eigen yang diperoleh didapatkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat tidak stabil begitu juga pada titik kesetimbangan endemik bersifat tidak stabil hal ini menunjukkan bahwa sel tumor selalu ada dalam tubuh manusia yang telah terinfeksi. Selanjutnya dari hasil simulasi numerik dapat diketahui bahwa sel NK atau sel pembunuh alami dapat mempengaruhi pertumbuhan sel tumor dan juga sel T regulator.

ABSTRACT

Arini, Dwi Tri. 2024. **Dynamical Analysis of Regulatory T Cells in Tumor Immune System**. Thesis. Mathematics Study Program, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Evawati Alisah, M.Pd.

Keywords: Dynamic Analysis, Mathematical Model, Tumor Cell Growth, Interleukin.

This study discusses the dynamic analysis of modifications to the mathematical model of regulatory T cells in the tumor immune system with the addition of the influence of NK cells. The purpose of this study is to determine the mechanism of regulatory T cells in suppressing effector T cells, and to determine the role of NK cells in the tumor immune system. The mathematical model in this study is in the form of a system of nonlinear differential equations consisting of five sub-populations, namely tumor cell population $T(t)$, effector T cell population $E(t)$, regulatory T cell population $R(t)$, interleukin-2 population $C(t)$, NK cell population or natural killer cell $N(t)$. The stages of this research begin with determining the equilibrium point and analyzing its stability. Then simulate the model to determine the interaction between tumor cells and immune cells. From the research, a disease-free equilibrium point and an endemic equilibrium point were obtained. Based on the obtained eigenvalues, it is found that the disease-free equilibrium point is unstable, as is the endemic equilibrium point. This indicates that tumor cells are always present in the body of an infected person. Furthermore, from the results of numerical simulations, it can be seen that NK cells or natural killer cells can affect the growth of tumor cells and also regulatory T cells.

مستخلص البحث

أريني، دوي تري 2024. التحليل الديناميكي للخلايا التائية التنظيمية في الجهاز المناعي للأورام. الأطروحة. قسم الرياضيات كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية في مالانج. المشرف: (1) الدكتور عثمان باغالاي، ماجستير (2) إيف واتي أليسا، ماجستير.

الكلمات المفتاحية: التحليل الديناميكي ، النموذج الرياضي ، نمو الخلايا السرطانية ، الإنترنت.

تناقش هذه الدراسة التحليل الديناميكي لتعديل النموذج الرياضي للخلايا التائية التنظيمية في الجهاز المناعي للورم مع إضافة تأثير الخلايا القاتلة الطبيعية. الغرض من هذه الدراسة هو معرفة آلية الخلايا التائية التنظيمية في قمع الخلايا التائية المستجيبة ، وكذلك تحديد دور الخلايا القاتلة الطبيعية في الجهاز المناعي للورم. النموذج الرياضي في هذه الدراسة هو في شكل نظام معادلة تفاضلية غير خطية يتكون من خمس مجموعات فرعية ، وهي عدد الخلايا السرطانية $T(t)$ ، أو عدد الخلايا التائية المستجيبة $E(t)$ ، أو عدد الخلايا التائية المنظمة $R(t)$ ، أو مجموعة إنترلوكين-2 $C(t)$ ، أو عدد الخلايا القاتلة الطبيعية أو الخلايا القاتلة الطبيعية $N(t)$. تبدأ مرحلة البحث هذه بتحديد نقطة التوازن وتحليل استقرارها. ثم محاكاة النموذج لمعرفة صورة التفاعل بين الخلايا السرطانية والخلايا المناعية. من البحث ، تم الحصول على نقطة التوازن الخالية من الأمراض ونقطة التوازن المتوطنة. بناء على القيم الذاتية التي تم الحصول توازن خالية عليها ، وجد أن نقطة التوازن الخالية من الأمراض غير مستقرة ، وكذلك نقطة التوازن المتوطنة غير مستقرة ، وهذا يدل على أن الخلايا السرطانية موجودة دائما في جسم الإنسان المصاب. علاوة على ذلك ، من نتائج المحاكاة العددية ، يمكن معرفة أن الخلايا القاتلة الطبيعية أو الخلايا القاتلة الطبيعية يمكن أن تؤثر على نمو الخلايا السرطانية وكذلك الخلايا التائية التنظيمية.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tumor merupakan sel yang tumbuh tidak normal pada beberapa bagian tubuh. Tumor dapat tumbuh secara jinak atau ganas dan pertumbuhannya tidak dipengaruhi oleh jaringan yang ada di sekitarnya. Tumor jinak adalah tumor yang tidak menyebar ke bagian tubuh lain, sedangkan tumor ganas adalah tumor yang dapat menyebar ke bagian tubuh lain yang biasanya dikenal dengan kanker. Sistem imun memiliki potensi terbesar untuk penghancuran tumor secara spesifik tanpa toksisitas pada jaringan normal, baik sistem imun spesifik maupun non spesifik. Salah satu komponen seluler yang berperan pada sistem imun spesifik yaitu sel NK (sel pembunuh alami) yang memiliki kemampuan untuk membunuh berbagai jenis sel tanpa memerlukan bantuan tambahan. Sel NK merupakan penghasil INF- γ yang berperan dalam mengaktifkan makrofag dan berfungsi dalam sistem kekebalan non-spesifik, sel NK memainkan peran penting dalam pembunuhan sel tumor. Selain itu sistem imun spesifik juga memiliki peran dalam perlawanan sel tumor. Mekanisme sistem imun spesifik dibedakan menjadi dua macam yaitu sistem imun seluler yang diperankan oleh limfosit T dan sistem imun humoral yang diperankan melalui limfosit B. Sel T merupakan sistem imun seluler memegang peran penting sebagai efektor untuk mengancurkan sel yang terinfeksi oleh tumor (Latifah, 2014). Maka jika kekebalan tubuh atau sistem imun melemah, sel kanker akan berkembang. Hal ini sejalan dengan kenyataan yang ditemukan dalam penatalaksanaan kanker. Maka selalu ada resiko pertumbuhan sel tumor jika sistem kekebalan tubuh menurun.

Sebagai makhluk hidup maka salah satu ujian yang kita alami yaitu sakit. Dalam pandangan agama islam sebesar apapun musibah yang menimpa kita pasti ada jalan keluarnya selama kita terus berusaha dan bersabar dalam menghadapi musibah yang menimpa kita sebagaimana Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an surat Al-Isra' ayat 82 yang artinya:

"Dan Kami turunkan dari Al-Qur'an suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al-Qur'an itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian."

Ayat diatas menjelaskan bahwa Al-Qur'an di turunkan oleh Allah di muka bumi sebagai penawar serta rahmat bagi orang-orang yang beriman. Al-Quran dapat memberi kesembuhan secara fisik, mental, dan spiritual. Seperti halnya pada penyakit tumor, Al-Qur'an tidak menjelaskan secara langsung mengenai pengobatan penyakit tumor secara medis, namun Al-Quran dapat memberi kekuatan, ketenangan, serta harapan bagi orang-orang yang sakit termasuk mereka yang menderita penyakit tumor. Karena dengan membaca Al-Qur'an dan banyak berdzikir kita akan senantiasa diberikan ketenangan oleh Allah SWT (Kementrian Agama RI, 2023).

Pada penelitian sebelumnya, yaitu penelitian yang telah dilakukan oleh (Feng & Navaratna, 2021) membahas mengenai peran sel T dalam sistem imun tumor yang memuat empat sub populasi yaitu populasi sel tumor $T(t)$, populasi sel T efektor $E(t)$, populasi sel T regulator $R(t)$, dan populasi interleukin-2 $C(t)$. Pada penelitian tersebut diasumsikan bahwa populasi sel tumor berkembang secara alami seiring berjalannya waktu tanpa adanya pengaruh pembunuhan dari sel apapun sebesar (r) . Namun pertumbuhan sel tumor dapat diperlambat dengan adanya daya dukung terbalik tumor sebesar (b) serta pertumbuhan sel tumor dapat berkurang

karena adanya pembunuhan oleh sel T efektor sebesar (a). Populasi sel T efektor dipengaruhi oleh kecepatan aliran sel T efektor ke lokasi tumor sebesar (s_1) kemudian sel T efektor dapat bertambah dengan adanya tingkat poliferasi karena stimulasi IL-2 sebesar (p_1). Sementara sel T efektor berkurang karena adanya laju degradasi sebesar (μ_1). Dan sel T efektor berkurang karena adanya penekanan oleh sel T regulator sebesar (γ). Populasi sel T regulator bertambah seiring berjalannya waktu karena adanya tingkat poliferasi sebesar (p_2). Namun pertumbuhan sel T regulator dapat berkurang karena adanya laju degradasi sebesar (μ_2). Populasi interleukin-2 dipengaruhi oleh interaksi antara sel T efektor (E) dengan sel tumor(T) sebesar (p_3). Dan sel T regulator dapat bertambah karena adanya perawatan imunoterapi dengan IL-2 sebesar (s_2). Namun sel T regulator dapat berkurang adanya laju degradasi sebesar (μ_3).

Sedangkan pada penelitian (Naveja dkk., 2014) membahas mengenai interaksi antara populasi sel tumor $T(t)$ dan sel NK (sel pembunuh alami) $N(t)$. Setelah keberadaan tumor dikenali oleh sel NK (sel pembunuh alami) maka sel NK akan merangsang pertumbuhan sel $TC8^+ L(t)$ yang juga memiliki fungsi untuk membunuh sel tumor. dari penelitian tersebut terbukti bahwa sel NK memiliki peran yang penting dalam pembunuhan sel tumor. Karena sel NK dan sel T memiliki peran yang penting dalam pembunuhan sel tumor, maka pada penelitian kali ini peneliti menambahkan satu populasi berdasarkan penelitian (Naveja dkk., 2014) yaitu sel NK (sel pembunuh alami) $N(t)$ dengan asumsi tambahan bahwa sel NK merupakan salah satu sistem imun yang memiliki peran dalam mempengaruhi laju kematian sel tumor.

Penelitian ini difokuskan pada analisis dinamik model matematika untuk mengetahui kestabilan dari titik kesetimbangan dengan melibatkan sel NK (sel pembunuh alami) yang telah di tambahkan karena meningkatnya laju kematian sel tumor juga dipengaruhi oleh sel NK (sel pembunuh alami). tujuan dari menambahkan sel NK (sel pembunuh alami) yaitu untuk mengetahui pengaruh populasi sel NK terhadap model matematika sebelumnya. Analisis dinamik pada penelitian ini dilakukan dengan beberapa tahap diantaranya: membuat diagram kompartmen pada model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor. Kemudian menentukan titik kesetimbangan dari model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor. Kemudian menentukan matriks jacobian dan nilai eigen dari model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor. Kemudian menentukan kestabilan dari titik kesetimbangan. Kemudian melakukan simulasi numerik terhadap model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor.

Studi mengenai analisis dinamik model matematika menunjukkan berbagai manfaat tergantung pada konteks aplikasinya. Analisis dinamik pada sistem imun dapat digunakan untuk menentukan stabil atau tidaknya model matematika yang ada. Sebagai contoh yaitu pada penelitian (Kirschner & Panetta, 1998) yang membahas mengenai pemodelan immunoterapi tumor dan interaksi imun tumor dan menunjukkan bahwa immunoterapi berpengaruh dalam kematian sel tumor.

Berdasarkan paparan diatas maka model matematika yang diteliti oleh peneliti diharapkan akan berguna bagi realita kehidupan sehari hari yang dapat diungkapkan melalui persamaan diferensial biasa.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang di uraikan, maka permasalahan yang akan diajukan oleh peneliti ini adalah:

1. Bagaimana modifikasi model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK?
2. Bagaimana analisis dinamik dari model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK?
3. Bagaimana simulasi numerik dari model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka tujuan yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui modifikasi model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK.
2. Untuk menentukan titik kesetimbangan dan analisis kestabilan dari model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK.
3. Untuk menginterpretasikan hasil simulasi dari model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK.

1.4 Manfaat Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah tersebut, maka manfaat yang ingin dicapai dalam penelitian ini adalah:

1. Memperoleh konstruksi model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK.
2. Mengetahui titik kesetimbangan dan analisis kestabilan model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK.
3. Memperoleh interpretasi hasil simulasi model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan adanya penambahan pengaruh dari sel NK.

1.5 Batasan Masalah

Pembahasan pada penelitian ini diberikan beberapa batasan masalah. Adapun batasan masalah pada penelitian ini diantaranya:

1. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi pada penelitian (Feng & Navaratna, 2021). Modifikasi yang dimaksud yaitu dengan menambahkan variabel sel NK $N(t)$ yang mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh (Naveja dkk., 2014) sehingga model matematika yang diperoleh sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = rT(1 - bT) - aET - cNT$$

$$\frac{dE}{dt} = s_1 - \mu_1 E + p_1 EC - \gamma RE$$

$$\frac{dR}{dt} = p_2 CR - \mu_2 R$$

$$\frac{dC}{dt} = p_3 ET - \mu_3 C + s_2$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N - vN$$

dengan nilai parameter yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada penelitian (Feng & Navaratna, 2021) dan (Naveja dkk., 2014). Setelah melakukan modifikasi model, selanjutnya melakukan analisis dinamik.

1.6 Definisi Istilah

Dalam penelitian ini ada beberapa istilah yang digunakan:

- Antibodi : Protein- protein yang terbentuk sebagai respon terhadap antigen yang masuk ke tubuh (Prasetyo dkk., 2021)
- Antigen : Zat-zat asing yang pada umumnya merupakan protein yang berkaitan dengan bakteri dan virus yang masuk ke dalam tubuh berupa polisakarida atau polipeptida, yang tergolong makromolekul (Yohana & Najmi, 2022).
- Sitokin : Protein yang dihasilkan sistem kekebalan tubuh untuk melakukan berbagai fungsi penting dalam penanda sinyal sel (Mulyati, 2020).
- Stimulasi : Stimulasi sel adalah proses pemberian rangsangan atau stimulus kepada sel untuk memicu respons atau perubahan tertentu.
- Automunitas : Penyakit autoimun adalah penyakit yang disebabkan oleh sistem imun yang kacau.

Sehingga imun pada tubuh penderita menyerang penderita itu sendiri (Setiawan dkk., 2019)

BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat satu atau beberapa turunan dari fungsi tersebut, dengan satu atau lebih peubah yang tidak diketahui. Jika fungsi yang tidak diketahui hanya bergantung pada satu peubah maka persamaan diferensial tersebut termasuk persamaan diferensial biasa. Namun jika fungsi yang tidak diketahui bergantung pada dua atau lebih peubah maka persamaan diferensial tersebut termasuk persamaan diferensial parsial. Persamaan diferensial merupakan persamaan yang sering muncul dalam berbagai bidang diantaranya sains dan teknologi. Persamaan diferensial juga merupakan salah satu cabang dari ilmu matematika yang sering digunakan untuk menjelaskan masalah-masalah fisis yang dimodelkan dalam bentuk persamaan diferensial (Prananto, 2015).

Salah satu contoh penerapan persamaan diferensial dalam kehidupan sehari-hari yaitu dalam masalah populasi makhluk hidup. Jika kecepatan suatu populasi tersebut adalah $x'(t) = \frac{dx}{dt}$ ($t = waktu$) yang sama dengan populasi $x(t)$ yang ada, maka model dari populasi tersebut dapat dikatakan sebagai persamaan diferensial, yaitu $x' = x$, dan $x(t) = ce^t$ merupakan solusi dari persamaan diferensial itu (Prananto, 2015).

2.2 Persamaan Diferensial Biasa

Persamaan diferensial biasa (PDB) merupakan suatu persamaan diferensial yang hanya memiliki satu peubah bebas. Suatu persamaan diferensial biasa (PDB)

$F(t, y, \dot{y}, \dots, y^{(n)}) = 0$ dianggap linear apabila F adalah fungsi linear dari variable-variabel $y, \dot{y}, \dots, y^{(n)}$. Jadi persamaan diferensial biasa dapat dikatakan mempunyai orde n jika turunan yang paling tinggi dalam persamaan diferensial tersebut adalah turunan ke n (Ibnas, 2017).

$$a_0(t)y^n + a_1(t)y^{n-1} + \dots + a_n(t)y = g(t) \quad (2.1)$$

Persamaan (2.1) merupakan bentuk dari persamaan diferensial biasa linear. Persamaan diferensial dapat dikatakan sebagai persamaan diferensial linear ketika memenuhi syarat-syarat berikut:

1. Variabel tak bebas dan turunannya paling tinggi memiliki derajat satu.
2. Tidak ada perkalian antara variabel tak bebas dan variabel tak bebas lainnya, atau variabel tak bebas dengan turunannya, atau turunan satu dengan turunan lainnya.
3. Variabel tak bebas dan turunannya bukan suatu fungsi transenden.

Jika persamaan diferensial tidak memenuhi ketiga syarat di atas maka persamaan diferensial tersebut merupakan persamaan diferensial nonlinear. Di bawah ini merupakan contoh dari persamaan diferensial nonlinear:

$$\frac{dR}{dt} = p_2CR - \mu_2R \quad (2.2)$$

Persamaan (2.2) disebut persamaan diferensial nonlinear karena terdapat perkalian antara variabel bebas R dengan variabel bebas lainnya yaitu C .

2.3 Sistem Persamaan diferensial

Sistem persamaan diferensial dapat digunakan ketika ada dua fungsi atau lebih yang tidak diketahui. Setiap sistem dari persamaan diferensial selalu memiliki

keterkaitan satu sama lain dan konsisten. Secara sistematis, sistem persamaan diferensial dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n)\end{aligned}\tag{2.3}$$

Sistem persamaan diferensial dibagi menjadi dua sesuai dengan kelinierannya yaitu sistem persamaan diferensial linier yang merupakan sistem persamaan diferensial yang terdiri lebih dari satu persamaan linier yang saling terkait dan sistem persamaan diferensial nonlinier yang merupakan sistem persamaan diferensial yang terdiri lebih dari satu persamaan nonlinier yang terkait (Boyce & DiPrima, 2009). Contoh dari sistem persamaan diferensial salah satunya yaitu model matematika sel T regulator dalam imun tumor sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= rT(1 - bT) - aET - cNT \\ \frac{dE}{dt} &= s_1 - \mu_1E + p_1EC - \gamma RE \\ \frac{dR}{dt} &= p_2CR - \mu_2R \\ \frac{dC}{dt} &= p_3ET - \mu_3C + s_2\end{aligned}\tag{2.4}$$

2.4 Analisis Dinamik Model

Pada penelitian kali ini akan dilakukan analisis dinamik model matematika untuk mengetahui stabil atau tidaknya suatu model matematika. Namun sebelum

menganalisis kestabilan dari suatu sistem persamaan kita harus mencari titik kesetimbangan dari suatu sistem persamaan. Kemudian dilakukan linierisasi supaya menemukan matriks Jacobi di sekitar titik kesetimbangannya. Kemudian kita bisa mendapatkan nilai-nilai eigen dari suatu sistem persamaan menggunakan matriks Jacobi dan apabila nilai yang kita dapatkan negatif semua maka titik kesetimbangan tersebut dikatakan stabil, dan sebaliknya jika nilai-nilai eigennya positif semua maka nilai titik kesetimbangan tersebut tidak stabil.

2.4.1 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan yang digunakan untuk menganalisa sistem persamaan merupakan titik yang memiliki nilai tetap pada suatu waktu t . Misal diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = g(x, y) \quad (2.5)$$

Dari persamaan tersebut f dan g dapat disebut sebagai fungsi kontinu dari x dan y serta turunan pertamanya juga kontinu. Titik (x^*, y^*) dari (x, y) disebut sebagai titik kritis dari sistem persamaa sedemikian sehingga $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. Titik kritis merupakan solusi dari sistem persamaan diferensial (2.6) yang nilainya konstan, karena $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$. Keadaan yang membuat $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut keadaan setimbang, maka titik kritis tersebut juga dinamakan titik kesetimbangan (David, n.d.; Vasilyev & Vasilyev, 2016).

2.4.2 Linearisasi

Persamaan nonlinier dapat diselesaikan menggunakan sistem persamaan linier. Karena persamaan nonlinier tersebut perlu dilinierkan terlebih dahulu. Suatu persamaan diferensial orde pertama dimisalkan dengan $\frac{dx}{dy} = f(x)$ dengan solusi setimbang $x(t) = a$. Keadaan yang menetapkan nilai pemecahan pada sebuah titik disebut dengan syarat awal yang menunjukkan perilaku fungsi untuk arah waktu. Syarat awal ditentukan terlebih dahulu, karena diperlukan untuk menganalisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan. Namun untuk menganalisis kestabilan dapat dilakukan dengan aproksimasi persamaan diferensial di sekitar titik kesetimbangan, agar persamaan diferensial lebih sederhana (Campbell dkk., 2008)

Diberikan sistem persamaan diferensial nonlinear

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y) \quad (2.6)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y)$$

Dengan solusi setimbang dari persamaan (2.6) adalah $x(t) = x_0$ dan $y(t) = y_0$. Kemudian menggunakan deret Taylor persamaan tersebut dapat dicari solusinya

$$f(x, y) \approx f(x_0, y_0) + f_x(x_0, y_0)(x - x_0) + f_y(x_0, y_0)(y - y_0)$$

$$g(x, y) \approx g(x_0, y_0) + g_x(x_0, y_0)(x - x_0) + g_y(x_0, y_0)(y - y_0)$$

Dikarenakan (x_0, y_0) merupakan suatu titik kesetimbangan, maka $f(x_0, y_0) = 0$ dan $g(x_0, y_0) = 0$. Lalu dilakukan aproksimasi pada persamaan (2.6) yang berada di dekat titik kesetimbangan dan dihasilkan

$$\frac{dx}{dt} = f_x(x_0, y_0)(x - x_0) + f_y(x_0, y_0)(y - y_0) \quad (2.7)$$

$$\frac{dy}{dt} = g_x(x_0, y_0)(x - x_0) + g_y(x_0, y_0)(y - y_0) \quad (2.8)$$

Jika dimisalkan $a = x - x_0$ dan $b = y - y_0$ maka dihasilkan

$$\frac{da}{dt} = pa + qb \quad (2.9)$$

$$\frac{db}{dt} = ra + sb$$

dengan $p = f_x(x_0, y_0)$, $q = f_y(x_0, y_0)$, $r = g_x(x_0, y_0)$, $s = g_y(x_0, y_0)$.

Selanjutnya dapat mensubstitusikan persamaan (2.7) dan (2.8) ke dalam matriks jacobian sehingga didapat

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_x(x_0, y_0) & f_y(x_0, y_0) \\ g_x(x_0, y_0) & g_y(x_0, y_0) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} a \\ b \end{bmatrix} \quad (2.10)$$

turunan pertama dari persamaan tersebut merupakan elemen-elemen dari matriks jacobian

$$\text{Matriks Jacobian} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} \quad (2.11)$$

Persamaan (2.11) dapat dituliskan sebagai $\frac{du}{dt} = Au$ dimana A merupakan hasil dari evaluasi matriks jacobian pada titik kesetimbangan yang berbentuk matriks konstan (Campbell dkk., 2008).

2.4.3 Matriks Jacobian

Matriks jacobian merupakan salah satu cara untuk menganalisis kestabilan suatu persamaan diferensial. Misalkan diketahui persamaan diferensial sebagai berikut

$$x' = f(x, y) \text{ dan } y' = g(x, y)$$

Dengan f dan g merupakan fungsi diferensial yang memiliki turunan parsial kontinu. Jika matriks J merupakan matriks Jacobian pada titik (x'', y'') yaitu

$$J = \begin{pmatrix} f_x(x'', y'') & f_y(x'', y'') \\ g_x(x'', y'') & g_y(x'', y'') \end{pmatrix} \quad (2.12)$$

Nilai titik tetap (x'', y'') akan bersifat stabil, apabila semua bagian riil nilai eigen dari matriks J bernilai negatif. Begitu sebaliknya nilai titik tetap (x'', y'') akan bersifat tak stabil, apabila semua bagian riil dari matriks J bernilai positif. Namun kestabilan tidak dapat diketahui jika semua bagian riil nilai eigen bernilai nol, titik tetap yang tidak dapat disimpulkan dinamakan juga sebagai titik tetap *non-hyperbolic* (Ndi, 2018).

2.4.4 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Misalkan A adalah matriks berordo $n \times n$ maka vektor tak-nol x di R^n dinamakan vektor eigen dari matriks A , jika Ax nilainya sama dengan perkalian skalar antara λ dengan x yaitu

$$Ax = \lambda x \quad (2.13)$$

Maka λ merupakan nilai eigen dari A dan x merupakan vektor eigen yang berkoresponden dengan λ . Kemudian dapat dituliskan kembali persamaan (2.13) menjadi

$$(\lambda I - A)x = 0 \quad (2.14)$$

Dengan I merupakan matriks identitas, selanjutnya unutup mencari nilai eigen dari λ maka perlu mencari solusi bukan nol dari persamaan (2.15) jika dan hanya jika

$$\det(\lambda I - A)x = 0 \quad (2.15)$$

Persamaan (2.16) dinamakan persamaan karakteristik dari matriks A . Jika diketahui $x \neq 0$, dimisalkan $\det(\lambda I - A)x \neq 0$, maka $(\lambda I - A)$ memiliki invers, sehingga diperoleh

$$(\lambda I - A)^{-1}(\lambda I - A)x = (\lambda I - A)^{-1}0 \quad (2.16)$$

$x = 0$ (kontradiktif) dengan fakta $x \neq 0$, maka dapat diketahui bahwa $\det(\lambda I - A) = 0$ (Boyce & DiPrima, 2009).

2.4.5 Kestabilan Titik Keseimbangan

Kestabilan suatu titik keseimbangan digunakan untuk menyelesaikan suatu persamaan diferensial. Dengan cara analitik maupun numerik dapat digunakan untuk menyelesaikan kestabilan titik keseimbangan. Menurut (Matematika & Gorontalo, 2020) berdasarkan nilai eigen ada beberapa jenis kestabilan yang disajikan pada tabel berikut:

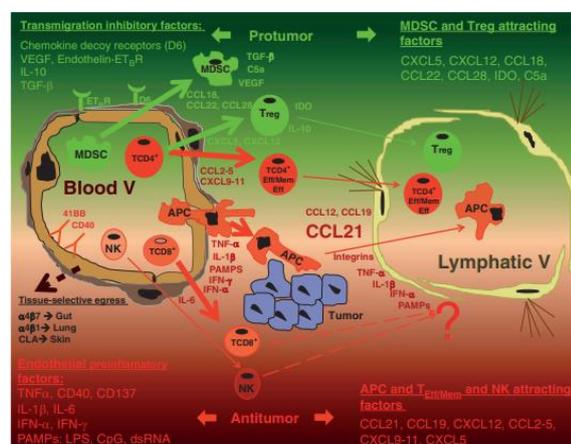
Tabel 2.1 Jenis-Jenis Kestabilan Titik Keseimbangan

Nilai Eigen	Jenis Titik Tetap	Sifat Kestabilan
$\lambda_1 > \lambda_2 > 0$	Titik Node	Tidak Stabil
$\lambda_1 < \lambda_2 < 0$	Titik Node	Stabil Asimtotik
$\lambda_1 < 0 < \lambda_2$	Titik Saddle	Tidak Stabil
$\lambda_1 = \lambda_2 > 0$	Titik Node	Tidak Stabil
$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Titik Node	Stabil Asimtotik
$\lambda_1, \lambda_2 = r \pm \mu i$		
$\mu > 0$	Titik Spiral	Tidak Stabil
$\mu < 0$		Stabil Asimtotik
$\lambda_1 = \mu i, \lambda_2 = -\mu i$	Center	Stabil

2.5 Sistem Imun

Sistem imun merupakan mekanisme pertahanan yang bisa mencegah serta menghancurkan benda-benda asing yang masuk, sistem imun dibutuhkan tubuh kita supaya bisa mempertahankan keutuhannya terhadap bahaya yang ditimbulkan oleh benda-benda asing, serta bertugas mengatur keseimbangan dengan menggunakan semua komponen yang beredar di dalam tubuh agar dapat mencapai sasaran. Sistem imun tidak memiliki tempat yang khusus di dalam tubuh dan tidak di kontrol oleh otak. Dalam sistem imun, kita juga mengenal sistem *limforetikuler* dimana sistem tersebut digunakan untuk melaksanakan fungsi imunitas (Suardana, 2017).

Jika tubuh terkena paparan yang dianggap asing maka akan ada respon imun tubuh. Respon imun dalam tubuh terbagi menjadi dua jenis, yakni respon imun non spesifik dan respon imun spesifik. Kedua respon imun tersebut memang berbeda namun bisa saling meningkatkan efektivitasnya. Ketika ada interaksi antara satu komponen dengan komponen lain maka disebut dengan terjadinya respon imun, jika interaksi tersebut berlangsung bersama-sama maka dapat menghasilkan suatu aktivitas biologi yang seirama. Terjadinya respon imun diperantarai oleh berbagai sel-sel serta molekul yang larut karena sel tersebut (Suardana, 2017).



Gambar 2.1 Mekanisme Sistem Imun dalam Tubuh

Respon imun non spesifik memiliki 4 jenis pertahanan yaitu pertahanan fisik, bikimia, humoral, dan seluler. Salah satu sistem imun non spesifik yaitu sel *natural killer* (NK), dimana sel NK memainkan peran penting dalam merekrut sel dendritik (DC) ke tumor dan karena itu berkontribusi pada induksi respons sel T. Respon imun spesifik atau adaptif adalah sebuah sistem imun yang harus mengenal dahulu jenis mikroba yang akan ditangani, sistem imun ini bekerja secara spesifik karena respon terhadap mikroba berbeda beda. Respon imun adaptif dapat dibagi menjadi 2 yaitu humoral dan seluler. Pada imunitas humoral, sel B melepas antibodi untuk menyingkirkan mikroba ekstraseluler. Pada imunitas seluler, sel T sebagai efektor untuk menghancurkan mikroba atau mengaktifkan CTL sebagai efektor untuk menghancurkan sel yang terinfeksi. Respon imun ditangani oleh berbagai sel dan molekul larut yang disekresi oleh sel-sel tersebut. Sel utama yang terlibat dalam reaksi imun adalah limfosit (sel B, sel T, dan sel NK), fagosit (neutrofil, eosinofil, monosit, dan makrofag, sel asesori, dan sel jaringan. Oleh sebab itu sel T dan sel pembunuh alami (NK) memiliki peran yang saling melengkapi dalam imunitas tumor, dan serangan ganda sel T dan sel NK dengan demikian menawarkan peluang untuk memperdalam dampak imunoterapi (Melero dkk., 2014).

2.6 Sel T Regulator

Sel T CD4+ didalam tubuh manusia dapat dibagi menjadi sel T regulator (Treg) dan sel T helper konvensional. Sel T regulator merupakan sel T CD4+ yang memiliki fungsi yaitu menekan aktivitas dari sel Th yang bisa merusak jaringan, sel Th sendiri memiliki fungsi yaitu mengontrol imunitas adaptif terhadap patogen dan kanker dengan mengaktifkan sel imun efektor lainnya (Corthay, 2009). Sel T

regulator memiliki beragam subset sel immunosupresif yang memiliki peran penting untuk menjaga imunitas tubuh dan toleransi diri. Sel T regulator juga memiliki peran dalam pengendalian autoimunitas, infeksi serta imunitas tumor (Sakaguchi dkk., 2008).

Sel T regulator secara luas di bagi menjadi dua yaitu berdasarkan garis keturunan yaitu sel T regulator yang diturunkan dari timus (tTreg), yang merupakan sel T autoreaktif yang dipilih melalui interaksi aktivitas tinggi dengan antigen mandiri di timus dan sel T regulator yang turunan secara perifer (pTreg), yang diinduksi dari sel T CD4⁺ naif dengan presentasi antigen suboptimal di perifer (Chaudhary & Elkord, 2016). Sel T regulator sangat penting untuk menjaga toleransi diri serta dapat mencegah autoimunitas, di sisi lain pTreg menjaga toleransi perifer pada antarmuka mukosa dan sebagai respons terhadap antigen eksternal (Yadav dkk., 2013). Kedua bagian dari Treg ditentukan oleh ekspresi faktor transkripsi (FoxP3) yang merupakan “pengatur utama” dari garis keturunan penekanan dan rantai α reseptor IL-2 (CD25). pTreg terdiri dari dua subset FoxP3 dengan peran penting dalam toleransi oral (Wu & Weiner, 2003). Sel T regulator dapat membangkitkan dan meningkatkan respon imun anti tumor, namun jika sel T regulator mengalami penipisan maka akan menyebabkan autoimunitas yang dapat merugikan jaringan tubuh. Maka salah satu cara untuk meningkatkan respon imun anti tumor tanpa adanya efek samping yaitu dengan sel T efektor karena sel T efektor merupakan sel yang dominan dalam jaringan sel tumor (Tanaka & Sakaguchi, 2017).

Pada kanker atau tumor Treg mampu menekan respon imun antitumor dan berkontribusi pada pengembangan lingkungan mikro tumor immunosupresif,

sehingga dapat menghindari kekebalan dan perkembangan kanker. Mekanisme kerja sel T regulator diantaranya dapat melakukan supresi terhadap sel efektor dengan mencegah produksi interleukin-2 yang dapat menghambat poliferasi sel efektor serta dapat melakukan regulasi secara langsung melalui kontak antar sel tanpa intervensi APC, sel T regulator dapat mencegah sekresi IL-2 oleh sel efektor dengan intervensi sel dendritik, sel dendritik yang telah berinteraksi dengan sel T regulator akan memiliki daya supresi terhadap sel efektor sehingga dinamakan sel dendritik “toloregonik” (Rifa’i, 2010).

2.7 Sel T Efektor

Sel T efektor merupakan kunci dalam mengarahkan respon imun tubuh untuk menjalankan fungsinya. Awalnya sel T efektor disebut sebagai sel yang dapat meningkatkan kekebalan, namun menurut penelitian terbaru sel T efektor memiliki fungsi regulasi negatif yang dapat merubah imunitas adaptif dan bawaan. Proses perubahan sel T naif menjadi sel T efektor ditandai dengan adanya produksi sitokin dan sebagian besar sitokin-sitokin lainnya diproduksi oleh sel-sel yang teraktivasi. Pada tahun 1986, penelitian dilakukan oleh (Cher & Mosmann, 1987) mendapatkan bahwa profil sitokin yang digunakan untuk menggolongkan sel T efektor CD4+ yaitu sel Th1 dan Th2 kedua sel tersebut memiliki fungsi imunologi yang berbeda (Wan & Flavell, 2009).

Jenis sel T efektor ditentukan berdasarkan sitokin yang dihasilkan diantaranya sel T CD4 efektor Th1, Th2, Th17, Tfh, dan sel T regulator. Maka sel T regulator merupakan sejenis dengan sel T efektor. Namun sebenarnya sel T regulator tidak memenuhi syarat sebagai sel T efektor karena sel T regulator tidak secara aktif

mengeluarkan sitokin efektor dalam jumlah yang besar, namun sel T regulator berbeda dengan sel T naif yang hanya memiliki sedikit aktivitas imun. Sel T regulator berhasil mengeluarkan sitokin efektor yang dapat menghambat dan secara aktif merubah respon imun dengan aktivitas yang sangat kuat (Wan & Flavell, 2009).

Sel T memori terdiri dari sel T CD4+ dan CD8+ yang bisa berubah fungsi menjadi efektor untuk membunuh sel yang terinfeksi serta dapat mengeluarkan sitokin inflamasi agar bisa menghambat penggandaan patogen. Sel T efektor juga dapat membantu respons sel B melalui sekresi sitokin, sitokin yang dapat membantu diantaranya IL-2, IL-4, dan IL-5. Melalui gabungan sel T efektor CD4+ dan CD8+ maka sel T efektor dapat mengeluarkan sitokin inflamasi dan dapat membunuh sel yang terinfeksi seperti kanker (Kaeck dkk., 2002).

2.8 Sel NK (Sel Pembunuh Alami)

Istilah sel NK atau sel pembunuh alami memiliki kemampuan untuk membunuh berbagai jenis sel tanpa memerlukan bantuan tambahan. Sel NK dapat menghasilkan INF- γ yang berfungsi dalam sistem kekebalan non-spesifik, sel NK memainkan peran penting dalam merekrut sel dendritik ke tumor yang dapat meningkatkan induksi respons sel T CD8, sementara IL-2 yang disekresikan oleh sel T untuk mengaktifkan sel NK. Penargetan mekanisme penghindaran imun dari reseptor NKG2D yang mengaktifkan dan ligan MICA dan MICB-nya pada sel tumor menawarkan peluang untuk intervensi terapeutik. Sel T dan sel NK berbagi beberapa reseptor penghambat dan pengaktif penting yang dapat ditargetkan untuk meningkatkan imunitas yang dimediasi sel T dan sel NK. Akibatnya sel NK dapat

membunuh sel kanker yang telah lolos dari pengenalan oleh sel T CD8 (Melero dkk., 2014).

Sel NK dapat mengeliminasi sel yang terinfeksi atau sel yang telah mengalami transformasi ganas, tetapi tidak menyerang sel normal. Ini memungkinkan sel NK untuk membedakan antara sel tubuh yang sehat dan sel yang berpotensi berbahaya. Reseptor aktivasi pada sel NK memiliki kemampuannya untuk menyerang berbagai target seperti sel tumor. Ketika ligan berikatan dengan reseptor ini, produksi sitokin akan meningkat, sehingga mempercepat migrasi sel NK ke lokasi infeksi dan membunuh sel target yang mengekspresikan ligan tersebut. Sel NK dengan reseptor aktivasi adalah pembunuh yang efektif terhadap sel yang terinfeksi virus, jamur, dan sel tumor secara langsung tanpa bantuan komplemen. Sel NK yang telah diaktifkan berfungsi sebagai sumber sitokin yang mengatur sel-sel lain dalam sistem kekebalan. Sel NK dapat menghasilkan INF- γ dan TNF- α , yang merupakan sitokin dengan peran penting dalam regulasi kekebalan (Faizal Agus, 2022).

2.9 Imunoterapi

Imunoterapi merupakan suatu cara untuk melawan penyakit tertentu dengan memanfaatkan komponen-komponen sistem imun yang ada didalam tubuh. Komponen-komponen respon imun yang digunakan diambil dari tubuh pasien itu sendiri dan mengalami modifikasi di dalam laboratorium sehingga bisa meningkatkan kemampuan untuk melawan penyakit tertentu. Pengobatan imunoterapi ini sebagian besar digunakan untuk mengobati kanker dan tumor. Komponen-komponen sistem imun tubuh yang sering digunakan untuk imunoterapi

diantarnya antibodi monoklonal, terapi dengan sel limfosit T, terapi dengan sitokin, dan juga dengan sel dendritik (Saraswati, 2021).

Salah satu metode dari imunoterapi yaitu antibodi monoklonal yang merupakan terapi dengan menggunakan antibodi yang sudah dimodifikasi di laboratorium sehingga antibodi tersebut dapat mengenali satu epitop pada patogen. Imunoterapi juga dapat dilakukan menggunakan sel dendritik yang termasuk salah satu bagian dari komponen sistem imun non spesifik. Sitokin juga bisa digunakan dalam proses imunoterapi, sitokin sendiri merupakan protein yang dihasilkan oleh sel tubuh yang dapat membantu aktivasi, perbanyakkan sel imun, serta pergerakan sel-sel imun ke tempat infeksi. Dalam proses imunoterapi sitokin yang sering digunakan yaitu interferon dan interleukin. Untuk terapi kanker dan tumor sering menggunakan interleukin-2 dengan mekanisme yaitu memperlambat pertumbuhan sel kanker dan merangsang sel imun untuk melawan sel kanker. Dalam imunoterapi juga diterapkan terapi vaksin dengan cara memasukkan vaksin, protein atau DNA kanker ke tubuh pasien sehingga dapat merangsang sel-sel imun yang menyerang kanker (Saraswati, 2021).

2.10 Interleukin – 2

Interleukin-2 ditemukan pada tahun 1976 dan memiliki peran yang penting untuk pertumbuhan sel T. Fungsi utama dari IL-2 yaitu meningkatkan pembelahan (poliferasi) dan diferensiasi *in vitro* sel T, maka dari itu nama awal dari inteleukin-2 yakni *T-cell growth factor* (TCGF). Interleukin-2 memiliki peran penting dalam sistem kekebalan tubuh yakni sebagai penghubung autokrin dan parakrin dalam

ekspansi dan diferensiasi limfosit serta sel dari sitotoksik dan sel pembunuh alami (Bachmann & Oxenius, 2007).

Interleukin-2 diproduksi oleh CD4+ Sel T-Helper pada tingkat rendah dalam kondisi istirahat. Namun konsentrasi interleukin-2 dapat meningkat secara signifikan ketika selesai aktivasi sistem kekebalan tubuh karena adanya peningkatan sekresi oleh CD4+ Sel T-Helper, CD8+ sel T, sel natural killer (NK), sel NKT, serta sel dendritik. Karena sel T teraktivasi dapat memproduksi interleukin-2 maka sebagian fungsi dari Sel T-Helper untuk CD8+ sel T berkaitan dengan interleukin-2. Untuk meningkatkan kekebalan, maka interleukin-2 memiliki peran dalam mendukung pembelahan dan kelangsungan hidup dari sel T, serta penguraian sel T naif menjadi sel efektor dan memori. Interleukin-2 juga dapat melakukan pertumbuhan sekunder ketika menemukan antigen (Bachmann & Oxenius, 2007).

2.11 Tumor

Sel - sel abnormal dalam tubuh yang tumbuh secara berlebihan dan tidak berfungsi bagi tubuh disebut dengan tumor atau kanker (Paulmurugan, 2012). Tumor memiliki dua jenis berdasarkan pertumbuhannya yaitu tumor jinak dan tumor ganas atau sering disebut dengan kanker. Tumor jinak memiliki pertumbuhan yang sangat lambat dan tidak dapat menyebar ke bagian tubuh yang lain, sedangkan tumor ganas atau kanker pertumbuhannya sangat cepat dan dapat menyerang jaringan sekitarnya. Kedua jenis tumor tersebut memiliki perbedaan yaitu tumor ganas lebih berbahaya dan bisa mengakibatkan kematian, namun ada beberapa kasus kematian yang di sebabkan juga oleh tumor jinak karena tumbuh pada bagian

tubuh tertentu sehingga dapat mengganggu organ vital yang ada di sekitar anggota tubuh itu (Saleh & Mulut, 2016).

Kurangnya pengetahuan mengenai tumor jinak menyebabkan penderita kesusahan dalam mencari alternatif pengobatan pada tumor, karena tumor jinak memiliki beberapa jenis dengan gejala yang berbeda-beda namun ciri-cirinya hampir sama maka dari itu diperlukan pengetahuan khusus untuk menenali jenis serta cara menangani tumor tersebut. Namun untuk tumor ganas atau kanker yang sering terjadi yaitu kanker payudara, kanker lambung, kanker paru, dan kanker serviks (WHO, 2008). WHO juga menyebutkan bahwa kanker dapat dicegah, bahkan dapat disembuhkan bila diketahui pada stadium dini. Jika penyakit kanker dapat dicegah oleh individu masing-masing maka dapat mengurangi angka penderita kanker juga mengurangi kematian di dunia yang disebabkan oleh kanker. Secara umum sel tubuh memiliki 2 tugas utama diantaranya melaksanakan aktivitas fungsionalnya dengan membelah diri untuk berkembang niak, tetapi pada sel tumor semua energi sel hanya digunakan untuk berkembang biak saja. Tumor disebabkan oleh mutasi DNA sel. Tumbuhnya tumor dipengaruhi oleh 3 faktor diantaranya genetik (keturunan) yakni beberapa orang memiliki gen berupa tumor tertentu, faktor karsinogen yakni senyawa kimia (pengawet, pewarna makanan, dan bahan kosmetik), fisika (paparan radiasi yang berlebihan dan sinar matahari yang berlebihan), hormonal, dan virus, faktor co-karsiogen yakni usia, pola hidup yang salah, alkohol, serta iritasi yang berulang ulang (Saleh & Mulut, 2016).

2.12 Kesehatan dalam Prespektif Islam

Majelis Ulama Indonesia (MUI) merumuskan dalam musyawarah Nasional Ulama tahun 1983 bahwa kesehatan sebagai ketahanan, jasmaniah, rohaniyah, dan sosial yang dikaruniakan Allah dan wajib di syukuri serta dijaga (Shihab, 1998)., seperti yang tertuang pada hadis riwayat Bukhari berikut:

“Tidak ada sesuatu yang begitu berharga seperti kesehatan. Karenanya, hamba Allah hendaklah bersyukur atas kesehatan yang dimilikinya dan tidak bersikap kufur. Nabi saw. bersabda, “Ada dua anugerah yang karenanya banyak manusia tertipu, yaitu kesehatan yang baik dan waktu luang.” (HR. Bukhari)

Menjaga tubuh agar tetap sehat dan tidak terkena penyakit itu lebih baik dari pada mengobati tubuh yang sakit. Seperti halnya menjaga tubuh waktu sehat lebih baik daripada meminum obat saat sakit. Seperti yang tertuang pada hadis riwayat Ahmad berikut:

“Dari Ibn ‘Abbas, ia berkata, aku pernah datang menghadap Rasulullah SAW, saya bertanya: Ya Rasulullah ajarkan kepadaku sesuatu doa yang akan akan baca dalam doaku, Nabi menjawab: Mintalah kepada Allah ampunan dan kesehatan, kemudian aku menghadap lagipada kesempatan yang lain saya bertanya: Ya Rasulullah ajarkan kepadaku sesuatu doa yang akan akan baca dalam doaku. Nabi menjawab: “Wahai Abbas, wahai paman Rasulullah saw mintalah kesehatan kepada Allah, di dunia dan akhirat.” (HR Ahmad)

Agar kita tetap sehat maka harus melakukan beberapa upaya diantaranya kita harus memiliki pola hidup yang seimbang, menjaga jiwa agar tetap tenang, serta menjauhkan diri dari segala hal hal yang menimbulkan penyakit. Semua ini telah ada dalam ajaran islam yang bersumber dari ayat Al-Quran dan hadist-hadist. Pada dasarnya islam lebih megarahkan kita agar selalu menyaga kesehatan, namun ketika kita terkena sakit maka islam memerintahkan kita untuk berobat seperti yang tertuang pada hadis riwayat Bukhari berikut :

“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya.” (HR Bukhari).

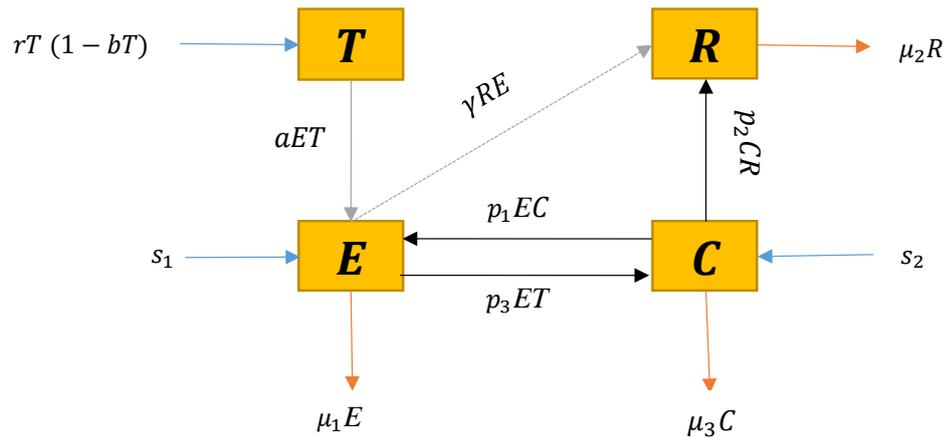
Berdasarkan hadist di atas dijelaskan bahwa setiap penyakit pasti ada obatnya, seperti pada penelitian ini bahwa penyakit tumor dapat disembuhkan dengan berbagai cara salah satunya yaitu dengan imunoterapi menggunakan IL-2. Maka ketika kita terkena musibah berupa sakit kita tidak boleh putus asa untuk mencari obat dari penyakit yang menimpa kita.

2.13 Kajian Topik Terdahulu

2.13.1 Model Matematika Sel T dalam Sistem Imun Tumor (Feng & Navaratna, 2021)

Pada penelitian (Feng & Navaratna, 2021) menjelaskan mengenai peran sel T dalam sistem imun tumor selama proses imunoterapi, yang menunjukkan bahwa rasio awal antara sel T regulator dan sel T efektor berdampak pada waktu kekambuhan tumor, serta efektivitas pemanfaatan IL-2 dalam proses imunoterapi. Persaingan antara fungsi sel T regulator dan fungsi sel T efektor terhadap interleukin-2 dapat meningkatkan respons imun terhadap kanker. Sel T regulator memiliki peran untuk menekan respon imun sel T efektor yang berlebihan, karena sel T (limfosit T) yang berlebihan dalam tubuh dapat merusak jaringan yang sehat hingga menyebabkan peradangan autoimun seperti vitiligo dan uveitis. Sel T efektor dan sel T regulator tidak menghasilkan IL-2 namun IL-2 dibutuhkan dalam proses proliferasi sel T. Tingginya jumlah sel T regulator dibandingkan dengan sel T efektor menyebabkan ditemukannya prognosis yang buruk dan mengakibatkan berkurangnya kelangsungan hidup pasien dengan berbagai jenis kanker. Selain itu, sel imun yang lain seperti sel T helper dan sel pembunuh alami atau sel NK memiliki peran dalam pembunuhan sel NK.

Pada penelitian yang dilakukan oleh (Feng & Navaratna, 2021) membahas mengenai peran sel T regulator dalam sistem imun tumor yang memiliki empat variabel yaitu populasi sel tumor $T(t)$, populasi sel T efektor $E(t)$, populasi sel T regulator $R(t)$, dan populasi interleukin-2 $C(t)$. Berikut merupakan diagram kompartemen model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor:



Gambar 2.2 Diagram Kompartemen Model Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor

Berdasarkan diagram kompartemen pada gambar (2.2) menunjukkan adanya interaksi antar variabelnya yang dipengaruhi oleh beberapa parameter yang telah diasumsikan. **Pertama** pada populasi sel tumor $T(t)$ menunjukkan bahwa sel tumor mengalami pertumbuhan instrinsik yaitu pertumbuhan alami dalam kondisi ideal tanpa adanya faktor eksternal atau pengaruh dari variabel yang lain sebesar (r) namun pertumbuhannya dibatasi oleh (bT), karena parameter (b) merupakan faktor penghambat atau negatif yang memperhitungkan interaksi sel-sel tumor pada kepadatan tinggi, sehingga populasi sel menurun setelah melebihi ambang batas tertentu yang disebut dengan gaya dukung terbalik tumor jadi ketika jumlah sel tumor melebihi ($1 - b$) maka sel tumor $T(t)$ akan mengalami penurunan, kemudian variabel sel T efektor $E(t)$ memiliki efek membunuh populasi sel

tumor $T(t)$ melalui interaksi negatif antar keduanya sebesar (a) jika semakin besar jumlah sel T efektor $E(t)$ maka laju penurunan sel tumor $T(t)$ juga akan semakin meningkat, jadi pertumbuhan sel tumor $T(t)$ bergantung pada keseimbangan antara laju pertumbuhan intrinsik dan berkurangnya populasi sel tumor $T(t)$ dipengaruhi oleh efek negatif dari sel T efektor $E(t)$. **Kedua** populasi sel T efektor $E(t)$ diproduksi secara alami dari timus atau sumsum tulang belakang tanpa interaksi dari variabel yang lain yang diasumsikan dengan parameter (s_1), kemudian sel T efektor $E(t)$ mengalami penurunan secara alami seiring berjalannya waktu tanpa adanya interaksi dari variabel lain atau disebut laju degradasi dari sel T efektor $E(t)$ yang diasumsikan dengan (μ_1), kemudian sel T efektor mengalami pertumbuhan karena adanya interaksi dengan konsentrasi interleukin – 2 $C(t)$ yang dapat membantu proses poliferasi atau pembelahan dari sel T efektor $E(t)$ yang diasumsikan dengan parameter (p_1), namun pertumbuhan sel T efektor $E(t)$ mengalami penurunan karena adanya interaksi dengan variabel $R(t)$ yang merupakan populasi sel T regulator, karena sel T regulator $R(t)$ berperan dalam menekan atau mengontrol aktivitas sel T efektor $E(t)$ untuk mencegah respon imun yang berlebihan yang diasumsikan dengan parameter (γ), jadi pertumbuhan sel T efektor $E(t)$ dapat dipengaruhi oleh konsentrasi interleukin – 2 $C(t)$ dan berkurangnya sel T efektor dipengaruhi oleh sel T regulator $R(t)$ karena dapat berfungsi untuk menjaga keseimbangan sistem kekebalan tubuh dengan menekan respon imun berlebihan, sehingga mencegah kerusakan pada jaringan tubuh sendiri. **Ketiga** populasi sel T regulator $R(t)$ meningkat karena adanya pengaruh dari variabel $C(t)$ yang merupakan konsentrasi interleukin – 2 karena dapat membantu dalam proses poliferasi atau

pembelahan yang diasumsikan dengan parameter (p_2), namun pertumbuhan sel T regulator $R(t)$ mengalami penurunan secara alami seiring berjalannya waktu tanpa adanya interaksi dari variabel lain atau disebut laju degradasi dari sel T regulator $R(t)$ yang diasumsikan dengan (μ_2), jadi pertumbuhan dari sel T regulator $R(t)$ dipengaruhi oleh konsentrasi interleukin - 2 $C(t)$ dan berkurangnya tidak dipengaruhi oleh variabel apapun. **Keempat** pada konsentrasi interleukin - 2 $C(t)$ interaksi dari sel tumor $T(t)$ dan sel T efektor $E(t)$ berpengaruh dalam peningkatan jumlah produksi interleukin - 2 $C(t)$ yang diasumsikan dengan parameter (p_3), kemudian konsentrasi inteleukin - 2 dapat menurun karena adanya laju kematian alami atau laju degradasi tanpa pengaruh dari variabel yang lain yang diasumsikan dengan parameter (μ_3), namun pertumbuhannya akan bertambah seiring berjalannya waktu karena adanya proses imunoterapi yang diasumsikan dengan parameter (s_2), jadi konsentrasi interleukin - 2 dapat bertambah karena adanya pengaruh dari sel tumor $T(t)$ dan sel T efektor $E(t)$, sedangkan berkurangnya konsentrasi interleukin - 2 tidak dipengaruhi oleh variabel apapun.

Berdasarkan uraian di atas diperoleh sistem persamaan diferensial non linear untuk model T, E, R, C sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = rT(1 - bT) - aET$$

$$\frac{dE}{dt} = s_1 - \mu_1E + p_1EC - \gamma RE$$

$$\frac{dR}{dt} = p_2CR - \mu_2R \tag{2.17}$$

$$\frac{dC}{dt} = p_3ET - \mu_3C + s_2$$

Dengan nilai awal $T(t) = 10, E(t) = 1.6, R(t) = 0.7, C(t) = 0.32$ dan nilai parameter sebagai berikut:

Tabel 2.2 Nilai Parameter Model Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor

No	Variabel	Keterangan	Nilai Parameter
1	r	Laju pertumbuhan tetap tumor	1.636 hari
2	b	Daya dukung tumor terbalik	0.002 sel
3	a	Tingkat pembunuhan sel tumor oleh sel T efektor	1 hari/sel
4	s_1	Laju aliran ke lokasi tumor	0.11818 sel/hari
5	s_2	Pengobatan immunoterapi	20 sel/hari
6	μ_1	Laju degradasi sel efektor	0.3743 hari
7	μ_2	Laju degradasi sel T regulator	0.53 hari
8	μ_3	Laju degradasi IL-2	90.83 hari
9	p_1	Laju poliferasi yang distimulasi oleh IL-2	0.25545 hari
10	p_2	Laju poliferasi sel T regulator	0.0522 hari
11	p_3	Laju sekresi IL-2 akibat interaksi imun tumor	0.6 hari
12	γ	Tingkat penekanan yang dimediasi sel T regulator	0.1 sel/hari

2.13.2 Model Matematika Interaksi Sel Tumor dengan Sel T dan Sel NK

(Naveja dkk., 2014)

Pada penelitian (Naveja dkk., 2014) membahas mengenai interaksi sel tumor dengan sel T dan sel NK. Model matematika terbaru mengeluarkan kurva pertumbuhan Gompertzian dari pemodelan pertumbuhan tumor, pertumbuhan Gompertzian sangat bergantung pada waktu, dan dapat ditunjukkan bahwa hal ini

mengarah pada bias dalam model pertumbuhan tumor yang bekerja dengan gangguan eksternal, yaitu terapi yang diberikan. Faktor penting yang mempengaruhi dinamika pertumbuhan tumor dalam sistem kekebalan tubuh yaitu sel pembunuh alami atau sel NK dan sel TCD8+. Sel NK dan TCD8+ mengatur sebagian besar respon imun terhadap pertumbuhan tumor. Model ini bisa dikembangkan dengan model lain yang mampu memprediksi hasil klinis pada pasien yang menerima imunoterapi. Selain imunoterapi pengobatan reseksi tumor (proses pembedahan untuk mengangkat sel tumor dalam tubuh), merupakan pengobatan tradisional untuk tumor yang masih diterapkan sebagai pengobatan untuk beberapa jenis kanker, dan masih banyak operasi tumor yang menyebabkan kekambuhan. Kemudian dari hasil simulasi numerik pada penelitian ini menunjukkan bahwa sel T dan sel NK atau sel pembunuh alami memiliki peran yang penting dalam pembunuhan sel tumor.

Pada penelitian (Naveja dkk., 2014) menjelaskan tiga sub populasi yaitu populasi sel tumor $T(t)$, populasi sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$, dan populasi sel TCD8+ $L(t)$. **Pertama** pada populasi sel tumor $T(t)$ menunjukkan bahwa sel tumor mengalami pertumbuhan instrinsik yaitu pertumbuhan alami dalam kondisi ideal tanpa adanya faktor eksternal atau pengaruh dari variabel yang lain sebesar (r) namun pertumbuhannya dibatasi oleh (bT) , karena parameter (b) merupakan faktor penghambat atau negatif yang memperhitungkan interaksi sel-sel tumor pada kepadatan tinggi, sehingga populasi sel menurun setelah melebihi ambang batas tertentu yang disebut dengan gaya dukung terbalik tumor jadi ketika jumlah sel tumor melebihi $(1 - b)$ maka sel tumor $T(t)$ akan mengalami penurunan. Kemudian sel tumor $T(t)$ karena adanya pembunuhan

alami oleh sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$ yang diasumsikan dengan parameter (c) , kemudian (D) yang dinyatakan sebagai berikut $D = d \frac{\left(\frac{L}{T}\right)^\lambda}{s + \left(\frac{L}{T}\right)^\lambda} T$ (Naveja dkk., 2014) yang merupakan pembunuhan fraksional sel tumor $T(t)$ oleh sel dendritik yang dipengaruhi oleh sel TCD8+ atau sel T efektor $L(t)$ dengan parameter (d) menunjukkan seberapa kuat pembunuhan sel TCD8+ atau sel T efektor $L(t)$ terhadap sel tumor $T(t)$, parameter (λ) merupakan eksponen pembunuhan sel tumor fraksional oleh sel TCD8+ atau sel T efektor $L(t)$, parameter (s) merupakan koefisien kecuraman kompetisi sel tumor dan sel TCD8+ atau sel T efektor, jadi pertumbuhan sel tumor $T(t)$ bergantung pada keseimbangan antara laju pertumbuhan intrinsik dan berkurangnya populasi sel tumor $T(t)$ dipengaruhi oleh efek negatif dari sel NK atau sel pembunuh alami dan sel TCD8+ atau sel T efektor $L(t)$. **Kedua** populasi sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$ bertambah seiring berjalannya waktu karena adanya pembentukan sel NK pada sumsum tulang belakang yang diasumsikan dengan parameter (σ) , kemudian sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$ akan mengalami laju kematian secara alami atau laju degradasi tanpa pengaruh dari variabel lainnya yang diasumsikan oleh parameter (f) , kemudian sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$ akan mengenali keberadaan tumor dan berinteraksi dengan sel tumor. Kemudian sel NK akan berusaha menghambat pertumbuhan sel tumor, jika sel tumor cukup melimpah maka sel NK akan memperbanyak diri (laju *recruitment*) dari timus yang dinyatakan dengan model *Michaelis-Menten* yaitu $\frac{gT^2}{h+T^2}$ dengan parameter (g) merupakan laju *recruitment* atau menunjukkan seberapa besar stimulasi sel tumor $T(t)$ terhadap pertumbuhan atau aktivasi sel NK sel pembunuh alami $N(t)$

dan parameter (h) merupakan koefisien pada *recruitment* yang menyatakan bahwa sel NK memperbanyak diri akibat melimpahnya sel tumor yang dinyatakan dalam T^2 . kemudian sel NK sel pembunuh alami $N(t)$ mengalami laju inaktivasi yaitu kecepatan di mana sel-sel NK menjadi tidak aktif setelah berinteraksi dengan sel tumor $T(t)$ yang diasumsikan oleh parameter (p), jadi pertumbuhan sel NK dipengaruhi oleh kombinasi dari produksi intrinsik, kematian alami, stimulasi oleh sel tumor $T(t)$, dan pengurangan akibat interaksi dengan sel tumor $T(t)$, **Ketiga** populasi sel TCD8+ atau sel T efektor $L(t)$ berkurang karena mengalami laju kematian secara alami atau laju degradasi tanpa pengaruh dari variabel lainnya yang diasumsikan oleh parameter (m), kemudian laju pertumbuhan sel TCD8+ atau sel T efektor $L(t)$ bertambah seiring bertambahnya sel tumor yang melimpah dan dinyatakan dalam dengan model *Michaelis-Menten* yaitu $\frac{jD^2}{k+D^2}$ dengan $D = d \frac{(\frac{L}{T})^\lambda}{s+(\frac{L}{T})^\lambda} T$ yang menunjukkan (D) memiliki peran yaitu merangsang pertumbuhan sel TCD8+ atau sel T efektor $L(t)$, parameter (j) merupakan laju *recruitment* dan (k) merupakan koefisien pada *recruitment* pada sel TCD8+ sedangkan (D^2) merupakan tingkan kejenuhan dari sel tumor, serta bertambah karena adanya tingkat di mana sel TCD8+ atau sel T efektor $L(t)$ dirangsang untuk diproduksi akibat dari sel tumor $T(t)$ yang dibunuh oleh sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$ yang diasumsikan oleh parameter (r), jadi model ini menggambarkan bagaimana sel efektor berinteraksi dengan sel tumor dan sel NK dalam lingkungan imunologis yang kompleks.

Berdasarkan uraian di atas diperoleh sistem persamaan diferensial non linear

untuk model T, N, L sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - D$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN + \frac{gT^2}{h + T^2}N - pNT \quad (2.18)$$

$$\frac{dL}{dt} = -mL + \frac{jD^2}{k + D^2}L - qLT + rNT$$

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini adalah penelitian kualitatif dengan menggunakan metode studi pustaka. Metode studi pustaka merupakan suatu pendekatan penelitian yang dilakukan dengan cara mengumpulkan informasi dari berbagai sumber literatur yang telah ada, seperti buku, jurnal, paper, tugas akhir, dan berbagai referensi literatur lainnya yang relevan dengan topik permasalahan yang akan dibahas.

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian merupakan tahapan yang dilakukan sebelum melakukan penelitian. Penulis pertama kali mengkaji jurnal rujukan utama (Feng & Navaratna, 2021) mengenai sel T regulator dalam sistem imun tumor, Sehingga peneliti mencari beberapa literatur berupa jurnal, buku, maupun artikel yang berhubungan dengan topik yang dibahas.

3.3 Tahapan Penelitian

Tahapan-tahapan yang di lakukan dalam penelitian kali ini meliputi:

1. Konstruksi dan modifikasi dengan beberapa tahap diantaranya:
 - a. Menyusun diagram kompartmen modifikasi model sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan menambahkan variabel sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$ yang merujuk pada penelitian (Naveja dkk., 2014)

- b. Mendefinisikan variabel dan nilai parameter sesuai dengan diagram kompartmen.
 - c. Menyusun persamaan diferensial sesuai dengan diagram kompartemen yang telah dibentuk.
2. Melakukan analisis dinamik dengan beberapa tahap diantaranya:
- a. Menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik dari model matematika sel T reguator dalam sistem imun tumor.
 - b. Melakukan linierisasi dari model matematika sel T reguator dalam sistem imun tumor menggunakan ekspansi deret Taylor.
 - c. Menentukan nilai eigen.
 - d. Menentukan kestabilan terhadap dua titik kesetimbangan berdasarkan nilai eigen yang didapat.
3. Simulasi numerik dengan beberapa tahap diantaranya:
- a. Melakukan simulasi numerik menggunakan software dan memasukkan nilai awal serta masing-masing nilai parameter.
 - b. Menganalisis hasil simulasi numerik.

BAB IV

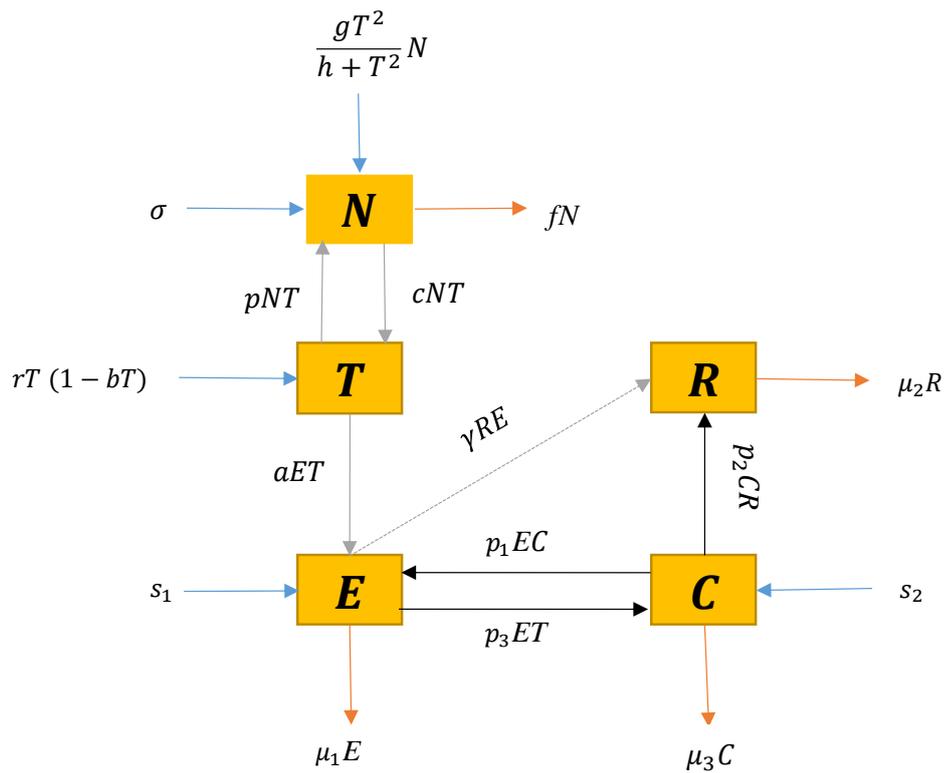
HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Modifikasi Model Matematika

Modifikasi model matematika adalah langkah pertama yang dilakukan sebelum melakukan analisis dinamik. Modifikasi memiliki arti suatu proses perubahan atau penyesuaian yang cocok baik dari segi materi, tujuan, dan metode. Sehingga modifikasi model matematika dapat diartikan sebagai suatu upaya melakukan perubahan antara variabel dan persamaan diferensial yang terkait guna mendapatkan penyelesaian yang lebih baik dan sesuai dengan permasalahan terkait. Pada penelitian ini dilakukan modifikasi dengan menambahkan satu variabel yaitu sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$ karena mempertimbangkan pengaruh sel NK dalam pertumbuhan sel tumor berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Naveja dkk., 2014). Adapun tahapan tahapan yang dilakukan pada modifikasi model matematika yaitu:

4.1.1 Membentuk Diagram Kompartemen

Diagram kompartemen merupakan representasi visual yang menggambarkan sistem persamaan diferensial yang terbagi menjadi beberapa kompartemen yang berbeda. Diagram kompartemen pada penelitian ini dibentuk berdasarkan asumsi-asumsi yang mempengaruhi respon imun terhadap infeksi malaria. Berikut ini merupakan diagram kompartemen yang telah dimodifikasi dengan menambahkan variabel sel NK atau sel pembunuh alami $N(t)$:



Gambar 4.1 Diagram Kompartemen Modifikasi Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor

Penambahan variabel ini dilakukan berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh (Naveja dkk., 2014) karena sel NK juga merupakan sel imun yang memiliki peran penting dalam pembunuhan sel tumor.

4.1.2 Mendeskripsikan Variabel dan Nilai Parameter Sesuai dengan

Diagram Kompartement

Variabel yang digunakan dalam pembentukan diagram kompartemen diambil dari beberapa asumsi yang telah dibentuk dan menggunakan nilai parameter yang bersumber dari penelitian (Feng & Navaratna, 2021) dan (Naveja dkk., 2014). Berikut ini merupakan definisi dari variabel yang terkait dengan model sel T regulator dalam sistem imun tumor:

Tabel 4.1 Nilai Awal Pada Model Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor

No	Variabel	Keterangan
1	$T(t)$	Banyaknya populasi sel tumor terhadap waktu -t
2	$E(t)$	Banyaknya populasi sel T efektor terhadap waktu -t
3	$R(t)$	Banyaknya populasi i sel T regulator terhadap waktu -t
4	$C(t)$	Banyaknya konsentrasi interleukin -2 terhadap waktu -t
5	$N(t)$	Banyaknya populasi sel NK atau sel pembunuh alami terhadap waktu -t

Tabel 4.2 Nilai Parameter Model Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor

No	Variabel	Keterangan	Nilai Parameter	Sumber
1	r	Laju pertumbuhan tetap tumor	1.636 hari	(Feng & Navaratna, 2021)
2	b	Daya dukung tumor terbalik	0.002 sel	
3	a	Tingkat pembunuhan sel tumor oleh sel T efektor	1 hari/sel	
4	s_1	Laju aliran ke lokasi tumor	0.11818 sel/hari	
5	s_2	Pengobatan immunoterapi	20 sel/hari	
6	μ_1	Laju degradasi sel efektor	0.3743 hari	
7	μ_2	Laju degradasi sel T regulator	0.53 hari	(Feng & Navaratna, 2021)
8	μ_3	Laju degradasi IL-2	90.83 hari	
9	p_1	Laju poliferasi yang distimulasi oleh IL-2	0.25545 hari	
10	p_2	Laju poliferasi sel T regulator	0.0522 hari	
11	p_3	Laju sekresi IL-2 akibat interaksi imun tumor	0.6 hari	

No	Variabel	Keterangan	Nilai Parameter	Sumber
12	γ	Tingkat penekanan yang dimediasi sel T regulator	0.1 sel/hari	(Feng & Navaratna, 2021)
13	c	Pembunuhan sel tumor oleh sel NK	3.23×10^{-7} sel/hari	(Naveja dkk., 2014)
14	σ	Konstanta asal sel NK atau sel pembunuh alami	1.3×10^4 sel/hari	
15	f	Laju kematian sel NK atau sel pembunuh alami	4.12×10^{-2} sel/hari	
16	h	Koefesien pada <i>recruitment</i> sel NK atau sel pembunuh alami.	2.02×10^7 sel	
17	g	Laju <i>recruitment</i> sel NK atau sel pembunuh alami	2.5×10^{-2} sel/hari	
18	p	aju inaktivasi sel NK karena sel tumor	1×10^{-7} sel/hari	

4.1.3 Menyusun Persamaan Diferensial Sesuai dengan Diagram Kompartment yang Telah Dibentuk

Model matematika yang digambarkan pada gambar (4.1) di atas terdiri dari lima variabel yaitu populasi sel tumor $T(t)$, populasi sel t efektor $E(t)$, populasi sel T regulator $R(t)$, populasi interleukin-2 $C(t)$, dan populasi sel NK $N(t)$. Pada diagram diatas dapat dinyatakan dalam bentuk persamaan diferensial biasa nonlinear sebagai berikut:

Laju pertumbuhan pada populasi sel tumor berkembang secara alami seiring berjalannya waktu tanpa adanya pengaruh pembunuhan dari sel apapun sebesar (r). Namun pertumbuhan sel tumor dapat diperlambat dengan adanya daya

dukung terbalik tumor sebesar (b) serta pertumbuhan sel tumor dapat berkurang karena adanya pembunuhan oleh sel T efektor sebesar (a). Kemudian sel tumor berkurang karena adanya pembunuhan oleh sel NK sebesar (c). Sehingga model laju populasi sel tumor terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = rT(t)(1 - bT(t)) - aE(t)T(t) - cN(t)T(t) \quad (4.1)$$

Laju pertumbuhan populasi sel T efektor dipengaruhi oleh kecepatan aliran sel T efektor ke lokasi tumor sebesar (s_1) kemudian sel T efektor dapat bertambah dengan adanya tingkat poliferasi karena stimulasi IL-2 sebesar (p_1). Sementara sel T efektor berkurang karena adanya laju degradasi sebesar (μ_1). Dan sel T efektor berkurang karena adanya penekanan oleh sel T regulator sebesar (γ). Sehingga model laju populasi sel T efektor terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dE}{dt} = s_1 - \mu_1E(t) + p_1E(t)C(t) - \gamma R(t)E(t) \quad (4.2)$$

Laju pertumbuhan populasi sel T regulator bertambah seiring berjalannya waktu karena adanya tingkat poliferasi sebesar (p_2). Namun pertumbuhan sel T regulator dapat berkurang karena adanya laju degradasi sebesar (μ_2). Sehingga laju populasi sel T regulator terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dR}{dt} = p_2C(t)R(t) - \mu_2R(t) \quad (4.3)$$

Laju pertumbuhan populasi interleukin-2 dipengaruhi oleh interaksi antara sel T efektor (E) dengan sel tumor(T) sebesar (p_3). Dan interleukin - 2 dapat bertambah karena adanya perawatan imunoterapi dengan IL-2 sebesar (s_2). Namun interleukin - 2 dapat berkurang adanya laju degradasi sebesar (μ_3). Sehingga laju populasi interleukin - 2 terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = p_3 E(t)T(t) - \mu_3 C(t) + s_2 \quad (4.4)$$

Laju pertumbuhan sel NK akan tumbuh secara konstan sebesar σ . Kemudian akan berkurang karena adanya laju kematian dari sel NK sebesar f . Namun sel NK akan mengenali keberadaan tumor dan berinteraksi dengan sel tumor. Kemudian sel NK akan berusaha menghambat pertumbuhan sel tumor, jika sel tumor cukup melimpah maka sel NK akan memperbanyak diri (laju *recruitment*) dari timus yang dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN(t) + gN(t)$$

Oleh karena itu laju *recruitment* sel NK bergantung pada populasi sel tumor yang berdasarkan model *Michaelis-Menten* $gN(t)$ dapat dituliskan dengan $\frac{gT^2}{h+T^2}N(t)$ sehingga menjadi persamaan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN(t) + \frac{gT^2}{h+T^2}N(t)$$

dengan g merupakan laju *recruitment* dan h merupakan koefesien pada *recruitment* yang menyatakan bahwa sel NK memperbanyak diri akibat melimpahnya sel tumor yang dinyatakan dalam T^2 . Kemudian sel NK berurang karena adanya laju inaktivasi sebesar p . Sehingga model laju populasi sel NK terhadap waktu sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN(t) + \frac{gT^2(t)}{h+T^2(t)}N(t) - pN(t)T(t) \quad (4.5)$$

Dari uraian di atas maka dapat dituliskan sistem persamaan diferensial dari model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = rT(t)(1 - bT(t)) - aE(t)T(t) - cN(t)T(t)$$

$$\begin{aligned}
\frac{dE}{dt} &= s_1 - \mu_1 E(t) + p_1 E(t)C(t) - \gamma R(t)E(t) \\
\frac{dR}{dt} &= p_2 C(t)R(t) - \mu_2 R(t) \\
\frac{dC}{dt} &= p_3 E(t)T(t) - \mu_3 C(t) + s_2 \\
\frac{dN}{dt} &= \sigma - fN(t) + \frac{gT^2(t)}{h + T^2(t)}N(t) - pN(t)T(t)
\end{aligned} \tag{4.6}$$

Setelah itu untuk memudahkan dalam melakukan analisis dinamik terhadap sistem persamaan diferensial (4.6) maka dilakukan pemisalan sehingga menghasilkan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= rT(t)(1 - bT(t)) - aE(t)T(t) - cN(t)T(t) \\
\frac{dE}{dt} &= s - \mu E(t) + \rho E(t)C(t) - \gamma R(t)E(t) \\
\frac{dR}{dt} &= \omega C(t)R(t) - \delta R(t) \\
\frac{dC}{dt} &= \pi E(t)T(t) - \lambda C(t) + \tau \\
\frac{dN}{dt} &= \sigma - fN(t) + \frac{gT^2(t)}{h + T^2(t)}N(t) - pN(t)T(t)
\end{aligned}$$

Dimana, $s_1 = s, s_2 = \tau, \mu_1 = \mu, \mu_2 = \delta, \mu_3 = \lambda, p_1 = \rho, p_2 = \omega, p_3 = \pi$.

Dengan kondisi awal $T(t) \geq 0, E(t) \geq 0, R(t) \geq 0, C(t) \geq 0, N(t) \geq 0$.

1.2 Analisis Dinamik

Untuk penelitian ini akan menganalisis model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor yang telah diteliti oleh (Feng & Navaratna, 2021) yang dimodifikasi oleh peneliti dengan menambahkan satu variabel dari penelitian yang dilakukan oleh (Naveja dkk., 2014).

4.2.1 Kondisi Bebas Penyakit

Bebas penyakit merupakan kondisi dimana penyakit tumor tersebut tidak ada pada diri manusia. Titik kesetimbangan akan diperoleh apabila $\frac{dT}{dt} = 0, \frac{dE}{dt} = 0, \frac{dR}{dt} = 0, \frac{dC}{dt} = 0, \frac{dN}{dt} = 0$. Sehingga sistem persamaan diferensial diatas dapat dituliskan sebagai berikut:

$$rT(t)(1 - bT(t)) - aE(t)T(t) - cN(t)T(t) = 0 \quad (4.7)$$

$$s - \mu E(t) + \rho E(t)C(t) - \gamma R(t)E(t) = 0 \quad (4.8)$$

$$\omega C(t)R(t) - \delta R(t) = 0 \quad (4.9)$$

$$\pi E(t)T(t) - \lambda C(t) + \tau = 0 \quad (4.10)$$

$$\sigma - fN(t) + \frac{gT^2(t)}{h + T^2(t)}N(t) - pN(t)T(t) = 0 \quad (4.11)$$

4.2.1.1 Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit

Titik kesetimbangan bebas penyakit dilambangkan dengan E_0 . Untuk menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit maka akan diasumsikan bahwa $T(t) = R(t) = 0$ atau konstan. Langkah awal yaitu kita substitusikan $T(t) = 0$ ke persamaan (4.10) maka diperoleh:

$$\pi E(t)T(t) - \lambda C(t) + \tau = 0$$

$$\pi E(t)(0) - \lambda C(t) + \tau = 0$$

$$-\lambda C(t) + \tau = 0$$

$$C(t) = \frac{\tau}{\lambda}$$

Kemudian substitusikan $C(t) = \frac{\tau}{\lambda}$ kedalam persamaan (4.7), maka diperoleh:

$$s - \mu E(t) + \rho E(t)C(t) - \gamma R(t)E(t) = 0$$

$$s - \mu E(t) + \rho E(t) \left(\frac{\tau}{\lambda} \right) - \gamma(0)E(t) = 0$$

$$s - \mu E(t) + \rho E(t) \left(\frac{\tau}{\lambda} \right) = 0$$

$$s + E(t) \left(-\mu + \rho \left(\frac{\tau}{\lambda} \right) \right) = 0$$

$$E(t) \left(-\mu + \rho \left(\frac{\tau}{\lambda} \right) \right) = -s$$

$$E(t) = \frac{-s}{-\mu + \rho \left(\frac{\tau}{\lambda} \right)}$$

$$E(t) = \frac{s}{\mu - \rho \left(\frac{\tau}{\lambda} \right)}$$

Kemudian substitusikan $T(t) = 0$ ke persamaan (4.11), maka diperoleh:

$$\sigma - fN(t) + \frac{gT^2(t)}{h + T^2(t)}N(t) - pN(t)T(t) = 0$$

$$\sigma - fN(t) + \frac{g(0)^2}{h + (0)^2}N(t) - pN(t)(0) = 0$$

$$\sigma - fN(t) = 0$$

$$N(t) = \frac{\sigma}{f}$$

Sehingga diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit dari sistem persamaan

diatas yaitu $E_0 = (T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = \left(0, \frac{s}{\mu - \rho \left(\frac{\tau}{\lambda} \right)}, 0, \frac{\tau}{\lambda}, \frac{\sigma}{f} \right)$. Kemudian

disubstitusi nilai parameter pada tabel (4.2) dan dengan menggunakan *software*

MAPEL maka titik kesetimbangan bebas penyakit menjadi $E_0 =$

$((T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = (0, 0.3715743844, 0, 0.2201915667, 3.155339806 \times 10^5)$.

4.2.1.2 Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan Bebas Penyakit

Untuk menganalisis kestabilan maka langkah awal yaitu menentukan linearisasi pada titik keseimbangan. Linearisasi dari sistem persamaan sel T regulator dalam sistem imun tumor yaitu menggunakan deret Taylor. Selanjutnya sistem persamaan (4.6) dimisalkan sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = f_1(T, E, R, C, N)$$

$$\frac{dE}{dt} = f_2(T, E, R, C, N)$$

$$\frac{dR}{dt} = f_3(T, E, R, C, N)$$

$$\frac{dC}{dt} = f_4(T, E, R, C, N)$$

$$\frac{dN}{dt} = f_5(T, E, R, C, N)$$

Dengan menggunakan deret Taylor dan dilakukan pemotongan sampai orde satu akan dicari pendekatan sistem linear disekitar titik keseimbangan bebas penyakit, kemudian dimasukkan nilai parameter beserta titik kesetimbangannya sebagai berikut:

- a. Linearisasi pada persamaan pertama

$$\begin{aligned} & f_1(T, E, R, C, N) \\ &= f_1(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) + \frac{\partial f_1}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(T - T_0) \\ & \quad + \frac{\partial f_1}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(E - E_0) \\ & \quad + \frac{\partial f_1}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(R - R_0) \\ & \quad + \frac{\partial f_1}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(C - C_0) \\ & \quad + \frac{\partial f_1}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(N - N_0) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} f_1(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= rT_0(1 - bT_0) - aE_0T_0 - cN_0T_0 \\ &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= r(1 - b) - aE_0 - cN_0 \\ &= 1.636(1 - 0.002) - (1)(0.3715743844) \\ &\quad - (3.23 \times 10^{-7})(3.155339806 \times 10^5) \\ &= 1.162508140 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= -aT_0 \\ &= -(1)(0) \\ &= 0 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= -cT_0 \\ &= -(3.23 \times 10^{-7})(0) \\ &= 0 \end{aligned}$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= 0 + 1.162508140(T - 0) + 0(E - (0.3715743844)) + 0(R - 0) \\ &\quad + 0(C - 0.2201915667) + 0(N - 3.155339806 \times 10^5) \\ &= 1.162508140T \end{aligned}$$

b. Linearisasi pada persamaan kedua

$$\begin{aligned} f_2(T, E, R, C, N) \\ &= f_2(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) + \frac{\partial f_2}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(T - T_0) \end{aligned}$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(E - E_0)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(R - R_0)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(C - C_0)$$

$$+ \frac{\partial f_2}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(N - N_0)$$

$$\begin{aligned} f_2(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= s - \mu E_0 + \rho E_0 C_0 - \gamma R_0 E_0 \\ &= (0.11818) - (0.3743)(0.3715743844) \\ &\quad + (0.25545)(0.3715743844)(0.2201915667) \\ &\quad - (0.1)(0)(0.3715743844) \\ &= 5.60011 \times 10^{-12} \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= -\mu + \rho C_0 - \gamma R_0 \\ &= -(0.3743) + (0.25545)(0.2201915667) - \\ &\quad (0.1)(0) \\ &= -0.3180520643 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= -\gamma E_0 \\ &= -(0.1)(0.3715743844) \\ &= -0.03715743844 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_2}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= -\rho E_0 \\ &= -(0.25545)(0.3715743844) \\ &= 0.09491867649 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dE}{dt} &= 5.60011 \times 10^{-12} + 0(T - 0) - 0.3180520643 (E - (0.3715743844)) \\ &\quad + (-0.03715743844)(R - 0) + 0.09491867649(C - 0.2201915667) \\ &\quad + 0(N - 3.155339806 \times 10^5) \\ &= 0.0972797 - 0.3180520643E - 0.03715743844R + 0.09491867649C\end{aligned}$$

c. Linearisasi pada persamaan ketiga

$$\begin{aligned}f_3(T, E, R, C, N) &= f_3(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) + \frac{\partial f_3}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(T - T_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(E - E_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(R - R_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(C - C_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(N - N_0)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}f_3(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= \omega C_0 R_0 - \delta R_0 \\ &= (0.0522)(0.2201915667)(0) - (0.53)(0) \\ &= 0\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_3}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= \omega C_0 - \delta \\ &= (0.0522)(0.2201915667) - 0.53 \\ &= -0.5185060002\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_1}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= \omega R_0 \\ &= 0\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dR}{dt} &= 0 + 0(T - 0) + 0(E - 0.3715743844) - 0.5185060002 \\ &\quad (R - 0) + 0(C - 0.2201915667) + 0(N - 3.155339806 \times 10^5) \\ &= -0.5185060002R\end{aligned}$$

d. Linearisasi pada persamaan keempat

$$\begin{aligned}f_4(T, E, R, C, N) &= f_4(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) + \frac{\partial f_4}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(T - T_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(E - E_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(R - R_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(C - C_0) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(N - N_0)\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}f_4(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= \pi E_0 T_0 - \lambda C_0 + \tau \\ &= (0.6)(0.3715743844)(0) - (90.83) \\ &\quad (0.2201915667) + 2 \\ &= -0.000000003361\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}\frac{\partial f_4}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) &= \pi E_0 \\ &= (0.6)(0.3715743844) \\ &= 0.2229446306\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = \pi T_0$$

$$= 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = -\lambda$$

$$= -90.83$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dc}{dt} = -0.000000003361 + (0.2229446306)(T - 0)0(E - 0.3715743844) 0$$

$$(R - 0) + (-90.83)(C - 0.2201915667) + 0(N - 3.155339806 \times 10^5)$$

$$= 20 + 0.2229446306T - 90.83C$$

e. Linearisasi pada persamaan kelima

$$f_5(T, E, R, C, N)$$

$$= f_5(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) + \frac{\partial f_5}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(T - T_0)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(E - E_0)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(R - R_0)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(C - C_0)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0)(N - N_0)$$

$$f_5(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = \sigma - fN_0 + \frac{gT_0^2}{h + T_0^2}N_0 - pN_0T_0$$

$$= 1.3 \times 10^4 - (4.12 \times 10^{-2})(3.155339806 \times 10^5) +$$

$$\left(\frac{2.5 \times 10^{-2}(0)^{-2}}{2.02 \times 10^7 + (0)^{-2}} \right) (3.155339806 \times 10^5)$$

$$-(1 \times 10^{-7})(3.155339806 \times 10^5)(0)$$

$$= 22$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = \frac{gT_0}{h+T_0} N_0 - pN_0$$

$$= \left(\frac{2.5 \times 10^{-2}(0)}{2.02 \times 10^7 + (0)} \right) (3.155339806 \times 10^5)$$

$$-(1 \times 10^{-7})(3.155339806 \times 10^5)$$

$$= -0.0315$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial E}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial R}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial C}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial N}(T_0, E_0, R_0, C_0, N_0) = -f + \frac{gT_0^2}{h+T_0^2} - pT_0$$

$$= -4.12 \times 10^{-2} + \left(\frac{2.5 \times 10^{-2}(0)^{-2}}{2.02 \times 10^7 + (0)^{-2}} \right) -$$

$$(1 \times 10^{-7})(0)$$

$$= -0.0412$$

Sehingga didapatkan persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = 22 + (-0.03155339806)(T - 0) + 0(E - 6.56 \times 10^5) +$$

$$0(R - 0) + 0(C - 10^7) + (-0.04120000000)(N - 3.15 \times 10^5)$$

$$= 12999.96 - 0.03155339806T - 0.04120000000N$$

Berdasarkan hasil linearisasi di atas, diperoleh sistem persamaan linear sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = 1.162508140T$$

$$\frac{dE}{dt} = 0.0972797 - 0.3180520643E - 0.03715743844R + 0.09491867649C$$

$$\frac{dR}{dt} = -0.5185060002R \quad (4.12)$$

$$\frac{dC}{dt} = 20 + 0.2229446306T - 90.83C$$

$$\frac{dN}{dt} = 12999.96 - 0.03155339806T - 0.04120000000N$$

Sistem persamaan diferensial pada persamaan yang ada di (4.12) dapat dituliskan kembali dalam bentuk perkalian matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} T \\ E \\ R \\ C \\ N \end{bmatrix}' = \begin{bmatrix} 1.162508140 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.3180520643 & -0.03715743844 & 0.09491867649 & 0 \\ 0 & 0 & -0.5185060002 & 0 & 0 \\ 0.2229446306 & 0 & 0 & -90.83 & 0 \\ -0.0315533980 & 0 & 0 & 0 & -0.04120000000 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T \\ E \\ R \\ C \\ N \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 \\ 0.0972797 \\ 0 \\ 20 \\ 12999.96 \end{bmatrix}$$

$$[X]' = J[\bar{X}] + b$$

Dimana J adalah matriks jacobian yang diperoleh setelah melakukan linearisasi disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} 1.162508140 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -0.3180520643 & -0.03715743844 & 0.09491867649 & 0 \\ 0 & 0 & -0.5185060002 & 0 & 0 \\ 0.2229446306 & 0 & 0 & -90.83 & 0 \\ -0.0315533980 & 0 & 0 & 0 & -0.04120000000 \end{bmatrix}$$

dengan

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & J_{22} & J_{23} & J_{24} & 0 \\ 0 & 0 & J_{33} & 0 & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & J_{44} & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & J_{55} \end{bmatrix} \text{ dan } \bar{X} = \begin{pmatrix} T \\ E \\ R \\ C \\ N \end{pmatrix}$$

dimana

$$J_{11} = 1.162508140$$

$$J_{22} = -0.3180520643$$

$$J_{23} = -0.03715743844$$

$$J_{24} = 0.09491867649$$

$$J_{33} = -0.5185060002$$

$$J_{41} = 0.2229446306$$

$$J_{44} = -90.83$$

$$J_{51} = -0.0315533980$$

$$J_{55} = -0.0412000000$$

Nilai eigen dapat didapat dengan menghitung nilai $\det(\lambda I - J) = 0$ sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J) = 0$$

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & J_{22} & J_{23} & J_{24} & 0 \\ 0 & 0 & J_{33} & 0 & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & J_{44} & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & J_{55} \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & J_{22} & J_{23} & J_{24} & 0 \\ 0 & 0 & J_{33} & 0 & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & J_{44} & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & J_{55} \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda - J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda - J_{22} & J_{23} & J_{24} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda - J_{33} & 0 & 0 \\ J_{41} & 0 & 0 & \lambda - J_{44} & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & \lambda - J_{55} \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - 1.162508140 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda - (-0.3180520643) & -0.03715743844 & 0.09491867649 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda - (-0.5185060002) & 0 & 0 \\ 0.2229446306 & 0 & 0 & \lambda - (-90.83) & 0 \\ -0.0315533980 & 0 & 0 & 0 & \lambda - (-0.04120000000) \end{pmatrix} = 0$$

Untuk menentukan nilai eigen dari determinan matriks tersebut penulis menggunakan bantuan software Maple yang tertera pada lampiran 1. Sehingga mendapatkan nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -0.318052064300000$$

$$\lambda_2 = -90.8300000000000$$

$$\lambda_3 = -0.041200000000000$$

$$\lambda_4 = 1.16250814000000$$

$$\lambda_5 = -0.518506000200000$$

Dari nilai eigen yang didapat yaitu terdapat tiga akar real negatif yaitu $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_5 < 0$ dan dua akar real positif yaitu $\lambda_1, \lambda_4 > 0$ maka dapat diketahui bahwa sifat kestabilan dari titik kesetimbangan bebas penyakit ini tidak stabil.

4.2.2 Kondisi Endemik

Kondisi endemik merupakan kondisi dimana penyakit tumor tersebut ada pada tubuh manusia. Pencarian titik kesetimbangan dan kestabilan dari titik kesetimbangan akan dijelaskan pada bagian berikut:

4.2.2.1 Titik Kesetimbangan Endemik

Untuk mengetahui kondisi endemik maka langkah awal yang dilakukan yaitu mencari titik kesetimbangan endemik yang dilambangkan dengan E_1 .

Pada persamaan (4.9) diperoleh:

$$\omega C(t)R(t) - \delta R(t) = 0$$

$$\omega C(t)R(t) = \delta R(t)$$

$$C(t) = \frac{\delta R(t)}{\omega R(t)}$$

$$C^* = \frac{\delta}{\omega} \tag{4.13}$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.13) ke persamaan (4.11) sehingga diperoleh:

$$\pi E(t)T(t) - \lambda C(t) + \tau = 0$$

$$\pi E(t)T(t) - \lambda \left(\frac{\delta}{\omega} \right) + \tau = 0$$

$$\pi E(t)T(t) = \lambda \left(\frac{\delta}{\omega} \right) - \tau$$

$$\pi E(t)T(t) = \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\omega} \right)$$

$$E^* = \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T^* \omega} \right) \tag{4.14}$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.13) dan persamaan (4.14) pada persamaan (4.8) sehingga diperoleh:

$$s - \mu E(t) + \rho E(t)C(t) - \gamma R(t)E(t) = 0$$

$$s - \mu \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) + \rho \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) \left(\frac{\delta}{\omega} \right) - \gamma R(t) \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) = 0$$

$$s - \left(\frac{\mu(\lambda\delta - \tau\omega)}{\pi T(t)\omega} \right) + \left(\frac{\rho(\lambda\delta - \tau\omega)\delta}{\pi T(t)\omega^2} \right) - \left(\frac{\gamma R(t)(\lambda\delta - \tau\omega)}{\pi T(t)\omega} \right) = 0$$

Mengkalikan semua persamaan dengan $\mu(\lambda\delta - \tau\omega)$ untuk menghilangkan penyebut sehingga diperoleh:

$$s(\pi T(t)\omega) - \mu(\lambda\delta - \tau\omega) + \frac{\rho(\lambda\delta - \tau\omega)\delta}{\omega} - \gamma R(t)(\lambda\delta - \tau\omega) = 0$$

$$s(\pi T(t)\omega) - (\lambda\delta - \tau\omega) \left(\mu - \frac{\rho\delta}{\omega} + \gamma R(t) \right) = 0$$

$$(\lambda\delta - \tau\omega) \left(\mu - \frac{\rho\delta}{\omega} + \gamma R(t) \right) = s(\pi T(t)\omega)$$

$$\mu - \frac{\rho\delta}{\omega} + \gamma R(t) = \frac{s(\pi T(t)\omega)}{(\lambda\delta - \tau\omega)}$$

$$\gamma R(t) = \frac{s(\pi T(t)\omega)}{(\lambda\delta - \tau\omega)} - \mu + \frac{\rho\delta}{\omega}$$

$$R(t) = \frac{1}{\gamma} \left(\frac{s(\pi T(t)\omega)}{(\lambda\delta - \tau\omega)} - \mu + \frac{\rho\delta}{\omega} \right)$$

$$R(t) = \frac{1}{\gamma} \left(\frac{s(\pi T(t)\omega^2) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau}{(\lambda\delta\omega - \tau\omega^2)} \right)$$

$$R(t) = \left(\frac{s(\pi T(t)\omega^2) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau}{\gamma(\lambda\delta\omega - \tau\omega^2)} \right)$$

$$R^* = \left(\frac{s(\pi T^*\omega^2) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau}{\gamma\omega(\lambda\delta - \tau\omega)} \right) \quad (4.15)$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.15) pada persamaan (4.8) sehingga diperoleh:

$$s - \mu E(t) + \rho E(t)C(t) - \gamma \left(\frac{s(\pi T(t)\omega^2) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau}{\gamma\omega(\lambda\delta - \tau\omega)} \right) E(t) = 0$$

$$s - \mu E(t) + \rho E(t)C(t) - \left(\frac{s(\pi T(t)\omega^2) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau}{\omega(\lambda\delta - \tau\omega)} \right) E(t) = 0$$

$$s - \mu E(t) + \rho E(t)C(t) - \left(\frac{s(\pi T(t)\omega^2) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau}{\omega(\lambda\delta - \tau\omega)} \right) E(t) = 0$$

Kalikan semua persamaan dengan $\omega(\lambda\delta - \tau\omega)$ sehingga diperoleh:

$$s(\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) - \mu E(t)(\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) + \rho E(t)C(t)(\omega(\lambda\delta - \tau\omega))$$

$$-(s(\pi T(t)\omega^2) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau)E(t) = 0$$

$$\begin{aligned}
& s(\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) + E(t)(-\mu\omega(\lambda\delta - \tau\omega) + \rho C(t)\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) \\
& - (s(\pi T(t)\omega^2) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau) = 0 \\
& s(\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) = E(t)(s(\pi T(t)\omega^2) + \mu\omega(\lambda\delta - \tau\omega) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau \\
& - \rho C(t)\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) \\
& s(\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) - E(t)(\mu\omega(\lambda\delta - \tau\omega) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau - \rho C(t)\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) \\
& = s(\pi T(t)\omega^2)E(t) \\
& T(t) = \frac{s(\omega(\lambda\delta - \tau\omega)) - E(t)(\mu\omega(\lambda\delta - \tau\omega) - \delta\lambda\mu\omega + \mu\tau\omega^2 + \delta^2\rho\lambda - \delta\omega\rho\tau - \rho C(t)\omega(\lambda\delta - \tau\omega))}{s\pi\omega^2 E(t)} \\
& T(t) = \frac{C(t)E(t)\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)\omega^2\rho\tau - E(t)\delta^2\lambda\rho + E(t)\delta\omega\rho\tau + \delta\lambda\omega s - \omega^2 s\tau}{E(t)\pi\omega^2 s} \quad (4.16)
\end{aligned}$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.16) pada persamaan (4.7)

$$\begin{aligned}
& rT(t)(1 - bT(t)) - aE(t)T(t) - cN(t)T(t) = 0 \\
& r \frac{C(t)E(t)\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)\omega^2\rho\tau - E(t)\delta^2\lambda\rho + E(t)\delta\omega\rho\tau + \delta\lambda\omega s - \omega^2 s\tau}{E(t)\pi\omega^2 s} \\
& \left(1 - b \frac{C(t)E(t)\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)\omega^2\rho\tau - E(t)\delta^2\lambda\rho + E(t)\delta\omega\rho\tau + \delta\lambda\omega s - \omega^2 s\tau}{E(t)\pi\omega^2 s}\right) \\
& - aE(t) \frac{C(t)E(t)\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)\omega^2\rho\tau - E(t)\delta^2\lambda\rho + E(t)\delta\omega\rho\tau + \delta\lambda\omega s - \omega^2 s\tau}{E(t)\pi\omega^2 s} \\
& - cN(t) \frac{C(t)E(t)\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)\omega^2\rho\tau - E(t)\delta^2\lambda\rho + E(t)\delta\omega\rho\tau + \delta\lambda\omega s - \omega^2 s\tau}{E(t)\pi\omega^2 s} = 0
\end{aligned}$$

Misalkan $A = C(t)E(t)\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)\omega^2\rho\tau - E(t)\delta^2\lambda\rho + E(t)\delta\omega\rho\tau + \delta\lambda\omega s - \omega^2 s\tau$

Sehingga diperoleh:

$$r \frac{A}{E(t)\pi\omega^2 s} \left(1 - b \frac{A}{E(t)\pi\omega^2 s}\right) - aE(t) \frac{A}{E(t)\pi\omega^2 s} - cN(t) \frac{A}{E(t)\pi\omega^2 s} = 0$$

Misalkan $k = \frac{A}{E(t)\pi\omega^2 s}$ sehingga diperoleh:

$$rk(1 - bk) - aE(t)k - cN(t)k = 0$$

$$k(r(1 - bk) - aE(t) - cN(t)) = 0$$

$$r(1 - bk) - aE(t) = cN(t)$$

$$r \left(1 - \left(b \frac{A}{E(t)\pi\omega^2s} \right) \right) - aE(t) = cN(t)$$

$$\frac{r}{c} \left(\frac{r}{c} - b \frac{A}{E(t)\pi\omega^2s} \right) - \frac{aE(t)}{c} = N(t)$$

$$N(t) = \frac{r}{c} \left(\frac{r}{c} - b \frac{A}{E(t)\pi\omega^2s} \right) - \frac{aE(t)}{c}$$

$$N(t) = \frac{r}{c} \left(\frac{r}{c} - b \frac{C(t)E(t)\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)\omega^2r\rho - E(t)\delta^2\lambda\rho + E(t)\delta\omega\rho\tau + \delta\lambda\omega s - \omega^2s\tau}{E(t)\pi\omega^2s} \right) - \frac{aE(t)}{c}$$

$$N(t) = \frac{1}{c} \left(\frac{r}{c} - \frac{C(t)E(t)b\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)b\omega^2r\rho - E(t)b\delta^2\lambda\rho + E(t)b\delta\omega\rho\tau + b\delta\lambda\omega s - b\omega^2r\tau}{E(t)\pi\omega^2s} \right)$$

$$- \frac{aE(t)}{c}$$

$$N(t) = \frac{1}{c} \left(\frac{r}{c} - \frac{C(t)E(t)b\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)b\omega^2r\rho - E(t)b\delta^2\lambda\rho + E(t)b\delta\omega\rho\tau + b\delta\lambda\omega s - b\omega^2r\tau}{E(t)\pi\omega^2s} \right)$$

$$- \frac{aE(t)}{c}$$

$$N(t) = \left(- \frac{1}{E(t)\pi c \omega^2 s} \right) (C(t)E(t)b\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)b\omega^2r\rho + E^2\pi a \omega^2 s - E(t)b\delta^2\lambda\rho$$

$$- E(t)\pi\omega^2rs + E(t)b\delta\omega\rho\tau + b\delta\lambda\omega s - b\omega^2r\tau) \quad (4.17)$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.13) dan (4.14) ke dalam persamaan

(4.17) sehingga diperoleh:

$$N(t) = \left(- \frac{1}{E(t)\pi c \omega^2 s} \right) (C(t)E(t)b\delta\lambda\omega\rho - C(t)E(t)b\omega^2r\rho + E^2\pi a \omega^2 s - E(t)b\delta^2\lambda\rho$$

$$- E(t)\pi\omega^2rs + E(t)b\delta\omega\rho\tau + b\delta\lambda\omega s - b\omega^2r\tau)$$

$$N(t) = \left(- \frac{1}{\left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) \pi c \omega^2 s} \right) \left(C(t) \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) b\delta\lambda\omega\rho - C(t) \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) b\omega^2r\rho + \right.$$

$$\left. \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right)^2 \pi a \omega^2 s - \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) b\delta^2\lambda\rho - \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) \pi\omega^2rs + \left(\frac{\lambda\delta - \tau\omega}{\pi T(t)\omega} \right) b\delta\omega\rho\tau + \right.$$

$$\left. b\delta\lambda\omega s - b\omega^2r\tau \right)$$

$$\begin{aligned}
N(t) = & \left(-\frac{1}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} \right) \left(\left(\left(\frac{C(t)(\lambda\delta - \tau\omega)b\delta\lambda r\rho}{\pi T(t)} \right) - \left(\frac{C(t)(\lambda\delta - \tau\omega)b\omega r\rho\tau}{\pi T(t)} \right) \right. \right. \\
& + \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)^2 as}{\pi T(t)^2} \right) - \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)b\delta^2\lambda r\rho}{\pi T(t)\omega} \right) - \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega rs}{T(t)} \right) \\
& \left. \left. + \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)b\delta\omega r\rho\tau}{\pi T(t)\omega} \right) + b\delta\lambda\omega rs - b\omega^2 r\sigma\tau \right) T \right) \quad (4.18)
\end{aligned}$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.13) ke persamaan (4.18) sehingga di peroleh:

$$\begin{aligned}
N(t) = & \left(-\frac{1}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} \right) \left(\left(\left(\left(\frac{\delta}{\omega} \right) \frac{(\lambda\delta - \tau\omega)b\delta\lambda r\rho}{\pi T(t)} \right) - \left(\left(\frac{\delta}{\omega} \right) \frac{(\lambda\delta - \tau\omega)b\omega r\rho\tau}{\pi T(t)} \right) \right. \right. \\
& + \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)^2 as}{\pi T(t)^2} \right) - \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)b\delta^2\lambda r\rho}{\pi T(t)\omega} \right) - \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega rs}{T(t)} \right) \\
& \left. \left. + \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)b\delta\omega r\rho\tau}{\pi T(t)\omega} \right) + b\delta\lambda\omega rs - b\omega^2 r\sigma\tau \right) T \right) \\
N(t) = & \left(-\frac{1}{(\lambda\delta - \tau\omega)c\omega s} \right) \left(\left(\left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)^2 as}{\pi T(t)^2} \right) - \left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega rs}{T(t)} \right) + b\delta\lambda\omega rs - b\omega^2 r\sigma\tau \right) T \right) \\
N(t) = & \left(-\frac{1}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} \right) \left(\left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)^2 as T(t)}{\pi T(t)^2} \right) - (\lambda\delta - \tau\omega)\omega rs + b\delta\lambda\omega rs T(t) - b\omega^2 r\sigma\tau T(t) \right) \\
N(t) = & -\frac{\left(\left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)^2 as}{\pi T(t)} \right) - (\lambda\delta - \tau\omega)\omega rs + b\delta\lambda\omega rs T(t) - b\omega^2 r\sigma\tau T(t) \right)}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} \\
N(t) = & -\frac{\left(\frac{(\lambda\delta - \tau\omega)^2 as}{\pi T(t)} \right)}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} - \frac{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega rs}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} + \frac{b\delta\lambda\omega rs T(t)}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} - \frac{b\omega^2 r\sigma\tau T(t)}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} \\
N^* = & \frac{b\delta\lambda\omega rs T^*}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} - \frac{(\lambda\delta - \tau\omega)^2 as}{\pi T^* (\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} - \frac{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega rs}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} - \frac{b\omega^2 r\sigma\tau T^*}{(\lambda\delta - \tau\omega)\omega cs} \quad (4.19)
\end{aligned}$$

Dimana $T^*(t)$ dapat diperoleh melalui persamaan (4.7) sebagai berikut:

$$rT(t)(1 - bT(t)) - aE(t)T(t) - cN(t)T(t) = 0$$

$$r(1 - bT(t)) - aE(t) - cN(t) = 0$$

$$r - rbT(t) - aE(t) - cN(t) = 0$$

$$rbT(t) = r - aE(t) - cN(t)$$

$$T^* = \frac{r - aE^* - cN^*}{rb}$$

Kemudian penulis mensubstitusikan nilai parameter yang ada di tabel (4.2) dengan menggunakan bantuan MAPEL maka diperoleh nilai titik kesetimbangan endemik E_1 sebagai berikut:

$$T^* = -1.621130922 \times 10^5$$

$$E^* = -0.009275626606$$

$$R^* = -105.2156879$$

$$C^* = 10.15325670$$

$$N^* = 1.647304375 \times 10^9$$

4.2.2.2 Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik

Untuk menentukan kestabilan titik kesetimbangan endemik yaitu menggunakan deret Taylor yang dipotong sampai orde satu dan dicari pendekatan sistem linear di sekitar titik kesetimbangan endemik E_1 kemudian disubstitusi dengan nilai parameter yang ada pada tabel (4.2) sehingga diperoleh sebagai berikut:

- a. Linearisasi pada persamaan pertama

$$\begin{aligned} f_1(T, E, R, C, N) &= f_1(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) + \frac{\partial f_1}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(T - T^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_1}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(E - E^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_1}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(R - R^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_1}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(C - C^*) \end{aligned}$$

$$+ \frac{\partial f_1}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(N - N^*)$$

$$\begin{aligned} f_1(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= rT^*(1 - bT^*) - aE^*T^* - cN^*T^* \\ &= 1.636(-1.621130922 \times 10^5)(1 - (0.002) \\ &\quad (-1.621130922 \times 10^5)) - (1)(1884.861365) \\ &\quad (-1.621130922 \times 10^5) - (3.23 \times 10^{-7}) \\ &\quad (5.566245044 \times 10^5)(-1.621130922 \times 10^5) \\ &= 2.19305 \times 10^8 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= r(1 - b) - aE^* - cN^* \\ &= 1.636(1 - 0.002) - (1)(-0.009275626606) \\ &\quad - (3.23 \times 10^{-7})(3.155223063 \times 10^5) \\ &= 530.4340379 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= -aT^* \\ &= -(1)(-1.621130922 \times 10^5) \\ &= 1.621130922 \times 10^5 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_1}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= cT^* \\ &= (3.23 \times 10^{-7})(-1.621130922 \times 10^5) \\ &= 0.05236252878 \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= 2.19305 \times 10^8 + (530.4340379)(T - T^*) + (1.621130922 \times 10^5) \\ &\quad (E - E^*) + 0(R - R^*) + 0(C - C^*) + (0.05236252878)(N - N^*) \end{aligned}$$

$$= 219592728.907 + 530.4340379T + 1.621130922 \times 10^5 E \\ - 0.05236252878N$$

b. Linearisasi pada persamaan kedua

$$f_2(T, E, R, C, N) \\ = f_2(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) + \frac{\partial f_2}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(T - T^*) \\ + \frac{\partial f_2}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(E - E^*) \\ + \frac{\partial f_2}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(R - R^*) \\ + \frac{\partial f_2}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(C - C^*) \\ + \frac{\partial f_2}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(N - N^*)$$

$$f_2(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = s - \mu E^* + \rho E^* C^* - \gamma R^* E^* \\ = (0.11018) - (0.3743)(-0.009275626606) \\ + (0.25545)(-0.009275626606) \\ (10.15325670) - (0.1)(-105.2156879) \\ (-0.009275626606) \\ = -0.00799$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = -\mu + \rho C^* - \gamma R^* \\ = -(0.3743) + (0.25545) \\ (10.15325670) - (0.1)(-105.2156879) \\ = 12.74091821$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = -\gamma E^* \\ = -(0.1)(-0.009275626606)$$

$$= 0.0009275626606$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = \rho E^*$$

$$= (0.25545)(-0.009275626606)$$

$$= -0.002369458817$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= -0.00799 + 0(T - T^*) + (12.74091821)(E - E^*) \\ &\quad + (0.0009275626606)(R - R^*) + (-0.002369458817) \\ &\quad (C - C^*) + 0(N - N^*) \\ &= -0.247801 + 12.74091821E + 0.0009275626606R \\ &\quad - 0.002369458817C \end{aligned}$$

c. Linearisasi pada persamaan ketiga

$$f_3(T, E, R, C, N)$$

$$\begin{aligned} &= f_3(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) + \frac{\partial f_3}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(T - T^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(E - E^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(R - R^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(C - C^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_3}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(N - N^*) \end{aligned}$$

$$f_3(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = \omega C^* R^* - \delta R^*$$

$$= (0.0522)(10.15325670)(-105.2156879)$$

$$- (0.53)(-105.2156879)$$

$$= 0.00003682$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_3}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= \omega C^* - \delta \\ &= (0.0522)(10.15325670) - (0.53) \\ &= -3 \times 10^{-10} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_3}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= \omega R^* \\ &= (0.0522)(-105.2156879) \\ &= -5.492258908 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dR}{dt} &= 0.00003682 + 0(T - T^*) + 0(E - E^*) + (-3 \times 10^{-10}) \\ &\quad (R - R^*) + (-5.492258908)(C - C^*) + 0(N - N^*) \\ &= -55.76432 - 3 \times 10^{-10}R - 5.492258908C \end{aligned}$$

d. Linearisasi pada persamaan keempat

$$\begin{aligned} f_4(T, E, R, C, N) &= f_4(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) + \frac{\partial f_4}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(T - T^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(E - E^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(R - R^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(C - C^*) \\ &\quad + \frac{\partial f_4}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(N - N^*) \end{aligned}$$

$$f_4(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = \pi E^* T^* - \lambda C^* + \tau$$

$$\begin{aligned}
&= (0.6)(-0.009275626606)(-1.621130922 \times 10^5) \\
&\quad - (90.83)(10.15325670) + (20) \\
&= -0.056311
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_4}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= \pi E^* \\
&= (0.6)(-0.009275626606) \\
&= -0.005565375964
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_4}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= \pi T^* \\
&= (0.6)(-1.621130922 \times 10^5) \\
&= -97267.85532
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f_4}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= -\lambda \\
&= -90.83
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
\frac{dC}{dt} &= -0.056311 + (-0.005565375964)(T - T^*) + (-97267.85532) \\
&\quad (E - E^*) + 0(R - R^*) + (-90.83)(C - C^*) + 0(N - N^*) \\
&= 822.095367 - 0.005565375964T - 97267.85532E - 90.83C
\end{aligned}$$

e. Linearisasi pada persamaan kelima

$$\begin{aligned}
f_5(T, E, R, C, N) & \\
&= f_5(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) + \frac{\partial f_5}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(T - T^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_5}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(E - E^*) \\
&\quad + \frac{\partial f_5}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(R - R^*)
\end{aligned}$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(C - C^*)$$

$$+ \frac{\partial f_5}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*)(N - N^*)$$

$$\begin{aligned} f_4(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= \sigma - fN^* + \frac{gT^{*2}}{h + T^{*2}}N^* - pN^*T^* \\ &= (1.3 \times 10^4) - (4.12 \times 10^{-2})(1.647304375 \times 10^9) \\ &\quad + \left(\frac{2.5 \times 10^{-2} (-1.621130922 \times 10^5)^2}{2.02 \times 10^7 + (-1.621130922 \times 10^5)^2} \right) \\ &\quad (1.647304375 \times 10^9) - (1 \times 10^{-7}) \\ &\quad (1.647304375 \times 10^9)(-1.621130922 \times 10^5) \\ &= 2.67049 \times 10^{21} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_5}{\partial T}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= \frac{gT^*}{h+T^*}N^* - pN^* \\ &= \left(\frac{2.5 \times 10^{-2} (-1.621130922 \times 10^5)}{2.02 \times 10^7 + (-1.621130922 \times 10^5)} \right) (1.647304375 \times 10^9) \\ &\quad - (1 \times 10^{-7})(1.647304375 \times 10^9) \\ &= -165.1203560 \end{aligned}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial E}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial R}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial C}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) = 0$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_5}{\partial N}(T^*, E^*, R^*, C^*, N^*) &= -f + \frac{gT^{*2}}{h+T^{*2}} - pT^* \\ &= (4.12 \times 10^{-2}) + \left(\frac{2.5 \times 10^{-2} (-1.621130922 \times 10^5)^2}{2.02 \times 10^7 + (-1.621130922 \times 10^5)^2} \right) - \\ &\quad (1 \times 10^{-7})(-1.621130922 \times 10^5) \\ &= -0.00000789168 \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dN}{dt} &= 2.67049 \times 10^{21} + (-165.1203560)(T - T^*) + 0(E - E^*) + 0 \\ &\quad (R - R^*) + 0(C - C^*) + (-0.00000789168)(N - N^*) \\ &= 2.670499 \times 10^{21} - 165.1203560T - 0.00000789168N\end{aligned}$$

Berdasarkan hasil linearisasi di atas, diperoleh sistem persamaan linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= 219592728.907 + 530.4340379T + 1.621130922 \times 10^5 E \\ &\quad - 0.05236252878N \\ \frac{dE}{dt} &= -0.247801 + 12.74091821E + 0.0009275626606R \\ &\quad - 0.002369458817C \\ \frac{dR}{dt} &= -55.76432 - 3 \times 10^{-10}R - 5.492258908C\end{aligned}\tag{4.20}$$

$$\frac{dC}{dt} = 822.095367 - 0.005565375964T - 97267.85532E - 90.83C$$

$$\frac{dN}{dt} = 2.670499 \times 10^{21} - 165.1203560T - 0.00000789168N$$

Sistem persamaan diferensial pada persamaan yang ada di (4.20) dapat dituliskan kembali dalam bentuk perkalian matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} T \\ E \\ R \\ C \\ N \end{bmatrix}' = \begin{bmatrix} 530.4340379 & 1.621130922 \times 10^5 & 0 & 0 & -0.05236252878 \\ 0 & 12.74091821 & 0.0009275626606 & -0.002369458817 & 0 \\ 0 & 0 & -3 \times 10^{-10} & -5.492258908 & 0 \\ -0.005565375964 & -97267.85532 & 0 & -90.83 & 0 \\ -165.1203560 & 0 & 0 & 0 & -0.00000789168 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} T \\ E \\ R \\ C \\ N \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 219592728.907 \\ -0.247801 \\ -55.76432 \\ 822.095367 \\ 2.670499 \times 10^{21} \end{bmatrix}$$

$$[X]' = J[\bar{X}] + b$$

Dimana J merupakan matriks jacobian yang diperoleh setelah melakukan linearisasi disekitar titik kesetimbangan endemik sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} 530.4340379 & 1.621130922 \times 10^5 & 0 & 0 & -0.05236252878 \\ 0 & 12.74091821 & 0.0009275626606 & -0.002369458817 & 0 \\ 0 & 0 & -3 \times 10^{-10} & -5.492258908 & 0 \\ -0.005565375964 & -97267.85532 & 0 & -90.83 & 0 \\ -165.1203560 & 0 & 0 & 0 & -0.00000789168 \end{bmatrix}$$

dengan

$$J = \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & 0 & J_{15} \\ 0 & J_{22} & J_{23} & J_{24} & 0 \\ 0 & 0 & J_{33} & J_{34} & 0 \\ J_{41} & J_{42} & 0 & J_{44} & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & J_{55} \end{bmatrix} \text{ dan } \bar{X} = \begin{pmatrix} T \\ E \\ R \\ C \\ N \end{pmatrix}$$

dimana

$$J_{11} = 530.4340379$$

$$J_{12} = 1.621130922 \times 10^5$$

$$J_{15} = -0.05236252878$$

$$J_{22} = 12.74091821$$

$$J_{23} = 0.0009275626606$$

$$J_{24} = -0.002369458817$$

$$J_{33} = -3 \times 10^{-10}$$

$$J_{34} = -5.492258908$$

$$J_{41} = -0.005565375964$$

$$J_{42} = -97267.85532$$

$$J_{44} = -90.83$$

$$J_{51} = -165.1203560$$

$$J_{55} = -0.00000789168$$

Nilai eigen dapat didapat dengan menghitung nilai $\det(\lambda I - J) = 0$ sebagai

berikut:

$$\det(\lambda I - J) = 0$$

$$\det \left(\lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & 0 & J_{15} \\ 0 & J_{22} & J_{23} & J_{24} & 0 \\ 0 & 0 & J_{33} & J_{34} & 0 \\ J_{41} & J_{42} & 0 & J_{44} & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & J_{55} \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} J_{11} & J_{12} & 0 & 0 & J_{15} \\ 0 & J_{22} & J_{23} & J_{24} & 0 \\ 0 & 0 & J_{33} & J_{34} & 0 \\ J_{41} & J_{42} & 0 & J_{44} & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & J_{55} \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \left(\begin{bmatrix} \lambda - J_{11} & J_{12} & 0 & 0 & J_{15} \\ 0 & \lambda - J_{22} & J_{23} & J_{24} & 0 \\ 0 & 0 & \lambda - J_{33} & J_{34} & 0 \\ J_{41} & J_{42} & 0 & \lambda - J_{44} & 0 \\ J_{51} & 0 & 0 & 0 & \lambda - J_{55} \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda - 530.4340379 & \lambda - 1.621130922 \times 10^5 & 0 & 0 & \lambda - (-0.05236252878) \\ 0 & \lambda - 12.74091821 & \lambda - 0.0009275626606 & \lambda - (-0.002369458817) & 0 \\ 0 & 0 & -3 \times 10^{-10} & -5.492258908 & 0 \\ \lambda - (-0.005565375964) & \lambda - (-97267.85532) & 0 & \lambda - (-90.83) & 0 \\ \lambda - (-165.1203560) & 0 & 0 & 0 & \lambda - (-0.00000789168) \end{bmatrix} = 0$$

Untuk menentukan nilai eigen dari determinan matriks tersebut penulis menggunakan bantuan *software* Maple yang tertera pada lampiran 1. Sehingga mendapatkan nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = 530.417743994426$$

$$\lambda_2 = -92.9599571124609$$

$$\lambda_3 = 0.0162929677464769$$

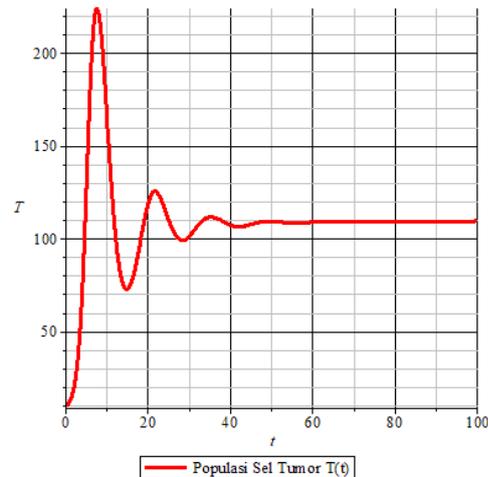
$$\lambda_4 = 15.2210676452714$$

$$\lambda_5 = -0.350199276963075$$

Dari nilai eigen yang didapat yaitu terdapat dua akar real negatif yaitu $\lambda_2, \lambda_5 < 0$ dan tiga akar real positif yaitu $\lambda_1, \lambda_3, \lambda_4 > 0$ maka dapat diketahui bahwa sifat kestabilan dari titik kesetimbangan bebas penyakit ini tidak stabil.

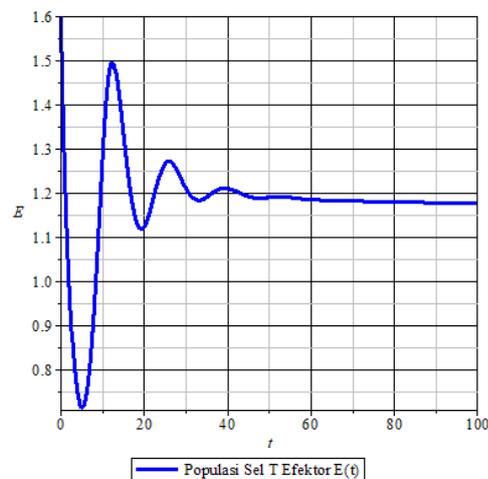
4.3 Simulasi Numerik Model

Setelah melakukan analisis dinamik langkah selanjutnya adalah melakukan simulasi numerik dan interpretasi terhadap model matematika sel T regulator dalam sistem imun tumor dengan menggunakan bantuan *software* Maple sebagai berikut:



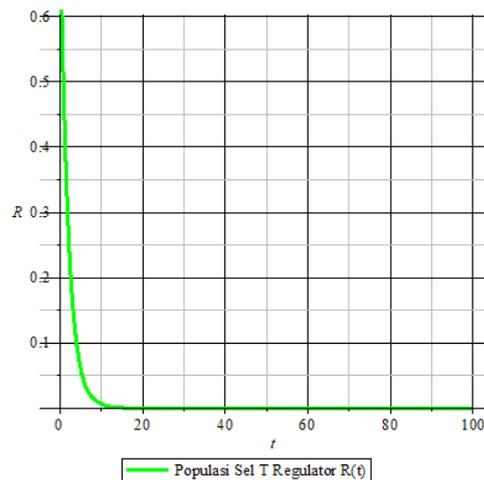
Gambar 4.2 Simulasi Populasi Sel Tumor $T(t)$

Gambar (4.2) menunjukkan populasi sel tumor selama $t = 100$ hari. Grafik diatas menunjukkan bahwa populasi sel tumor pada selang waktu $0 \leq t \leq 7$ hari mengalami kenaikan hingga mencapai populasi tertinggi pada $t = 7$ hari dengan jumlah populasi 224 (sel/ml). Kemudian pada selang waktu $8 \leq t \leq 15$ hari mengalami penurunan hingga mencapai populasi terendah pada $t = 15$ dengan jumlah populasi 73 (sel/ml), karena adanya perlawanan dari sel imun. Kemudian pada selang waktu $16 \leq t \leq 100$ hari pertumbuhan sel tumor mengalami kenaikan dan penurunan seiring berjalannya waktu.



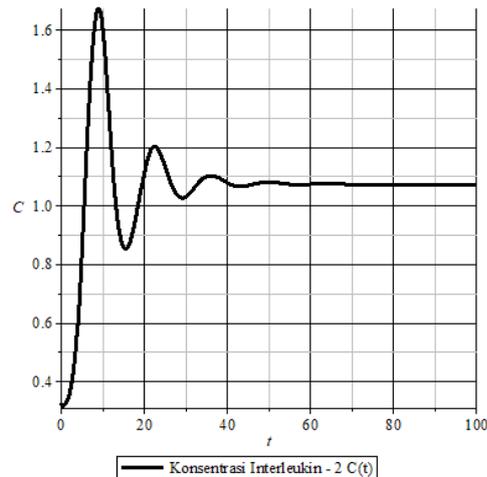
Gambar 4.3 Simulasi Populasi Sel T Efektor $E(t)$

Gambar (4.3) menunjukkan populasi sel T efektor selama $t = 100$ hari. Grafik diatas menunjukkan bahwa populasi sel T efektor pada selang waktu $0 \leq t \leq 5$ hari mengalami penurunan hingga titik terendah pada $t = 5$ hari dengan jumlah populasi 0.72 (sel/ml). Kemudian pada selang waktu $6 \leq t \leq 13$ hari populasi sel T efektor mengalami kenaikan hingga titik tertinggi $t = 13$ hari dengan jumlah populasi 1.5 (sel/ml). kemudian pada selang waktu. Kemudian pada selang waktu $13 \leq t \leq 100$ pertumbuhan sel T efektor mengalami penurunan dan kenaikan seiring berjalannya waktu.



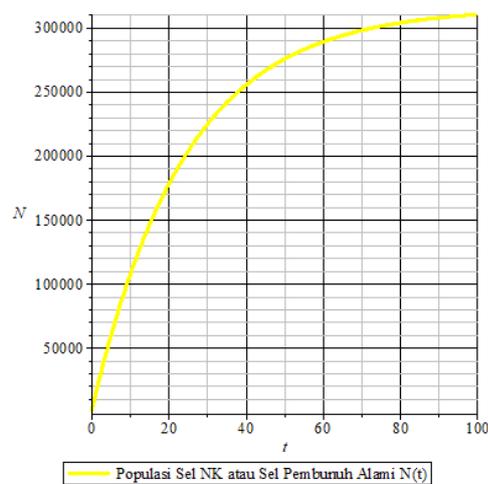
Gambar 4.4 Simulasi Populasi Sel T Regulator $R(t)$

Gambar (4.4) menunjukkan populasi sel T regulator selama $t = 100$ hari. Grafik diatas menunjukkan bahwa populasi sel T regulator pada selang waktu $0 \leq t \leq 12$ hari mengalami penurunan hingga titik terendah pada $t = 12$ menuju 0. Kemudian pada selang waktu $13 \leq t \leq 100$ hari pertumbuhan sel T regulator tidak mengalami penurunan maupun kenaikan lagi.



Gambar 4.5 Simulasi Konsentrasi Interleukin – 2 $C(t)$

Gambar (4.5) menunjukkan konsentrasi interleukin – 2 selama $t = 100$ hari. Grafik diatas menunjukkan bahwa konsentrasi interleukin – 2 pada selang waktu $0 \leq t \leq 9$ hari mengalami kenaikan hingga titik tertinggi pada $t = 9$ hari dengan jumlah populasi 1.68 (sel/ml). kemudian pada selang waktu $10 \leq t \leq 16$ hari konsentrasi interleukin – 2 mengalami penurunan hingga titik terendah pada $t = 16$ hari dengan jumlah populasi 0.85 (sel/ml). Kemudian pada selang waktu $16 \leq t \leq 100$ konsentrasi interleukin – 2 mengalami penurunan dan kenaikan seiring berjalannya waktu.



Gambar 4.6 Simulasi Populasi sel NK atau Sel Pembunuh Alami $N(t)$

Gambar (4.6) menunjukkan populasi sel NK atau sel pembunuh alami selama $t = 100$ hari. Grafik diatas menunjukkan bahwa populasi sel NK atau sel pembunuh alami pada selang waktu $0 \leq t \leq 100$ hari mengalami kenaikan hingga titik tertinggi pada $t = 100$ dengan jumlah populasi 310000 (sel/ml).

4.4 Kesehatan Dalam Prespektif Islam

4.4.1 Menjaga Kesehatan

Pada dasarnya setiap manusia menginginkan untuk memiliki kehidupan yang sehat, tenang, tenteram dan bahagia, meskipun tidak selamanya kemauan dan keinginan tersebut tercapai. Islam sebagai agama, sangat memperhatikan keberadaan manusia dan membentangkan konsep yang sangat tegas tentang kehidupan yang sehat kepada manusia. Salah satu penunjang kebahagiaan tersebut adalah dengan memiliki tubuh yang sehat, sehingga dengannya kita dapat beribadah dengan lebih baik kepada Allah. Agama Islam sangat mengutamakan kesehatan (lahir dan batin) dan menempatkannya sebagai kenikmatan kedua setelah Iman. Selain itu, Islam sebagai agama yang sempurna dan lengkap, telah menetapkan prinsip-prinsip dalam penjagaan keseimbangan tubuh manusia. Dalam agama islam kesehatan itu sangat berharga bagi hidup kita seperti yang dijelaskan pada hadist riwayat Bukhori berikut:

“Tidak ada sesuatu yang begitu berharga seperti kesehatan. Karenanya, hamba Allah hendaklah bersyukur atas kesehatan yang dimiltkinya dan tidak bersikap kufur. Nabi sw. bersabda, “Ada dua anugerah yang karenanya banyak manusia tertipu, yaitu kesehatan yang baik dan waktu luang.” (HR. Bukhari)

Kesehatan merupakan salah satu harta yang sangat bernilai bagi manusia, karena jika seorang manusia memiliki tubuh yang sehat maka mereka akan bisa melakukan aktivitas dengan baik. Namun banyak dari manusia tidak peduli akan

kesehatan tubuhnya sendiri. Sehat adalah kondisi fisik dalam keadaan baik. Menjadi sembuh setelah sakit merupakan salah satu anugerah terbaik dari Allah SWT kepada manusia. (Sumarno dkk., 2022).

Sudah menjadi semacam kesepakatan, bahwa menjaga tubuh agar tetap sehat dan tidak terkena penyakit adalah lebih baik daripada mengobati, untuk itu sejak dini diupayakan agar orang tetap sehat. Seperti yang dijelaskan pada hadist riwayat Ahmad berikut:

“Dari Ibn ‘Abbas, ia berkata, aku pernah datang menghadap Rasulullah SAW, saya bertanya: Ya Rasulullah ajarkan kepadaku sesuatu doa yang akan akan baca dalam doaku, Nabi menjawab: Mintalah kepada Allah ampunan dan kesehatan, kemudian aku menghadap lagipada kesempatan yang lain saya bertanya: Ya Rasulullah ajarkan kepadaku sesuatu doa yang akan akan baca dalam doaku. Nabi menjawab: “Wahai Abbas, wahai paman Rasulullah saw mintalah kesehatan kepada Allah, di dunia dan akhirat.” (HR Ahmad)

Dari hadist di atas dapat diketahui kesehatan itu sangat penting, maka kita sebagai umat islam harus senantiasa menerapkan pola hidup sehat, memiliki jiwa yang tenang, serta menjauhkan diri dari berbagai pengaruh buruk agar terhindar dari penyakit salah satunya penyakit kanker, karena penyakit kanker merupakan salah satu penyakit yang bisa menyebabkan kematian dan pengobatannya susah.

4.4.2 Ikhtiar dalam Menghadapi Penyakit

Sebagai manusia kita dianjurkan untuk selalu berikhtiar sebagaimana yang telah diajarkan oleh agama islam. Berikhtiar berarti melakukan sesuatu dengan segenap daya dan upaya untuk menggapai sesuatu yang di ridhoi oleh Allah SWT. Sesungguhnya karunia Allah SWT akan datang kepada mereka yang senantiasa berusaha dengan bersungguh sungguh dalam berikhtiar.

Konsep berikhtiar ternyata dapat dianalogikan terhadap topik penelitian ini. Salah satu bentuk ikhtiar yang dapat dilakukan adalah ikhtiar dalam hal pengobatan terhadap suatu penyakit. Rasulullah juga mengajarkan umatnya untuk berobat ketika mengalami sakit. Telah dijelaskan juga dalam hadist:

“Tidaklah Allah menurunkan penyakit kecuali Dia juga menurunkan penawarnya.” (HR Bukhari).

Dalam hadist diatas sudah dijelaskan bahwa Allah tidak akan menurunkan penyakit kecuali ada penawar atau obatnya. Maka sebagai umat islam ketika kita menderita suatu penyakit maka kita harus mengobatinya.

Penyakit tumor merupakan salah satu penyakit yang membahayakan bagi tubuh manusia. Pengobatan terapi pada tumor merupakan salah satu bentuk ikhtiar untuk sembuh dari penyakit tumor tersebut. Bila seorang menderita sakit maka Allah akan memberi nikmat berupa kesembuhan karena hanya Allah yang mampu memberi kesembuhan dari segala penyakit. Namun kita sebagai manusia harus selalu berikhtiar mencari alternatif untuk pengobatan penyakit yang dialami, dan atas izin Allah SWT penyakit akan sembuh dengan ikhtiar yang telah dilakukan.

Salah satu bentuk ikhtiar secara matematis yaitu dengan melakukan analisis dinamik sel T regulator dalam sistem imun tumor. Analisi dinamik ini bertujuan untuk mengetahui peran sel T regulator selama proses imunoterapi dengan interleukin-2 berlangsung. Pada analisis dinamik ini juga digunakan beberapa variabel dan nilai parameter untuk mengetahui dinamika dari sel tumor tersebut.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari pembahasan pada bab sebelumnya diperoleh beberapa kesimpulan diantaranya:

1. Model yang digunakan pada penelitian ini yaitu model hasil penelitian yang dilakukan oleh (Feng & Navaratna, 2021) yang telah di modifikasi sehingga menghasilkan model sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = rT(t)(1 - bT(t)) - aE(t)T(t) - cN(t)T(t)$$

$$\frac{dE}{dt} = s - \mu E(t) + \rho E(t)C(t) - \gamma R(t)E(t)$$

$$\frac{dR}{dt} = \omega C(t)R(t) - \delta R(t)$$

$$\frac{dC}{dt} = \pi E(t)T(t) - \lambda C(t) + \tau$$

$$\frac{dN}{dt} = \sigma - fN(t) + \frac{gT^2(t)}{h + T^2(t)}N(t) - pN(t)T(t)$$

2. Berdasarkan dari analisis dinamik sel T regulator dalam sistem imun diperoleh dua titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Berdasarkan dari nilai eigen yang didapatkan maka titik kesetimbangan bebas penyakit bersifat tidak stabil karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif yaitu $\lambda_1, \lambda_4 > 0$, begitu juga dengan titik kesetimbangan endemik bersifat tidak stabil karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif yaitu

$\lambda_1, \lambda_3, \lambda_4 > 0$. Hal ini menunjukkan bahwa tumor selalu ada dalam tubuh manusia yang telah terinfeksi.

3. Berdasarkan dari simulasi numerik model didapatkan bahwa sel NK sangat mempengaruhi pertumbuhan sel tumor. karena sel NK memiliki peran yaitu membunuh sel tumor secara alami, selain itu sel T juga memiliki peran dalam pembunuhan sel tumor.

5.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya, skripsi ini dapat dikembangkan dengan menggunakan metode numerik untuk mencari solusi numerik dari sistem persamaan diferensial nonlinear ini dan membandingkan dengan hasil pembahasan pada skripsi ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Ahmad Imam, Musnad Ahmad, (Riyad: Maktabah Al- Ma'arif).
- Al-Bukhari, Abu Abdullah Muhammad bin Ismail, Ensiklopedia Hadits; Shahih al-Bukhari 1, Terj. Masyhar dan Muhammad Suhadi, Jakarta: Almahira, Cet. I, 2011
- Bachmann, M. F., & Oxenius, A. (2007). Interleukin 2: From immunostimulation to immunoregulation and back again. *EMBO Reports*, 8(12), 1142–1148. <https://doi.org/10.1038/sj.embor.7401099>
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2009). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems, Textbook and Student Solutions Manual Set*. 796. http://books.google.com/books?id=q3lmPgAACAAJ&dq=elementary+differential+equations+and+boundary+value+problems&hl=&cd=16&source=gbs_api%5Cnpapers3://publication/uuid/9096B1C5-0F87-4FEA-AA72-C3E07E930C19
- Campbell, S. L., Haberman, R., & Haque, M. Z. (2008). Solutions Manual to Introduction to Differential Equations with Dynamical Systems. *Princeton University Press*.
- Chaudhary, B., & Elkord, E. (2016). Regulatory T cells in the tumor microenvironment and cancer progression: Role and therapeutic targeting. *Vaccines*, 4(3), 1–25. <https://doi.org/10.3390/vaccines4030028>
- Cher, D. J., & Mosmann, T. R. (1987). Two types of murine helper T cell clone. II. Delayed-type hypersensitivity is mediated by TH1 clones. *The Journal of Immunology*, 138(11), 3688–3694. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.138.11.3688>
- Corthay, A. (2009). How do regulatory t cells work? *Scandinavian Journal of Immunology*, 70(4), 326–336. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.2009.02308.x>
- David, E. (n.d.). *Pen ey*.
- Faizal Agus, I. (2022). *Buku Ajar Immunologi Dasar*.
- Feng, P., & Navaratna, M. (2021). Role of regulatory T cells on a simple tumor-immune interaction system. *Communications in Nonlinear Science and Numerical Simulation*, 98. <https://doi.org/10.1016/j.cnsns.2021.105765>
- Ibnas, R. (2017). Persamaan Differensial Eksak Dengan Faktor Integrasi. *Jurnal MSA*, 5(2), 91–99.
- Kaech, S. M., Wherry, E. J., & Ahmed, R. (2002). Effector and memory T-cell differentiation: Implications for vaccine development. *Nature Reviews Immunology*, 2(4), 251–262. <https://doi.org/10.1038/nri778>
- kementrian Agama RI. (2023). *No Title*. lajnah pentashihan mushaf Al-Qur'an. <https://lajnah.kemenag.go.id/>
- Kirschner, D., & Panetta, J. C. (1998). Modeling immunotherapy of the tumor - Immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, 37(3), 235–252. <https://doi.org/10.1007/s002850050127>
- Latifah, E. (2014). Anatomi Fisiologi Sistem Imun. In 2014. https://www.academia.edu/9760037/ANATOMI_FISIOLOGI_SISTEM_IM

UN.

- Matematika, J., & Gorontalo, U. N. (2020). *PENGANTAR SISTEM DINAMIK Semester Ganjil 2019-2020 2 Analisis Kestabilan Sistem Linear*.
- Melero, I., Rouzaut, A., Motz, G. T., & Coukos, G. (2014). T-cell and NK-cell infiltration into solid tumors: A key limiting factor for efficacious cancer immunotherapy. *Cancer Discovery*, 4(5), 522–526. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0985>
- Mulyati, B. (2020). Potensi Herbal Dalam Pencegahan dan Penanganan Pasien Covid-19. *Industri Elektronika Penerbangan*, 9(1), 1–5.
- Naveja, J. J., Contreras-Torres, F. F., Rodríguez-Galván, A., & Martínez-Lorán, E. (2014). Computational Simulation of Tumor Surgical Resection Coupled with the Immune System Response to Neoplastic Cells. *Journal of Computational Medicine*, 2014, 1–5. <https://doi.org/10.1155/2014/831538>
- Ndii, M. Z. (2018). Pemodelan Matematika Dinamika Populasi dan Penyebaran Penyakit: Teori, Aplikasi dan Numerik. *Deepublish, February*, 68.
- Paulmurugan, R. (2012). Introduction to cancer biology. In *Molecular Imaging Probes for Cancer Research*. https://doi.org/10.1142/9789814293686_0001
- Prananto, D. (2015). Persamaan diferensial biasa : Persamaan diferensial orde-kedua. *Persamaan diferensial lkoefisien linier*, 6, 1–9. <https://dosen.ikipsiliwangi.ac.id/wp-content/uploads/sites/6/2021/03/Persamaan-Diferensial.pdf>
- Prasetyo, D., Santosa, P. E., Hartono, M., & Sirat, M. M. P. (2021). PENGARUH PEMBERIAN IMUNOMODULATOR JINTAN HITAM (*Nigella sativa*) TERHADAP TITER ANTIBODI AVIAN INFLUENZA dan NEWCASTLE DISEASE PADA BROILER JANTAN. *Jurnal Riset dan Inovasi Peternakan (Journal of Research and Innovation of Animals)*, 5(1), 37–42. <https://doi.org/10.23960/jrip.2021.5.1.37-42>
- Rifa'i, M. (2010). Perkembangan Sel T Regulator Periferal dan Mekanisme Supresi in vitro. *The Journal of Experimental Life Sciences*, 1(1), 43–47. <https://doi.org/10.21776/ub.jels.2011.001.01.07>
- Sakaguchi, S., Yamaguchi, T., Nomura, T., & Ono, M. (2008). Regulatory T Cells and Immune Tolerance. *Cell*, 133(5), 775–787. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.05.009>
- Saleh, E., & Mulut, B. (2016). *Disusun oleh : Edwyn Saleh Bedah Mulut PSPDG FKIK UMY 2016*.
- Saraswati, H. (2021). *Immunoterapi. Ibp 641*, 0–15.
- Setiawan, D., Putri, R. N., & Suryanita, R. (2019). Perbandingan Algoritma Genetika dan Backpropagation pada Aplikasi Prediksi Penyakit Autoimun. *Khazanah Informatika : Jurnal Ilmu Komputer dan Informatika*, 5(1), 21–27. <https://doi.org/10.23917/khif.v5i1.7173>
- Shihab, M. Q. (1998). *Tafsir Maudhui atas Pelbagai Persoalan Umat. November*.
- Suardana, I. B. K. (2017). Diktat imunologi dasar sistem imun. <Http://Simdos.Unud.Ac.Id>, 1–36. https://simdos.unud.ac.id/uploads/file_pendidikan_1_dir/284a0e69155751dc6c459b07f14bc03c.pdf
- Sumarno, Haddade, H., & Damis, R. (2022). Wawasan Al-Qur'an Tentang Kesehatan. *Jurnal Pendidikan Islam*, 8(2), 293–304. <https://doi.org/10.37286/ojs.v8i2.166>

- Tanaka, A., & Sakaguchi, S. (2017). Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Research*, 27(1), 109–118. <https://doi.org/10.1038/cr.2016.151>
- Vasilyev, A. V., & Vasilyev, V. B. (2016). Difference equations and boundary value problems. In *Springer Proceedings in Mathematics and Statistics* (Vol. 164). https://doi.org/10.1007/978-3-319-32857-7_39
- Wan, Y. Y., & Flavell, R. A. (2009). How diverse-CD4 effector T cells and their functions. *Journal of Molecular Cell Biology*, 1(1), 20–36. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjp001>
- Wu, H. Y., & Weiner, H. L. (2003). Oral Tolerance. *Immunologic Research*, 28(3), 265–284. <https://doi.org/10.1385/IR:28:3:265>
- Yadav, M., Stephan, S., & Bluestone, J. A. (2013). Peripherally induced Tregs-role in immune homeostasis and autoimmunity. *Frontiers in Immunology*, 4(AUG), 1–12. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00232>
- Yohana, W., & Najmi, N. (2022). *Reaksi antigen dan antibody*. <https://repository.penerbitwidina.com/es/publications/355803/reaksi-antigen-dan-antibodi>

LAMPIRAN

Lampiran 1 Titik Kesetimbangan Endemik dari Model Matematika Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor

> *restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) :
unprotect(γ) : DFE :*

> $E := \frac{\delta \lambda - \omega \tau}{\pi T \omega}$

$$E := \frac{\delta \lambda - \omega \tau}{\pi T \omega}$$

> $N := -\frac{((\lambda \delta - \tau \omega)^2 a s)}{(\pi T (\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s)} - \frac{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega r s}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s}$
 $+ \frac{b \delta \lambda \omega r s T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s} - \frac{(b \omega^2 r s \tau T)}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s}$

$$N := -\frac{(\lambda \delta - \tau \omega) a s}{\pi T \omega c s} - \frac{\omega r s}{\omega c s} + \frac{b \delta \lambda \omega r s T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s}$$

$$- \frac{b \omega^2 r s \tau T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s}$$

> $dT := r \cdot T \cdot (1 - b \cdot T) - a \cdot E \cdot T - c \cdot N \cdot T;$

$$dT := r T (-T b + 1) - a E T - c \left(-\frac{(\lambda \delta - \tau \omega) a s}{\pi T \omega c s} - \frac{\omega r s}{\omega c s} + \frac{b \delta \lambda \omega r s T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s} - \frac{b \omega^2 r s \tau T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s} \right) T$$

> *restart : with(plots) : with(DEtools) : with(linalg) :
unprotect(γ) : DFE :*

> $dT := r \cdot T \cdot (1 - b \cdot T) - a \cdot E \cdot T - c \cdot N \cdot T;$

$$dT := r T (-T b + 1) - a E T - c N T$$

> $x := r T (-T b + 1) - a \left(\frac{\delta \lambda - \omega \tau}{\pi T \omega} \right) T - c \left(-\frac{(\lambda \delta - \tau \omega) a s}{\pi T \omega c s} - \frac{\omega r s}{\omega c s} + \frac{b \delta \lambda \omega r s T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s} - \frac{b \omega^2 r s \tau T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s} \right) T;$

$$x := r T (-T b + 1) - \frac{a (\delta \lambda - \omega \tau)}{\pi \omega} - c \left(-\frac{(\lambda \delta - \tau \omega) a s}{\pi T \omega c s} - \frac{\omega r s}{\omega c s} + \frac{b \delta \lambda \omega r s T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s} - \frac{b \omega^2 r s \tau T}{(\lambda \delta - \tau \omega) \omega c s} \right) T$$

> $Tt := \text{collect}(\text{collect}(x, T, \text{factor}), T, \text{factor});$

$$Tt := -r b T^2 + \frac{1}{\pi T \omega c s (\lambda \delta - \tau \omega)} \left((\pi T c b \omega^2 r s \tau T + \pi T c \lambda \delta \omega r s - \pi T c \omega r s \tau \omega + \pi T r \lambda \delta \omega c s - \pi T r \omega c s \tau \omega + a s c \lambda \delta^2 - 2 a s c \lambda \delta \tau \omega + a s c \tau \omega^2 - \pi T c b \delta \lambda \omega r s T) T \right) - \frac{a (\delta \lambda - \omega \tau)}{\pi \omega}$$

> $Tt := \text{collect}(\text{numer}(Tt), T, \text{factor});$

>

> $A2 := \text{coeff}(Tt, T, 2);$

$$A2 := -\pi T \pi b \omega r \omega c s (\lambda \delta - \tau \omega)$$

> $A1 := \text{coeff}(Tt, T, 1);$

$$A1 := \pi \omega \left(\pi T c b \omega^2 r s \tau T + \pi T c \lambda \delta \omega r s - \pi T c \omega r s \tau \omega + \pi T r \lambda \delta \omega c s - \pi T r \omega c s \tau \omega + a s c \lambda \delta^2 - 2 a s c \lambda \delta \tau \omega + a s c \tau \omega^2 - \pi T c b \delta \lambda \omega r s T \right)$$

> $A0 := \text{coeff}(Tt, T, 0);$

$$A0 := -a (\delta \lambda - \omega \tau) \pi T \omega c s (\lambda \delta - \tau \omega)$$

Lampiran 2 Titik Kesetimbangan dan Grafik Model Matematika Sel T Regulator dalam Sistem Imun Tumor dengan Parameter

```

restart : with(plots) : with(DEtools) : unprotect(gamma,
rho, lambda) : gamma := 'gamma': rho := 'rho': lambda
:= 'lambda': with(VectorCalculus) :
>
r := 1.636; b := 0.002; a := 1; s[1] := 0.11818; s[2]
:= 20; μ[1] := 0.3743; μ[2] := 0.53; μ[3]
:= 90.83; p[1] := 0.25545; p[2] := 0.0522; p[3]
:= 0.6; γ := 0.1; c := 3.23·10-7; σ := 1.3·104; f
:= 4.12·10-2; g := 2.5·10-2; h := 2.02·107; v := 1.0
·10-7 :
>
dT := r·T·(1 - b·T) - a·E·T - c·N·T :
> dE := s[1] - μ[1]·E + p[1]·E·C - γ·R·E :
> dR := p[2]·C·R - μ[2]·R :
> dC := p[3]·E·T - μ[3]·C + s[2] :
>
dN := σ - f·N +  $\frac{g·T^2}{h + T^2}·N - v·N·T$  :
>
fixedpoint := solve([dT, dE, dR, dC, dN], [T, E, R, C,
N]) :
>
with(linalg) : with(DEtools) : with(LinearAlgebra) :
jac := Matrix(jacobian([dT, dE, dR, dC, dN], [T, E, R,
C, N])) :
>
fp1 := fixedpoint[1];
fp1 := [T = 0., E = 0.3715743844, R = 0., C
= 0.2201915667, N = 3.155339806 105]
> jac1 := subs(fp1, jac);
jac1 := [[ 1.162508140, -0., 0.0, -0.],
[ 0., -0.3180520643, -0.03715743844, 0.09491867649, 0
],
[ 0.0, -0.5185060002, 0., 0.],
[ 0.2229446306, 0., 0., -90.83, 0.],
[ -0.03155339806, 0.0, 0.0, -0.04120000000 ]]
> eigenvalues(jac1);
-0.3180520643000000, -90.83000000000000,
-0.0412000000000000, 1.162508140000000,
-0.5185060002000000
>
jac := Matrix(jacobian([dT, dE, dR, dC, dN], [T, E, R,
C, N])) :
>

```

```

> fp2 := fixedpoint[2];
fp2 := [ T = -1.621130922 105, E = -0.009275626606, R
        = -105.2156879, C = 10.15325670, N
        = 1.647304375 109 ]

> jac2 := subs(fp2, jac);
jac2 := [ [ 530.4340379, 1.621130922 105, 0, 0,
           0.05236252878 ],
         [ 0, 12.74091821, 0.0009275626606, -0.002369458817,
           0 ],
         [ 0, 0, -3. 10-10, -5.492258908, 0 ],
         [ -0.005565375964, -97267.85532, 0, -90.83, 0 ],
         [ -165.1203560, 0, 0, 0, -0.00000789168 ] ]

> eigenvalues(jac2);
530.417743994426, -92.9599571124609,
0.0162929677464769, 15.2210676452714,
-0.350199276963075

> DFE :
ode1 := diff(T(t), t) = r·T(t)·(1 - b·T(t)) - a·E(t)
        ·T(t) - c·N(t)·T(t);
ode1 :=  $\frac{d}{dt} T(t) = 1.636 T(t) (1 - 0.002 T(t))$ 
        - E(t) T(t) - 3.230000000 10-7 N(t) T(t)

ode2 := diff(E(t), t) = s[1] - μ[1]·E(t) + p[1]·E(t)
        ·C(t) - γ·R(t)·E(t);
ode2 :=  $\frac{d}{dt} E(t) = 0.11818 - 0.3743 E(t)$ 
        + 0.25545 E(t) C(t) - 0.1 R(t) E(t)

> ode3 := diff(R(t), t) = p[2]·C(t)·R(t) - μ[2]·R(t);
ode3 :=  $\frac{d}{dt} R(t) = 0.0522 C(t) R(t) - 0.53 R(t)$ 

ode4 := diff(C(t), t) = p[3]·E(t)·T(t) - μ[3]·C(t)
        + s[2];
ode4 :=  $\frac{d}{dt} C(t) = 0.6 E(t) T(t) - 90.83 C(t) + 20$ 

ode5 := diff(N(t), t) = σ - f·N(t) +  $\frac{g·T^2(t)}{h + T^2(t)}·N(t)$ 
        - v·N(t)·T(t);

```

```

ode5 :=  $\frac{d}{dt} N(t) = 13000.0 - 0.04120000000 N(t)$ 
      +  $\frac{0.02500000000 T(t)^2 N(t)}{2.020000000 10^7 + T(t)^2}$ 
      -  $1.000000000 10^{-7} N(t) T(t)$ 

inits := [T(0) = 10, E(0) = 1.6, R(0) = 0.8, C(0) = 10,
> N(0) = 200]:
> myopts := stepsize = 0.1, arrows = NONE:

plot1 := DEplot([ode1, ode2, ode3, ode4, ode5], [T, E,
R, C, N], t = 0 ..100, [inits], scene = [t, T], linecolour
> = red, myopts);

plot2 := DEplot([ode1, ode2, ode3, ode4, ode5], [T, E,
R, C, N], t = 0 ..100, [inits], scene = [t, E], linecolour
> = blue, myopts)

plot3 := DEplot([ode1, ode2, ode3, ode4, ode5], [T, E,
R, C, N], t = 0 ..100, [inits], scene = [t, R], linecolour
> = green, myopts);

plot4 := DEplot([ode1, ode2, ode3, ode4, ode5], [T, E,
R, C, N], t = 0 ..100, [inits], scene = [t, C], linecolour
> = black, myopts);

plot5 := DEplot([ode1, ode2, ode3, ode4, ode5], [T, E,
R, C, N], t = 0 ..100, [inits], scene = [t, N], linecolour
> = yellow, myopts);

```

RIWAYAT HIDUP



Dwi Tri Arini, lahir di Kabutapen Lamongan pada tanggal 24 Februari 2002, biasa di panggil Arini. Penulis tinggal di Jalan K.H Ahmad Dahlan RT 03 RW 01 Desa Karangtawar Kecamatan Laren Kabupaten Lamongan. Merupakan anak dari pasangan Bapak Abdul Jalal dan Ibu Maimunah.

Pendidikan awal yang di tempuh yaitu TK Aisyiyah Bustanul Athfal Desa Karangtawar yang lulus pada tahun 2008.

Kemudian pendidikan dasarnya ditempuh di MI Muhammadiyah 06 Karangtawar, lulus pada tahun 2014. Lalu melanjutkan pendidikan menengah pertama di SMP Muhammadiyah 12 Paciran, lulus pada tahun 2017. Kemudian melanjutkan pendidikan menengah atas di Madrasah Aliyah Negeri 1 Lamongan, lulus pada tahun 2020. Setelah itu penulis melanjutkan pendidikan di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang melalui jalur SBMPTN dan mengambil Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi.



BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Dwi Tri Arini
NIM : 200601110052
Fakultas/Jurusan : Sains dan Teknologi/Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Sel T Regulator dalam Sistem Imun
Tumor
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Evawati Alisah, M.Pd.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	5 Desember 2023	Konsultasi Judul dan Bab I	1.
2.	9 Januari 2024	Konsultasi Bab I, II, dan III	2.
3.	25 Januari 2024	Konsultasi Kajian Agama	3.
4.	27 Januari 2024	ACC Kajian Agama Bab I dan II	4.
5.	8 Februari 2024	ACC Bab I, II, dan III	5.
6.	9 Februari 2024	ACC Seminar Proposal	6.
7.	15 Mei 2024	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	7.
8.	20 Mei 2024	Konsultasi Bab IV dan V	8.
9.	22 Mei 2024	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	9.
10.	28 Mei 2024	ACC Bab IV dan V	10.
11.	30 Mei 2024	ACC Kajian Agama Bab IV	11.
12.	16 Juni 2024	ACC Seminar Hasil	12.
13.	20 Juni 2024	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	13.
14.	25 Juni 2024	ACC Matriks Revisi Seminar Hasil	14.
15.	18 Juli 2024	ACC Sidang Skripsi	15.



KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
16.	30 Agustus 2024	ACC Keseluruhan	

Malang, 30 Agustus 2024

Mengetahui,

Program Studi Matematika



DR. Ely Susanti, M.Sc.

NIP. 19741129 200012 2 005