

**SIMULASI MODEL MATEMATIKA
ANGIOGENESIS DALAM PENYEMBUHAN LUKA
DENGAN MENGGUNAKAN METODE *CRANK-NICOLSON***

SKRIPSI

Oleh:
ANDRI EKA PRASETYA
NIM. 10610018



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

**SIMULASI MODEL MATEMATIKA
ANGIOGENESIS DALAM PENYEMBUHAN LUKA
DENGAN MENGGUNAKAN METODE *CRANK-NICOLSON***

SKRIPSI

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

**Oleh:
ANDRI EKA PRASETYA
NIM. 10610018**

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

**SIMULASI MODEL MATEMATIKA
ANGIOGENESIS DALAM PENYEMBUHAN LUKA
DENGAN MENGGUNAKAN METODE *CRANK-NICOLSON***

SKRIPSI

**Oleh:
ANDRI EKA PRASETYA
NIM. 10610018**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 15 Agustus 2014

Pembimbing I,

Pembimbing II,

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

H. Wahyu H. Irawan, M.Pd
NIP. 19710420 200003 1 003

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

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

**SIMULASI MODEL MATEMATIKA
ANGIOGENESIS DALAM PENYEMBUHAN LUKA
DENGAN MENGGUNAKAN METODE CRANK-NICOLSON**

SKRIPSI

**Oleh:
ANDRI EKA PRASETYA
NIM. 10610018**

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

Tanggal: 1 September 2014

Penguji Utama : Ari Kusumastuti, S.Si, M.Pd
NIP. 19770521 200501 2 004 _____

Ketua Penguji : Abdul Aziz, M.Si
NIP. 19760318 200604 1 002 _____

Sekretaris Penguji : Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200312 1 001 _____

Anggota Penguji : H. Wahyu H. Irawan, M.Pd
NIP. 19710420 200003 1 003 _____

Mengesahkan,

Ketua Jurusan Matematika

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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Andri Eka Prasetya

NIM : 10610018

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul : Simulasi Model Matematika Angiogenesis dalam Penyembuhan
Luka dengan Menggunakan Metode *Crank-Nicolson*

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

Malang, 14 Agustus 2014
Yang membuat pernyataan,

Andri Eka Prasetya
NIM. 10610018

MOTO

... وَلَا تَأْيِسُوا مِنْ رَوْحِ اللَّهِ ^ص ...

...Jangan putus asa dari rahmat Allah Swt...



PERSEMBAHAN

Karya tulis ini penulis persembahkan untuk:

Bapak penulis, Mujito & Ibu penulis, Siti Fatimah,
motivator dan kebanggaan terbesar dalam hidup ini.



KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum wr.wb.

Puji Syukur *Alhamdulillah* penulis panjatkan ke hadirat Allah Swt atas limpahan rahmat, taufik serta hidayah-Nya sehingga penulis mampu menyelesaikan skripsi yang berjudul “Simulasi Model Matematika Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka dengan Menggunakan Metode *Crank-Nicolson*” ini dengan baik dan tepat pada waktunya. Sholawat serta salam semoga tetap tercurahkan kepada Nabi Agung Muhammad Saw yang telah mengantarkan dari jaman kegelapan ke jaman yang terang benderang yakni *Addinul Islam*.

Selesainya skripsi ini tak luput dari bantuan dari berbagai pihak, baik secara moral maupun spiritual. Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada:

1. Prof. Dr. H. Mudjia Raharjo, M.Si, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. drh. Hj. Bayyinatul Muchtaromah, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Abdussakir, M.Pd, selaku ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Evawati Alisah, M.Pd, selaku dosen wali.
5. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing sains, yang telah memberikan ide mengenai permasalahan skripsi ini serta meluangkan waktunya untuk memberikan bimbingan dan pengarahan dengan penuh kesabaran selama penulisan skripsi ini.

6. H. Wahyu H. Irawan, M.Pd, selaku dosen pembimbing agama, yang telah memberikan saran dan bimbingan yang dengan penuh kesabaran selama penulisan skripsi ini.
7. Seluruh dosen Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan seluruh staf serta karyawan.
8. Ayah dan Ibu tercinta, yang telah memberikan semangat dan doa kepada penulis yang tiada habisnya.
9. Ayu Dewi Purwandini, sebagai teman, sahabat, dan guru terbaik yang senantiasa memotivasi agar skripsi ini dapat selesai.
10. Abdul Jalil, Muhamad Sukron, dan teman-teman lain yang ikut serta memberikan sumbangsuhnya.
11. Teman-teman seperjuangan selama di bangku perkuliahan, khususnya teman-teman di *Math A*.
12. Teman-teman di kontrakan “50A” yang telah memberikan kenangan dan motivasi kepada penulis.
13. Semua pihak yang tidak mungkin penulis sebut satu persatu, penulis ucapkan terimakasih atas bantuannya.

Semoga skripsi ini dapat bermanfaat serta menambah wawasan keilmuan khususnya di bidang Matematika. Amin.

Wassalmu'alaikum wr.wb.

Malang, Agustus 2014

Penulis

DAFTAR ISI

| | |
|---|-------|
| HALAMAN JUDUL | |
| HALAMAN PENGANTAR | |
| HALAMAN PERSETUJUAN | |
| HALAMAN PENGESAHAN | |
| HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN | |
| HALAMAN MOTO | |
| HALAMAN PERSEMBAHAN | |
| KATA PENGANTAR | viii |
| DAFTAR ISI | x |
| DAFTAR GAMBAR | xii |
| DAFTAR ISTILAH | xiv |
| ABSTRAK | xvi |
| ABSTRACT | xvii |
| ملخص | xviii |
| BAB I PENDAHULUAN | |
| 1.1 Latar Belakang | 1 |
| 1.2 Rumusan Masalah | 7 |
| 1.3 Tujuan Penelitian | 7 |
| 1.4 Batasan Masalah | 7 |
| 1.5 Manfaat Penelitian | 8 |
| 1.6 Metode Penelitian | 9 |
| 1.7 Sistematika Penulisan | 10 |
| BAB II KAJIAN PUSTAKA | |
| 2.1 Sabar dalam Islam | 11 |
| 2.2 Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka | 13 |
| 2.3 Operator <i>Grad</i> (∇) | 18 |
| 2.4 Skema <i>Crank-Nicolson</i> | 20 |
| 2.5 Linierisasi | 22 |
| 2.6 Matriks Jacobi | 25 |
| 2.7 Matriks Inversi | 25 |
| 2.8 Simulasi Model | 26 |
| BAB III PEMBAHASAN | |
| 3.1 Penjabaran Operator ∇ | 28 |
| 3.2 Konstruksi Skema <i>Crank-Nicolson</i> | 29 |
| 3.3 Simulasi dan Interpretasi Model Angiogenesis | 32 |
| 3.4 Relevansi Kajian Agama terhadap Simulasi Model Angiogenesis ... | 50 |
| BAB IV PENUTUP | |
| 4.1 Kesimpulan | 52 |
| 4.2 Saran | 53 |

DAFTAR PUSTAKA 54

LAMPIRAN



DAFTAR GAMBAR

| | | |
|-------------|---|----|
| Gambar 2.1 | Skema <i>Crank-Nicolson</i> | 21 |
| Gambar 2.2 | Aproksimasi Beda Hingga..... | 22 |
| Gambar 2.3 | Perkiraan Suatu Fungsi dengan Deret Taylor | 23 |
| Gambar 3.1 | Stensil Metode Beda Hingga Skema <i>Crank-Nicolson</i> Persamaan (3.3.1)..... | 33 |
| Gambar 3.2 | Stensil Metode Beda Hingga Skema <i>Crank-Nicolson</i> Persamaan (3.3.2)..... | 33 |
| Gambar 3.3 | Stensil Metode Beda Hingga Skema <i>Crank-Nicolson</i> Persamaan (3.3.3)..... | 34 |
| Gambar 3.4 | Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r dan t | 38 |
| Gambar 3.5 | Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ | 39 |
| Gambar 3.6 | Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r Ketika $r = 1$ | 39 |
| Gambar 3.7 | Hasil Simulasi Persamaan Kadar Fibronektin terhadap Bidang r dan t | 41 |
| Gambar 3.8 | Hasil Simulasi Persamaan Kadar Fibronektin terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ | 41 |
| Gambar 3.9 | Hasil Simulasi Persamaan Kadar Fibronektin terhadap Bidang r Ketika $r = 1$ | 42 |
| Gambar 3.10 | Hasil Simulasi Persamaan Konsentrasi TAF terhadap Bidang r dan t | 43 |
| Gambar 3.11 | Hasil Simulasi Persamaan Konsentrasi TAF terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ | 43 |
| Gambar 3.12 | Hasil Simulasi Persamaan Konsentrasi TAF terhadap Bidang r Ketika $r = 1$ | 44 |
| Gambar 3.13 | Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r dan t dengan $\lambda = 0,1$ | 45 |
| Gambar 3.14 | Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ dengan $\lambda = 0,1$ | 46 |
| Gambar 3.15 | Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r Ketika $r = 1$ dengan $\lambda = 0,1$ | 46 |
| Gambar 3.16 | Hasil Simulasi Persamaan Kadar Fibronektin terhadap Bidang r dan t dengan $\lambda = 0,1$ | 47 |
| Gambar 3.17 | Hasil Simulasi Persamaan Kadar Fibronektin terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ dengan $\lambda = 0,1$ | 47 |
| Gambar 3.18 | Hasil Simulasi Persamaan Kadar Fibronektin terhadap Bidang r Ketika $r = 1$ dengan $\lambda = 0,1$ | 48 |
| Gambar 3.19 | Hasil Simulasi Persamaan Konsentrasi TAF terhadap Bidang r dan t dengan $\lambda = 0,1$ | 48 |
| Gambar 3.20 | Hasil Simulasi Persamaan Konsentrasi TAF terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ dengan $\lambda = 0,1$ | 49 |

Gambar 3.21 Hasil Simulasi Persamaan Konsentrasi TAF terhadap Bidang
 r Ketika $r = 1$ dengan $\lambda = 0,1$ 49



DAFTAR ISTILAH

| | |
|-----------------|---|
| Adhesi | : Proses biologi dimana sel tunggal membentuk jaringan sel-sel di dalam tubuh seperti di urat dan pipa saluran darah (vaskulatur). |
| Bioelektrik | : Fenomena listrik yang muncul pada jaringan hidup. |
| Biologik | : Keadaan atau kondisi tubuh dalam keadaan sehat. |
| Chemoattractant | : Senyawa kimia yang dikeluarkan oleh <i>chemotactic</i> . |
| Chemotaxis | : Gerakan dari sel tubuh, bakteri atau organisme sebagai respon akibat terpapar zat kimiawi tertentu dalam lingkungannya. |
| Embriogenesis | : Proses dimana <i>embryo</i> terbentuk dan berkembang, sampai berkembang menjadi janin. |
| Epitel | : Jaringan yang melapisi atau menutup permukaan tubuh, baik permukaan luar maupun permukaan dalam. Jaringan epitel yang melapisi permukaan luar tubuh disebut <i>epitelium</i> . Adapun jaringan yang terdapat di permukaan dalam tubuh disebut jaringan <i>endotelium</i> . |
| Erythropoiesis | : proses pembentukan sel darah merah (erythrocytes) pada mamalia termasuk manusia. |
| Fibrin | : Protein berupa benang-benang yang tidak larut dalam plasma. |
| Fibroblas | : Sel-sel yang memproduksi kolagen dan elastin yang memberikan struktur lapisan tengah kulit yang disebut dermis. |
| Fisiologik | : Ilmu mekanis, fisik, dan biokimia fungsi manusia yang sehat, organ-organ mereka, dan sel-sel yang mereka tersusun. |
| Glikoprotein | : Suatu protein yang mengandung rantai oligosakarida (gabungan dari molekul-molekul monosakarida yang jumlahnya antara 2 sampai dengan 8) yang mengikat glikan dengan ikatan kovalen pada rantai polipeptida bagian samping. Struktur ini memainkan beberapa peran penting diantaranya dalam proses proteksi imunologis, pembekuan darah, pengenalan sel-sel, serta interaksi dengan bahan kimia. |
| Haptotaxis | : Sebuah penyesuaian dengan mengacu pada kontak atau rangsangan mekanik. |
| Hemeostasis | : Keadaan yang relatif konstan di dalam lingkungan internal tubuh, dipertahankan secara alami oleh mekanisme adaptasi fisiologis. |
| Hyaluronic | : Polisakarida alami yang menyusun jaringan ikat. |
| Imunologik | : Ilmu yang mempelajari mengenai reaksi kekebalan tubuh terhadap benda asing/kuman penyakit pada makhluk hidup termasuk manusia. |

| | |
|-----------------------|--|
| Kalogen | : Protein yang membentuk unsur utama dari jaringan ikat dan tulang, dan memberikan kekuatan dan daya tahan kulit. |
| Koroner | : Arteri yang menyalurkan darah ke otot jantung. |
| Limbal | : Persimpangan antara kornea dengan membran halus di daerah kelopak mata. |
| Matriks ekstraseluler | : Komponen paling besar pada kulit normal dan memberikan sifat yang unik pada kulit dari elastisitas, daya rentang dan pematatannya. |
| Migrasi | : Pusat dalam proses pembangunan dan pemeliharaan. |
| Patologik | : Kondisi atau keadaan tubuh pada keadaan cacat atau tidak sehat. |
| Permeabilitas | : Kemampuan membran bertindak permeabel, dapat dilalui cairan atau gas secara difusi. |
| Sekresi | : Proses untuk membuat dan melepaskan substansi kimiawi dalam bentuk lendir yang dilakukan oleh sel tubuh dan kelenjar. |
| Sitoskeleton | : Jaring berkas-berkas protein yang menyusun sitoplasma dalam sel. |

ABSTRAK

Prasetya, Andri Eka. 2014. **Simulasi Model Matematika Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka dengan Menggunakan Metode Crank-Nicolson**. Skripsi. Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

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

(II) H. Wahyu H. Irawan, M.Pd.

Kata kunci: Simulasi, Kepadatan Sel Endotel, Fibronektin, Konsentrasi TAF, Skema *Crank-Nicolson*.

Proses angiogenesis berperan penting dalam penyembuhan luka. Jika jaringan angiogenesis tumbuh terlalu cepat maka penyembuhan luka dapat mengalami kegagalan. Selain itu, proses ini penting karena dalam prosesnya dipengaruhi oleh kepadatan sel endotel ($n(r, t)$), kadar fibronektin ($f(r, t)$), dan konsentrasi *Tumor Angiogenic Factor* (TAF) ($c(r, t)$). Seperti yang telah diketahui bahwa kepadatan sel endotel memiliki peran yang penting. Karena jika sel endotel mengalami gangguan fungsional maka dapat menyebabkan terjadinya penyakit seperti gagal jantung.

Untuk mempelajari proses angiogenesis ini maka akan dilakukan simulasi model angiogenesis yang berbentuk sistem persamaan diferensial parsial non linier dalam penyembuhan luka dengan menggunakan metode beda hingga skema *Crank-Nicolson*. Pada proses pensimulasiannya model angiogenesis melalui beberapa tahapan, diantaranya: penjabaran operator *laplace*, linierisasi, pembentukan skema *Crank-Nicolson*, dan penyelesaian terhadap sistem persamaan hasil pembentukan dari skema *Crank-Nicolson*.

Simulasi yang telah dilakukan menunjukkan bahwa masing-masing variabel, yaitu $n(r, t)$, $f(r, t)$, dan $c(r, t)$, mengalami penurunan seiring berjalannya waktu. Walaupun pada awal langkah waktu fibronektin mengalami peningkatan, namun pada langkah waktu berikutnya kadar fibronektin mengalami penurunan. Selain itu, hasil simulasi juga menunjukkan bahwa perubahan nilai parameter akan mengakibatkan penurunan ini terjadi secara cepat atau lambat terhadap $n(r, t)$, $f(r, t)$, dan $c(r, t)$.

ABSTRACT

Prasetya, Andri Eka. 2014. **Simulation of Angiogenesis Mathematical Model in Wound Healing using Crank-Nicolson Method.** Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, The State Islamic University of Maulana Malik Ibrahim Malang.

Advisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si.
(II) H. Wahyu H. Irawan, M.Pd.

Keywords: Simulation, Endothelial Cell Density, Fibronectin, TAF Concentration, Crank-Nicolson Scheme.

The process of angiogenesis is an important role in wound healing. If the tissue of angiogenesis is growing too fast, the wound healing may fail. In addition, this process is important because the process is influenced by the density of endothelial cells ($n(r, t)$), fibronectin concentration ($f(r, t)$), and *Tumor Angiogenic Factor* (TAF) concentration ($c(r, t)$). As we know that the density of endothelial cells have an important role. Because if endothelial cells functionally impaired, it can lead to diseases such as heart failure.

To study the process of angiogenesis, The model of angiogenesis in the form of a system nonlinear partial differential equations in wound healing by the finite difference method of Crank-Nicolson scheme will be simulated. In the simulation process the model of angiogenesis has several stages including translation of Laplace operator, linearization, formation of Crank-Nicolson scheme, and solving the resulting system of equations.

From the simulation we can see that $n(r, t)$, $f(r, t)$, and $c(r, t)$ decreased over time. Although at the beginning the fibronectin increased, but as the time goes the fibronectin concentration decreased. Furthermore, the simulation results also indicate that changes value of parameter will effect this decrease faster or slower to $n(r, t)$, $f(r, t)$, and $c(r, t)$.

ملخص

براسيتيا ، اندري ايكا. ٢٠١٤. محاكاة نموذج محاكاة الرياضية الأوعية الدموية في التئام الجروح باستخدام طريقة كرانك نيكلسون. أطروحة. قسم الرياضيات كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة الإسلامية الحكومية مولانا مالك إبراهيم مالانج.

المشرف: (١) الدكتور عثمان باجالاي، الماجستير
(٢) الحاج وحي هنكي إروان، الماجستير

كلمات البحث: المحاكاة، كثافة الخلايا البطانية، فيرونيكتين، تركيز TAF، مخطط كرانك نيكلسون.

عملية تكوين الأوعية الدموية تلعب دورا هاما في شفاء الجروح. إذا كانت الشبكة ينمو سرعة فقد تفشل الأوعية الدموية من التئام الجروح. بالإضافة إلى ذلك، هذه العملية مهمة لأن يتأثر العملية من خلال كثافة الخلايا البطانية $(n(x,t))$ ، مستويات فيرونيكتين $(f(x,t))$ ، وتركيز الورم عامل عائية (TAF) $(c(x,t))$. كما هو معروف أن لكثافة الخلايا البطانية دورا هاما. لأنه إذا ضعف الخلايا البطانية وظيفية، يمكن أن يؤدي إلى أمراض مثل أمراض القلب.

لدراسة عملية تكوين الأوعية الدموية ستتم محاكاة نموذج تكوين الأوعية الدموية في شكل نظام المعادلات التفاضلية الجزئية غير الخطية في التئام الجروح باستخدام طريقة الفروق المحدودة من مخطط كرانك نيكلسون. في عملية محاكاة نموذج تكوين الأوعية الدموية من خلال عدة مراحل، بما في ذلك: الترجمة من المشغل لابلاس، خطي، تشكيل مخطط كرانك نيكلسون والحل من نظام المعادلات تنتج من تشكيل مخطط كرانك نيكلسون.

وقد أظهرت المحاكاة أن كل من المتغيرات، $c(x,t)$ ، $f(x,t)$ ، $n(x,t)$ ، قد انخفض مع مرور الوقت. على الرغم من أن في بداية الوقت خطوة فيرونيكتين زادت، ولكن انخفضت مستويات خطوة فيرونيكتين في المرة القادمة. وعلاوة على ذلك، تشير نتائج المحاكاة أيضا أن التغيرات يؤدي إلى انخفاض قيمة هذه المعلمة تحدث بسرعة أو ببطء إلى $c(x,t)$ ، $f(x,t)$ ، $n(x,t)$.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Matematika merupakan alat untuk menyederhanakan penyajian dan pemahaman masalah. Matematika mempunyai bahasa dan aturan yang jelas, sistematis dan keterkaitan antar konsep yang kuat. Oleh karena itu, banyak permasalahan-permasalahan di luar bidang matematika yang dapat diselesaikan dengan mudah menggunakan matematika. Salah satu cabang dari ilmu matematika adalah pemodelan matematika. Model matematika adalah himpunan dari rumus dan atau persamaan berdasarkan fenomena nyata dan dibuat dengan harapan dapat mempresentasikan dengan baik fenomena nyata tersebut menurut ilmu yang melatarbelakanginya (Ledder, 2005).

Melalui model matematika, matematika berusaha mempresentasikan berbagai fenomena yang terjadi di alam ini. Dalam perkembangannya, model matematika telah digunakan dalam bidang ilmu fisika, biologi, kesehatan bahkan ilmu-ilmu sosial. Salah satu contoh yang dapat dimodelkan dalam matematika adalah angiogenesis. Angiogenesis merupakan suatu proses biologik kompleks yang terjadi pada embriogenesis dan pada berbagai keadaan fisiologik maupun patologik orang dewasa. Pada angiogenesis pembentukan pembuluh darah baru berasal dari kapiler-kapiler yang muncul dari pembuluh darah kecil di sekitarnya (Kalangi, 2011).

Luka adalah hilang ataupun rusaknya sebagian dari jaringan tubuh. Keadaan luka ini banyak faktor penyebabnya. Diantara penyebab dari luka adalah

dapat trauma benda tajam atau tumpul, ledakan, zat kimia, perubahan suhu, sengatan listrik, ataupun gigitan hewan. Luka dapat mengakibatkan gangguan terhadap bagian tubuh dalam menjalankan fungsinya. Luka biasanya dapat sembuh secara normal atau secara alamiah. Hal ini karena, tubuh memiliki sistem untuk memperbaiki jaringan pada dirinya sendiri. Namun, proses penyembuhan ini tidak dapat berjalan dalam waktu yang singkat. Lama atau tidaknya proses penyembuhan luka dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor (Keperawatan, 2012).

Salah satu proses penyembuhan luka yang paling penting adalah proses angiogenesis. Seperti yang telah dijelaskan sekilas di atas, angiogenesis merupakan proses pembentukan pembuluh darah baru dari pembuluh darah yang sudah ada. Jika proses angiogenesis terganggu maka proses penyembuhan luka akan terhambat (Nugroho, 2005).

Keberlangsungan angiogenesis ini dipengaruhi oleh beberapa faktor, diantaranya yaitu sel endotel, konsentrasi *tumor angiogenic factor* (TAF) dan fibronectin. Sel endotel merupakan sel pelapis dinding dalam pembuluh darah, termasuk pembuluh nadi (koroner). Sel endotel berjejer rapat melindungi lapisan di bawahnya sehingga sel-sel darah yang jahat tidak dapat menembus pertahanannya. Sel endotel mengeluarkan zat-zat yang membuat pembuluh darah dapat menguncup dan melebar sesuai dengan kebutuhan fisiologi tubuh. Jika dalam proses angiogenesis sel-sel endotel bermigrasi maka akan menghambat proses angiogenesis. Oleh karena itu, sel endotel memiliki peran penting sebagai organ endoktrin dalam mengendalikan tekanan darah, kelancaran aliran darah, dan keutuhan pembuluh darah. Keutuhan fungsi sel endotel dapat mengalami gangguan akibat pengaruh berbagai faktor seperti hiperglikemi, hiperkolestolemi,

zat-zat toksik termasuk radikal-radikal bebas, obat-obatan, infeksi, dan proses-proses imunologik. Selanjutnya gangguan fungsi sel endotel dapat menimbulkan kelainan dan penyakit kardiovaskular (jantung dan pembuluh darah) seperti aterosklerosis (sebuah gangguan umum di mana terjadi pengerasan arteri), hipertensi, dan gagal jantung (Shahab, 2009).

Konsentrasi TAF merupakan kejadian awal terinduksinya tumor angiogenesis yang melibatkan sel-sel kanker dari tumor padat yang mensekresi sejumlah bahan kimia. Fibronektin adalah salah satu glikoprotein fungsional yang berperan penting pada proses fundamental yang berhubungan dengan sifat migrasi dan adesi sel-sel, misalnya embriogenesis, homeostasis dan penyembuhan luka. Fibronektin terdapat dalam dua bentuk, yaitu sebagai fibronektin plasma dan fibronektin seluler (Esmaralda, 2008).

Karena kepadatan sel endotel dipengaruhi oleh konsentrasi TAF dan fibronektin, sehingga jika konsentrasi TAF dan kadar fibronektin yang berinteraksi dengan sel endotel tidak sesuai maka selain menghambat keberlangsungan proses angiogenesis juga dapat menyebabkan kelainan penyakit lain. Oleh karena itu, konsentrasi TAF dan kadar fibronektin harus tepat sehingga dapat menjadikan sel endotel mempunyai kepadatan yang dapat memaksimalkan proses angiogenesis.

Penelitian terdahulu oleh Arnold, dkk., (2008) menyatakan bahwa $\frac{\partial n(r,t)}{\partial t}$ merupakan persamaan yang menggambarkan perubahan kepadatan sel endotel terhadap waktu. Perubahan ini dipengaruhi oleh tiga proses, yaitu proses difusi, *chemotaxis*, dan *haptotaxis*. Proses difusi, yaitu $D_n \nabla^2 n(r,t)$, yang dialami oleh kepadatan sel endotel menyebabkan terjadinya peningkatan terhadap kepadatan sel endotel itu sendiri. Laju peningkatan ini yaitu sebesar D_n . Sedangkan proses

chemotaxis, yaitu $\nabla(\chi n(r,t)\nabla c(r,t))$ dan *haptotaxis*, yaitu $\nabla(\rho n(r,t)\nabla f(r,t))$ menjadikan kepadatan sel endotel mengalami penurunan. Laju penurunan yang disebabkan oleh proses *chemotaxis* yaitu sebesar χ . Proses *chemotaxis* ini terjadi karena adanya interaksi antara perubahan kepadatan sel endotel dengan perubahan konsentrasi TAF terhadap ruang r . Sedangkan, laju penurunan yang disebabkan karena adanya proses *haptotaxis* yaitu sebesar ρ . Proses *haptotaxis* ini terjadi karena adanya interaksi antara perubahan kepadatan sel endotel dengan perubahan fibronektin terhadap ruang r .

Sedangkan, $\frac{\partial f(r,t)}{\partial t}$ merupakan persamaan yang menggambarkan perubahan kadar fibronektin terhadap waktu. Perubahan ini dipengaruhi oleh proses produksi dan proses *uptake* (penyerapan). Proses produksi fibronektin, yaitu $Wn(r,t)$ dipengaruhi oleh adanya kepadatan sel endotel. Proses produksi ini memiliki laju sebesar W . Sedangkan proses penyerapan, yaitu $Kn(r,t)f(r,t)$ terjadi akibat adanya interaksi yang terjadi antara kepadatan sel endotel dengan fibronektin yang telah diproduksi. Proses penyerapan ini mengakibatkan terjadinya penurunan terhadap jumlah fibronektin dengan laju penurunan sebesar K (Arnold, dkk., 2008).

Sedangkan, $\frac{\partial c(r,t)}{\partial t}$ merupakan persamaan yang menggambarkan perubahan konsentrasi TAF terhadap waktu. Perubahan ini dipengaruhi oleh adanya proses *decay* (kerusakan) dan penyerapan. Proses kerusakan yang dialami oleh konsentrasi TAF, yaitu $-\lambda c(r,t)$ merupakan proses yang disebabkan oleh konsentrasi TAF itu sendiri. Laju kerusakan ini yaitu sebesar λ . Sedangkan proses penyerapan, yaitu $-an(r,t)c(r,t)$ terjadi karena adanya interaksi antara

kepadatan sel endotel dengan konsentrasi TAF. Laju penyerapan ini yaitu sebesar α (Arnold, dkk., 2008).

Metode yang digunakan dalam penelitian Arnold, dkk. (2008) yaitu metode beda hingga skema *Euler*. Hasil penelitian tersebut menyatakan bahwa jika jaringan angiogenesis tumbuh terlalu cepat, maka penyembuhan luka dapat mengalami kegagalan.

Penelitian ini akan mensimulasikan model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*. Dimana permasalahan yang dihadapi dalam penelitian ini adalah bagaimana cara mensimulasikan model angiogenesis tersebut dan alat untuk memecahkan permasalahan tersebut yaitu dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*. Artinya, setiap permasalahan pasti ada jalan keluarnya, walaupun permasalahan yang dihadapi sangat berat. Seperti halnya permasalahan yang dihadapi oleh nabi Ayyub a.s yang tercantum dalam QS. Al-Anbiya' ayat 83-84, yaitu

﴿ وَأَيُّوبَ إِذْ نَادَى رَبَّهُ أَنِّي مَسَّنِيَ الضُّرُّ وَأَنْتَ أَرْحَمُ الرَّاحِمِينَ ﴿٨٣﴾
فَأَسْتَجِبْنَا لَهُ فَكَشَفْنَا مَا بِهِ مِنْ ضُرِّهِ وَأَتَيْنَاهُ أَهْلَهُ وَمِثْلَهُمْ مَعَهُمْ رَحْمَةً مِّنْ عِنْدِنَا وَذِكْرَىٰ لِلْعَابِدِينَ ﴿٨٤﴾

Artinya: "83. Dan (ingatlah kisah) Ayub, ketika ia menyeru Tuhannya: "(Ya Tuhanku), Sesungguhnya aku telah ditimpa penyakit dan Engkau adalah Tuhan yang Maha Penyayang di antara semua Penyayang". 84. Maka Kami pun memperkenankan seruannya itu, lalu Kami lenyapkan penyakit yang ada padanya dan Kami kembalikan keluarganya kepadanya, dan Kami lipat gandakan bilangan mereka, sebagai suatu rahmat dari sisi Kami dan untuk menjadi peringatan bagi semua yang menyembah Allah (QS. Al-Anbiya'/21: 83-84)".

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah Swt. memberikan ujian kepada nabi Ayyub dengan penyakit yang sangat lama dan tidak kunjung sembuh. Ada yang mengatakan bahwa penyakit tersebut semacam kudis disekujur tubuhnya hingga

tidak ada bagian tubuhnya yang sehat kecuali hati dan lisannya. Karena penyakit tersebut, nabi Ayyub a.s dikucilkan dari masyarakat, tidak ada lagi orang yang mendekati beliau, kecuali istrinya. Dengan kesabaran nabi Ayyub menjalani cobaan tersebut, hingga suatu ketika beliau berdoa yang termaktub dalam ayat di atas, yaitu "(Ya Tuhanku), Sesungguhnya aku telah ditimpa penyakit dan Engkau adalah Tuhan yang Maha Penyayang di antara semua Penyayang". Kemudian Allah mendatangkan pertolongan kepada nabi Ayyub a.s yang tercantum dalam QS. Shaad ayat 41-44,

وَأذْكُرْ عَبْدَنَا أَيُّوبَ إِذْ نَادَى رَبَّهُ أَنِّي مَسَّنِيَ الشَّيْطَانُ بِنُصْبٍ وَعَذَابٍ ﴿٤١﴾
 أَرْكُضْ بِرِجْلِكَ هَذَا مُغْتَسَلٌ بَارِدٌ وَشَرَابٌ ﴿٤٢﴾ وَوَهَبْنَا لَهُ أَهْلَهُ وَمِثْلَهُمْ مَعَهُمْ
 رَحْمَةً مِنَّا وَذَكَرَى لِأُولِي الْأَلْبَابِ ﴿٤٣﴾ وَخَذَ بِيَدِكَ ضِغْثًا فَاصْرَبْ بِهِ وَلَا تَحْنُثْ
 إِنَّا وَجَدْنَاهُ صَابِرًا نِعَمَ الْعَبْدِ إِنَّهُ أَوَّابٌ ﴿٤٤﴾

Artinya: "41. Dan ingatlah akan hamba Kami Ayyub ketika ia menyeru Tuhan-nya: "Sesungguhnya aku diganggu syaitan dengan kepayahan dan siksaan". 42. (Allah berfirman): "Hantamkanlah kakimu; Inilah air yang sejuk untuk mandi dan untuk minum". 43. dan Kami anugerahi Dia (dengan mengumpulkan kembali) keluarganya dan (kami tambahkan) kepada mereka sebanyak mereka pula sebagai rahmat dari Kami dan pelajaran bagi orang-orang yang mempunyai fikiran. 44. dan ambillah dengan tanganmu seikat (rumpun), Maka pukullah dengan itu dan janganlah kamu melanggar sumpah. Sesungguhnya Kami dapati Dia (Ayyub) seorang yang sabar. Dialah Sebaik-baik hamba. Sesungguhnya Dia Amat taat (kepada Tuhan-nya)(QS. Shaad/38: 41-44)."

Ayat di atas menjelaskan bahwa meskipun didera berbagai cobaan, nabi Ayyub a.s dengan sabar menjalaninya dengan tetap taat kepada Allah Swt. Sehingga Allah Swt. menanggapi doa tulus nabi Ayyub dengan firman-Nya: "Hantamkanlah kakimu; Inilah air yang sejuk untuk mandi dan untuk minum". Kemudian, nabi Ayyub sembuh dari penyakitnya dan keluarganya dapat berkumpul kembali.

Berdasar paparan di atas, peneliti tertarik untuk mengangkat tema ini. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana hasil dari simulasi model matematika angiogenesis dalam bentuk persamaan diferensial parsial non linier dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*. Oleh karena itu, judul yang diambil untuk penelitian ini yaitu “*Simulasi Model Matematika Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka dengan Menggunakan Metode Crank-Nicolson*”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas, maka dapat dirumuskan masalah dalam penelitian ini yaitu bagaimana hasil simulasi model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*.

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui hasil simulasi model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*.

1.4 Batasan Masalah

Sebagaimana yang telah dijelaskan pada latar belakang, adapun model yang digunakan dalam penelitian ini berbentuk sistem persamaan diferensial parsial non linier yang dirumuskan oleh J. Arnold, A. Anderson, M. Chaplain, dan S. Schor (2008). Dalam pensimulasian sistem persamaan diferensial parsial ini dilakukan dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*.

Adapun kondisi awal yang digunakan untuk sistem persamaan model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka, yaitu

$$n(r, 0) = 0,9$$

$$f(r, 0) = 0,3$$

$$c(r, 0) = 10^{-10}$$

dimana $0 \leq r \leq 1$. Sedangkan kondisi batas dari sistem tersebut terhadap r , yaitu

$$n(0, t) = 0$$

$$f(0, t) = 0$$

$$c(0, t) = 1$$

1.5 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang ingin didapatkan dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

a. Bagi peneliti

- 1) Menambah wawasan dan pengetahuan tentang angiogenesis dalam penyembuhan luka, persamaan diferensial parsial, khususnya persamaan dalam model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka beserta simulasinya.
- 2) Mengetahui apakah pengaruh yang ditimbulkan jika dilakukan perubahan nilai parameter λ dalam simulasi model angiogenesis.
- 3) Menambah keimanan kepada Allah Swt. dengan cara sabar dalam kehidupan sehari-hari karena Allah Swt.

b. Bagi pembaca

- 1) Sebagai literatur bagi peneliti-peneliti lain pada bidang Pemodelan Matematika mengenai model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka beserta simulasinya.
- 2) Mengetahui apakah pengaruh yang ditimbulkan jika dilakukan perubahan nilai parameter λ dalam simulasi model angiogenesis.
- 3) Menambah keimanan kepada Allah Swt. dengan cara sabar dalam kehidupan sehari-hari karena Allah Swt.

1.6 Metode Penelitian

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode kepustakaan atau *library research*, yaitu kajian literatur-literatur yang ada dan olah pikir peneliti. Metode ini dilakukan dengan cara mengumpulkan literatur (data dan informasi) tentang bahasan yang diteliti. Data dan informasi ini dapat diperoleh dari berbagai sumber yang relevan, misalnya jurnal, buku, sumber bacaan internet, dan diskusi-diskusi ilmiah.

Langkah-langkah yang diambil dalam penelitian ini, yaitu:

- a. Menjabarkan sistem persamaan model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka;
- b. Diskritisasi sistem persamaan model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson* yang dalam prosesnya juga dilakukan linierisasi dan pembentukan matriks Jacobi;
- c. Mensimulasikan persamaan hasil diskritisasi dengan menggunakan program MATLAB;

- d. Menganalisis grafik hasil simulasi sistem persamaan model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka.

1.7 Sistematika Penulisan

Sistematika penulisan dan pembahasan dari hasil penelitian ini adalah sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

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

Bab II Kajian Pustaka

Bagian ini terdiri atas konsep-konsep yang mendukung bagian pembahasan. Konsep-konsep tersebut antara lain berisi tentang dasar-dasar teori sebagai acuan dalam penulisan skripsi ini, antara lain terdiri atas sabar dalam Islam, angiogenesis dalam penyembuhan luka, operator *gard* (∇), metode *Crank-Nicolson*, linierisasi, matriks Jacobi, matriks inversi, dan simulasi persamaan diferensial parsial.

Bab III Pembahasan

Bab ini akan menguraikan keseluruhan langkah-langkah yang disebutkan dalam metode penelitian.

Bab IV Penutup

Bab ini akan memaparkan kesimpulan akhir penelitian dan beberapa saran untuk penelitian selanjutnya.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Sabar dalam Islam

Sabar dapat diartikan sebagai tahan menghadapi cobaan, tidak lekas marah, dan tidak mudah putus asa. Sabar merupakan salah satu sifat terpuji yang dimiliki oleh orang yang beriman. Kisah tentang nabi Ayyub yang dijelaskan pada Bab I, merupakan salah satu contoh kisah yang menyerukan kepada kita untuk bersabar menunggu keselamatan yang besar yang Allah Swt. janjikan kepada hambanya. Allah Swt. berfirman dalam QS. Al-Baqarah ayat 153,

يٰۤاَيُّهَا الَّذِيْنَ ءَامَنُوْا اسْتَعِيْنُوْا بِالصَّبْرِ وَالصَّلٰوةِ ۗ اِنَّ اللّٰهَ مَعَ الصّٰبِرِيْنَ ﴿١٥٣﴾

Artinya: “Hai orang-orang yang beriman, Jadikanlah sabar dan shalat sebagai penolongmu, Sesungguhnya Allah beserta orang-orang yang sabar (QS. Al-Baqarah/2: 153)”.

Ayat di atas menjelaskan bahwa Allah memerintahkan kaum mukminin untuk meminta pertolongan dalam segala urusan mereka baik dunia maupun akhirat, “dengan bersabar dan shalat”. Kesabaran adalah pengendalian dan penjagaan diri terhadap hal yang dibenci. Kesabaran ada tiga macam, yaitu (a) sabar dalam ketaatan kepada Allah Swt. hingga mampu menunaikannya, (b) sabar dari kemaksiatan kepada Allah Swt. hingga menjauhinya, dan (c) sabar atas takdir-takdir Allah Swt. yang memilukan agar tidak memakinya (As-Sa’di, 2007).

Kesabaran adalah pertolongan yang besar dari segala sesuatu, karena sama sekali tidak ada jalan bagi orang yang tidak bersabar untuk mendapatkan apa yang diinginkannya. Khususnya dalam hal ketaatan yang sangat sulit dan berkesinambungan. Dimana hal itu sangatlah membutuhkan kesabaran, niscaya

dia akan mendapatkan kemenangan. Namun, bila dia dijauhkan oleh hal yang tidak disukai dan hal yang sulit dari kesabaran dan konsekuen terhadapnya, niscaya dia tidak akan mendapat apa-apa kecuali kehampaan. Demikian pula dalam hal kemaksiatan, yang mana dorongan nafsu dan godaan yang begitu kuat untuk melakukan kemaksiatan. Hal ini tidak mungkin ditinggalkan kecuali dengan kesabaran yang besar serta menahan dorongan dan godaan nafsunya karena Allah Swt. Kemudian, dia meminta pertolongan Allah Swt. untuk memeliharanya dari perbuatan tersebut (As-Sa'di, 2007).

Kesabaran merupakan sifat yang sangat dibutuhkan bagi seorang hamba, bahkan menjadi suatu keharusan seorang hamba untuk memiliki sifat tersebut. Oleh karena itu, Allah Swt. memerintahkan dan mengabarkan bahwa Dia, *“beserta orang-orang yang sabar”*. Maksud dari kalimat tersebut yaitu beserta orang-orang yang menjadikan kesabaran sebagai akhlak, sifat, dan karakternya hingga datang pertolongan, bimbingan, dan arahan-Nya. Sehingga kesulitan dan kemalangan yang dihadapi menjadi terasa mudah, semua hal yang berat menjadi ringan, dan segala kesusahan yang dirasakan akan lenyap. Hal ini adalah kebersamaan khusus yang akan menyebabkan kecintaan, pertolongan, pembelaan dan kedekatan-Nya yang merupakan keutamaan yang diterima bagi orang-orang yang bersabar. Setidaknya orang-orang yang bersabar itu tidak memiliki keutamaan, kecuali mereka memperoleh kebersamaan dari Allah Swt, niscaya hal itu cukup bagi mereka sebagai keutamaan dan kemuliaan (As-Sa'di, 2007).

2.2 Angiogenesis dalam Penyembuhan Luka

Penyembuhan luka adalah suatu proses upaya perbaikan jaringan. Proses penyembuhan luka terbagi menjadi tiga fase, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase maturasi. Selama fase inflamasi, darah memasuki luka dan proses penyembuhan dimulai yang menimbulkan aktivasi kaskade pembekuan dan agregasi makrofag dan leukosit. Pada dasarnya, fase inflamasi bertujuan untuk mempersiapkan luka untuk diperbaiki dengan menghapus sel mati dan zat-zat asing (bakteri) dan juga menciptakan beberapa gradien kimia di ruang luka (Arnold, dkk., 2008).

Setelah luka dibersihkan dan disiapkan oleh fase inflamasi, proses penyembuhan dapat dimulai, yaitu fase proliferasi. Fase ini dikenali dengan adanya pembentukan jaringan granula, yaitu fibroblas, sel-sel inflamasi, kapiler baru tertanam dalam matriks ekstraselular dari kolagen, fibronectin dan asam *hyaluronic*. Pada fase ini bertujuan untuk membentuk lapisan baru dari kulit di atas luka. Keterlibatan fibroblas dalam fase ini adalah untuk memproduksi fibronectin (makromolekul matriks ekstraselular) dan mengakumulasi kolagen (Arnold, dkk., 2008).

Fase maturasi adalah proses memperbaiki matriks ekstraselular yang kemudian dilanjutkan dengan pengendapan kolagen. Hal ini bertujuan untuk menambah kekuatan jaringan parut di daerah yang terluka. Proses ini secara aktif berlangsung selama 1 tahun, namun dalam proses perbaikan luka berlangsung tanpa batas waktu tertentu (Arnold, dkk., 2008).

Penelitian terdahulu oleh J. Arnold, A. Anderson, M. Chaplain, dan S. Schor (2008) telah merumuskan model matematika angiogenesis dalam

penyembuhan luka dalam bentuk sistem persamaan diferensial parsial non linier. Model angiogenesis tersebut merupakan hasil pengembangan dari model dari penelitian sebelumnya, yaitu penelitian Anderson dan Chaplain (1998). Pada penelitian tersebut Anderson dan Chaplain membangun model dalam koordinat Cartesian 2 dimensi. Model yang telah dibangun oleh Anderson dan Chaplain menggambarkan interaksi sel-sel endotel, TAF, dan fibronektin.

Sel endotel adalah sel epitel yang melapisi bagian dalam pembuluh darah dan ruang jantung, berfungsi sebagai pelapis fisik antara darah dan bagian dinding pembuluh lainnya (Noor, 2012). Fibronektin adalah glikoprotein besar, yang merupakan unsur pembentuk matriks ekstrasel jaringan ikat, lamina basal epitel, dan laminaeksterna yang membungkus serat otot polos dan rangka. Fibronektin dibuat oleh fibroblas jaringan ikat, turunan mesenkim lain, dan beberapa epitel (Fawcet, 2002).

TAF berfungsi sebagai perangsang terjadinya proliferasi sel endotel, peningkatan permeabilitas pembuluh darah, dan migrasi sel endotel. Beberapa faktor pertumbuhan yang termasuk TAF, diantaranya yaitu *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *fibroblas growth factor* (FGF), dan *transforming growth factor* (TGF) (Dadi, 2010). Menurut Sutanto (2009), hasil deteksi VEGF menurun secara signifikan jika dibandingkan antara usia muda dengan usia tua. Sehingga, proses menua menyebabkan disfungsi perkembangan sel endotel.

Proses angiogenesis tersusun dari beberapa tahapan yang dimulai dari proses inisiasi, yaitu dilepaskannya enzim protease dari sel endotel yang teraktivasi; pembentukan pembuluh darah vaskular, antara lain terjadinya degradasi matriks ekstraseluler, migrasi dan proliferasi sel endotel, serta

pembuatan matriks ekstraseluler baru; yang kemudian dilanjutkan dengan maturasi/stabilisasi pembuluh darah yang terkontrol dan dimodulasi untuk memenuhi kebutuhan jaringan (Frisca, dkk., 2009).

Anderson dan Chaplain (1998) mengasumsikan bahwa perpindahan dari sel endotel dipengaruhi oleh tiga faktor, yaitu: pergerakan acak (seperti difusi molekul), *chemotaxis* dalam menanggapi gradien TAF, dan *haptotaxis* dalam menanggapi gradien fibronektin. Untuk menurunkan persamaan diferensial parsial yang mengatur pergerakan sel endotel, pertimbangan pertama adalah total fluks sel dan kemudian menggunakan persamaan konservasi untuk kepadatan sel. Tiga kontribusi terhadap fluks sel endotel J_n , diberikan oleh,

$$J_n = J_{acak} + J_{chemo} + J_{hapto}$$

Pendiskripsian pergerakan acak dari sel endotel di dalam atau di dekat tunas, mereka mengasumsikan suatu fluks dari $J_{acak} = -D_n \nabla n$, dimana D_n adalah suatu konstanta positif, koefisien pergerakan acak sel. Mereka menganggap fluks *chemotactic* menjadi $J_{chemo} = \chi(c(r,t))n \nabla c(r,t)$, dimana $\chi(c(r,t))$ adalah suatu fungsi *chemotactic*. Pada model tumor yang menginduksi angiogenesis sebelumnya, $\chi(c(r,t))$ diasumsikan konstan, artinya sel-sel endotel selalu menanggapi rangsangan *chemosensory* dengan cara yang sama, tanpa memandang konsentrasi rangsangan. Mereka memilih suatu hukum reseptor-kinetik dalam bentuk

$$\chi(c(r,t)) = \chi_0 \frac{k_1}{k_1 + c(r,t)} \quad (2.2.4)$$

Mencerminkan asumsi yang lebih realistis bahwa sensitivitas *chemotactic* menurun dengan konsentrasi TAF meningkat, dimana χ_0 adalah koefisien *chemotactic*, dan k_1 adalah konstanta positif. Pengaruh dari fibronektin terhadap

sel-sel endotel yaitu dimodelkan dengan fluks *haptotactic*, $J_{haptot} = \rho_0 n \nabla f(r, t)$, dimana $\rho_0 > 0$ adalah koefisien *haptotactic* yang konstan (Anderson & Chaplain, 1998).

Menurut Anderson dan Chaplain (1998), persamaan konservasi untuk kepadatan sel endotel $n(r, t)$ yaitu diberikan sebagai berikut

$$\frac{\partial n(r, t)}{\partial t} + \nabla \cdot J_n = 0$$

dan oleh karena itu persamaan diferensial parsial yang mengatur pergerakan sel endotel yaitu

$$\begin{aligned} \frac{\partial n(r, t)}{\partial t} = & D_n \nabla^2 n(r, t) - \nabla \cdot (\chi(c(r, t)) n(r, t) \nabla c(r, t)) \\ & - \nabla \cdot (\rho_0 n(r, t) \nabla f(r, t)) \end{aligned} \quad (2.2.5)$$

Untuk menurunkan persamaan TAF, pertama mereka mempertimbangkan kondisi awal dari tumor yang menginduksi angiogenesis merupakan sekresi TAF oleh sel-sel tumor. Setelah disekresi, TAF berdifusi ke dalam jaringan kornea sekitarnya dan matriks ekstraseluler dan membuat sebuah gradien konsentrasi antara tumor dan setiap pembuluh darah yang sudah ada sebelumnya seperti pembuluh limbal. Selama tahap awal ini, dimana TAF berdifusi ke jaringan sekitarnya (dengan beberapa kerusakan yang alami), mereka mengasumsikan bahwa konsentrasi TAF (c) memenuhi berupa persamaan sebagai berikut

$$\frac{\partial c(r, t)}{\partial t} = D_c \nabla^2 c(r, t) - \theta c(r, t) \quad (2.2.6)$$

dimana D_c adalah koefisien difusi TAF dan merupakan tingkat kerusakan yang dialami TAF. Mereka mengasumsikan bahwa keadaan stabil dari persamaan ini menetapkan gradien TAF diantara tumor dengan pembuluh yang di dekatnya dan memberikan suatu kondisi awal untuk konsentrasi TAF. Seperti sel-sel endotel

yang bermigrasi melalui matriks ekstraseluler dalam merespon keadaan stabil ini, terdapat penyerapan dan peningkatan TAF yang dipengaruhi oleh sel-sel. Mereka memodelkan proses ini dengan fungsi penyerapan yang sederhana, persamaan untuk konsentrasi TAF mengikuti bentuk persamaan berikut

$$\frac{\partial c(r, t)}{\partial t} = -\lambda n(r, t)c(r, t) \quad (2.2.7)$$

dimana λ adalah konstanta positif, dan kondisi awal konsentrasi TAF diperoleh dari keadaan stabil persamaan (2.2.6) (Anderson & Chaplain, 1998).

Anderson dan Chaplain (1998) menyatakan bahwa fibronektin terdapat di sebagian besar jaringan mamalia dan telah diidentifikasi sebagai komponen dari jaringan kornea. Selain itu, diketahui bahwa sel-sel endotel sendiri memproduksi dan mensekresi fibronektin yang kemudian terikat pada matriks ekstraseluler. Oleh karena itu, persamaan untuk fibronektin tidak mengandung istilah difusi. Terdapat pula penyerapan dan peningkatan fibronektin oleh sel-sel endotel karena mereka bermigrasi ke arah tumor. Proses produksi dan penyerapan ini dimodelkan dengan persamaan berikut

$$\frac{\partial f(r, t)}{\partial t} = \omega n(r, t) - \mu n(r, t)f(r, t) \quad (2.2.8)$$

dimana ω dan μ adalah konstanta positif.

Oleh karena itu, Anderson dan Chaplain (1998) menyatakan bahwa sistem lengkap persamaan yang menggambarkan interaksi sel-sel endotel ($n(r, t)$), TAF ($c(r, t)$) dan fibronektin ($f(r, t)$) seperti yang dijelaskan di atas, yaitu

$$\frac{\partial n}{\partial t} = \underbrace{D_n \nabla^2 n}_{\text{Random Motility}} - \underbrace{\nabla \cdot \left(\frac{\chi_0 k_1}{k_1 + c} n \nabla c \right)}_{\text{Chemotaxis}} - \underbrace{\nabla \cdot (\rho_0 n \nabla f)}_{\text{Haptotaxis}} \quad (2.2.9)$$

$$\frac{\partial f}{\partial t} = \underbrace{\omega n}_{\text{Production}} - \underbrace{\mu n f}_{\text{Uptake}} \quad (2.2.10)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = -\underbrace{\lambda n c}_{\text{Uptake}} \quad (2.2.11)$$

2.3 Operator *Grad* (∇)

Soedoyo (1995) menyatakan bahwa *grad* adalah singkatan daripada gradien yang maksudnya laju variasi terhadap tempat atau koordinat, sedangkan ∇ adalah notasi singkat bagi *grad* dan dinamakan operator diferensial *nabla Laplace*, yang di dalam sistem koordinat Cartesian adalah

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{k} \quad (2.3.1)$$

Menurut Spiegel dan Wospakrik (1999), operator diferensial vektor del, dituliskan ∇ , didefinisikan oleh

$$\nabla = \frac{\partial}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{k} = \mathbf{i} \frac{\partial}{\partial x} + \mathbf{j} \frac{\partial}{\partial y} + \mathbf{k} \frac{\partial}{\partial z} \quad (2.3.2)$$

Operator vektor ini memiliki sifat-sifat yang analog dengan vektor-vektor biasa. Operator ini bermanfaat untuk mendefinisikan tiga buah besaran berikut yang muncul dalam pemakaian praktis yang dikenal sebagai *gradien*, *divergensi*, dan *curl*.

Spiegel dan Wospakrik (1999) memisalkan $\phi(x, y, z)$ terdefiniskan dan diferensiabel pada tiap-tiap titik (x, y, z) dalam suatu daerah tertentu dari ruang (yakni ϕ mendefinisikan sebuah medan skalar diferensiabel). *Gradien* ϕ , dituliskan $\nabla\phi$ atau *grad* ϕ , didefinisikan oleh:

$$\nabla\phi = \left(\frac{\partial}{\partial x} \mathbf{i} + \frac{\partial}{\partial y} \mathbf{j} + \frac{\partial}{\partial z} \mathbf{k} \right) \phi = \mathbf{i} \frac{\partial\phi}{\partial x} + \mathbf{j} \frac{\partial\phi}{\partial y} + \mathbf{k} \frac{\partial\phi}{\partial z} \quad (2.3.3)$$

Perhatikan bahwa $\nabla\phi$ mendefinisikan sebuah medan vektor.

Komponen dari $\nabla\phi$ dalam arah sebuah vektor satuan a diberikan oleh $\nabla\phi \cdot a$ dan disebut *turunan arah* dari ϕ pada arah a . Secara fisis, ini adalah laju perubahan ϕ pada (x, y, z) dalam arah a (Spiegel dan Wospakrik, 1999).

Menurut Spiegel dan Wospakrik (1999), misalkan $V(x, y, z) = V_1i + V_2j + V_3k$ terdefiniskan dan diferensiabel dalam suatu daerah tertentu dari ruang (yakni, V mendefinisikan sebuah medan vektor). Maka *divergensi* dari V , dituliskan $\nabla \cdot V$ atau $\text{div } V$, didefinisikan oleh

$$\nabla \cdot V = \left(\frac{\partial}{\partial x} i + \frac{\partial}{\partial y} j + \frac{\partial}{\partial z} k \right) \cdot (V_1 i + V_2 j + V_3 k) = \left(\frac{\partial V_1}{\partial x} + \frac{\partial V_2}{\partial y} + \frac{\partial V_3}{\partial z} \right) \quad (2.3.4)$$

Perhatikan analoginya dengan $A \cdot B = A_1 B_1 + A_2 B_2 + A_3 B_3$. Juga perhatikan bahwa $\nabla \cdot V \neq V \cdot \nabla$.

Menurut Spiegel dan Wospakrik (1999), jika $V(x, y, z)$ adalah sebuah medan vektor diferensiabel maka *curl* atau *rotasi* dari V , dituliskan $\text{curl } V$, didefinisikan oleh

$$\begin{aligned} \nabla \times V &= \left(\frac{\partial}{\partial x} i + \frac{\partial}{\partial y} j + \frac{\partial}{\partial z} k \right) \times (V_1 i + V_2 j + V_3 k) \\ &= \begin{vmatrix} i & j & k \\ \frac{\partial}{\partial x} & \frac{\partial}{\partial y} & \frac{\partial}{\partial z} \\ V_1 & V_2 & V_3 \end{vmatrix} \\ &= \begin{vmatrix} \frac{\partial}{\partial y} & \frac{\partial}{\partial z} \\ V_2 & V_3 \end{vmatrix} i - \begin{vmatrix} \frac{\partial}{\partial x} & \frac{\partial}{\partial z} \\ V_1 & V_3 \end{vmatrix} j + \begin{vmatrix} \frac{\partial}{\partial x} & \frac{\partial}{\partial y} \\ V_1 & V_2 \end{vmatrix} k \\ &= \left(\frac{\partial V_3}{\partial y} - \frac{\partial V_2}{\partial z} \right) i + \left(\frac{\partial V_1}{\partial z} - \frac{\partial V_3}{\partial x} \right) j + \left(\frac{\partial V_2}{\partial x} - \frac{\partial V_1}{\partial y} \right) k \end{aligned} \quad (2.3.5)$$

Perhatikan bahwa dalam penguraian determinan, operator $\frac{\partial}{\partial x}, \frac{\partial}{\partial y}, \frac{\partial}{\partial z}$ haruslah mendahului $V_1, V_2,$ dan V_3 .

Pada model angiogenesis dalam penyembuhan luka dengan model yang digunakan adalah persamaan (2.2.1), (2.2.2), dan (2.2.3). Berdasarkan persamaan (2.3.1) maka diperoleh operator $\nabla = \frac{\partial}{\partial r}$ dan ∇^2 diperoleh sebagai berikut:

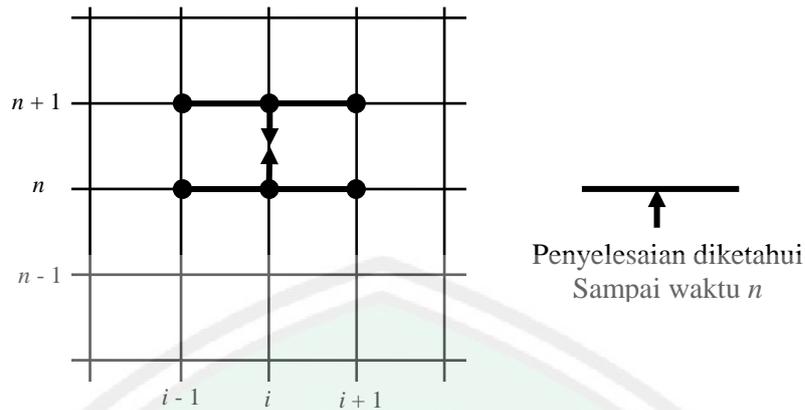
$$\begin{aligned}\nabla^2 &= \nabla \cdot \nabla \\ \nabla &= \frac{\partial}{\partial r} \\ \nabla \cdot \nabla &= \left(\frac{\partial}{\partial r}\right) \cdot \left(\frac{\partial}{\partial r}\right) \\ \nabla^2 &= \frac{\partial^2}{\partial r^2}\end{aligned}\tag{2.3.6}$$

2.4 Skema *Crank-Nicolson*

Menurut Triatmodjo (2002), skema *Crank-Nicolson* merupakan salah satu skema pengembangan dari skema eksplisit dan implisit ruas kanan dari persamaan diferensial parsial ditulis pada waktu ke n . Pada skema implisit, ruas kanan dari persamaan tersebut ditulis untuk waktu $n + 1$. Pada kedua skema tersebut diferensial terhadap waktu ditulis dalam bentuk

$$\frac{\partial T(x, t)}{\partial t} = \frac{T_i^{n+1} - T_i^n}{\Delta t}\tag{2.4.1}$$

yang berarti diferensial terpusat terhadap waktu $n + \frac{1}{2}$. Skema *Crank-Nicolson* ruas kanan dari persamaan diferensial parsial pada waktu $n + \frac{1}{2}$ yang merupakan nilai rerata dari skema eksplisit dan skema implisit. Skema jaringan titik hitungan diberikan oleh Gambar (2.1).



Gambar 2.1 Skema Crank-Nicolson

Turunan kedua fungsi terhadap x , yaitu

$$\frac{\partial^2 T(x, t)}{\partial x^2} = \frac{1}{2} \left(\frac{T_{i-1}^{n+1} - 2T_i^{n+1} + T_{i+1}^{n+1}}{\Delta x^2} \right) + \frac{1}{2} \left(\frac{T_{i-1}^n - 2T_i^n + T_{i+1}^n}{\Delta x^2} \right) \quad (2.4.2)$$

Kelebihan dari skema ini adalah bahwa untuk nilai Δx tertentu kesalahan pemotongan pada suku dalam Δt adalah lebih kecil daripada dalam skema implisit dan eksplisit (Triatmodjo, 2002).

Persamaan (2.4.2) merupakan skema Crank-Nicolson dari turunan kedua fungsi terhadap x . Sedangkan untuk turunan pertama fungsi terhadap x , yaitu

$$\frac{\partial T(x, t)}{\partial x} = \frac{1}{2} \left(\frac{T_{i+1}^{n+1} - T_{i-1}^{n+1}}{\Delta x} \right) + \frac{1}{2} \left(\frac{T_{i+1}^n - T_{i-1}^n}{\Delta x} \right) \quad (2.4.3)$$

Menurut Chung (2002), persamaan beda hingga untuk $\frac{\partial T(x, t)}{\partial x}$ ditulis sebagai berikut

a. Untuk beda maju, yaitu

$$\left(\frac{\partial T(x, t)}{\partial x} \right)_i \approx \frac{T_{i+1}^n - T_i^n}{\Delta x} \quad (2.4.4)$$

b. Untuk beda mundur, yaitu

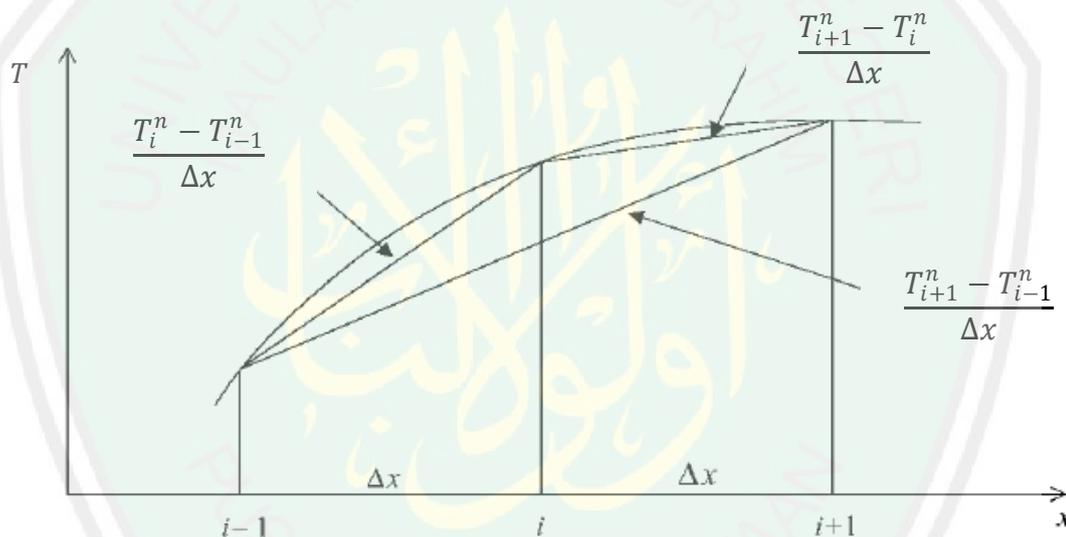
$$\left(\frac{\partial T(x, t)}{\partial x}\right)_i \approx \frac{T_i^n - T_{i-1}^n}{\Delta x} \quad (2.4.5)$$

c. Untuk beda pusat, yaitu

$$\left(\frac{\partial T(x, t)}{\partial x}\right)_i \approx \frac{T_{i+1}^n - T_{i-1}^n}{\Delta x} \quad (2.4.6)$$

Sedangkan persamaan beda hingga untuk ordo 2, yaitu

$$\frac{\partial^2 T(x, t)}{\partial x^2} = \frac{T_{i+1}^n - 2T_i^n + T_{i-1}^n}{\Delta x^2} \quad (2.4.7)$$



Gambar 2.2 Aproksimasi Beda Hingga

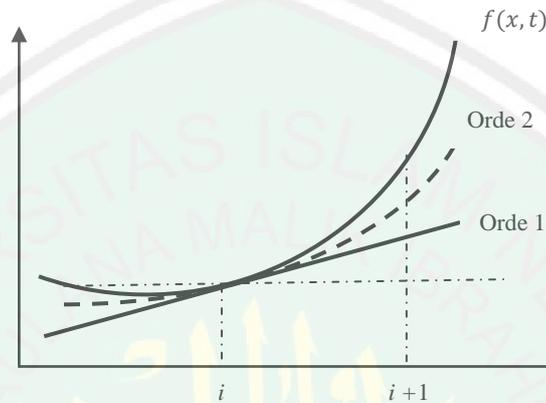
Dari persamaan (2.4.1) – (2.4.7) dapat disimpulkan bahwa

$$\frac{\partial T(x, t)}{\partial x} = \left(\frac{\partial T(x, t)}{\partial x}\right)_i = \frac{\partial T(x, t)_i}{\partial x} \quad (2.4.8)$$

2.5 Linierisasi

Menurut Triatmodjo (2002), deret Taylor merupakan dasar untuk menyelesaikan masalah dalam metode numerik, terutama penyelesaian persamaan diferensial. Jika suatu fungsi $f(x)$ diketahui pada titik x_i dan semua turunan dari f

terhadap x diketahui pada titik tersebut, maka dengan deret Taylor (persamaan (2.5.1)) dapat dinyatakan nilai f pada titik x_{i+1} yang terletak pada jarak Δx dari titik x_i . Gambar (2.3) menunjukkan perkiraan suatu fungsi dengan deret Taylor secara grafis.



Gambar 2.3 Perkiraan Suatu Fungsi dengan Deret Taylor

$$f(x_{i+1}, t) = f(x_i, t) + f'(x_i, t) \frac{\Delta x}{1!} + f''(x_i, t) \frac{\Delta x^2}{2!} + f'''(x_i, t) \frac{\Delta x^3}{3!} + \dots + f^n(x_i, t) \frac{\Delta x^n}{n!} + R_n \quad (2.5.1)$$

dengan:

$f(x_i, t)$: fungsi di titik x_i

$f(x_{i+1}, t)$: fungsi di titik x_{i+1}

f', f'', \dots, f^n : turunan pertama, kedua, ..., ke n dari fungsi

Δx : langkah ruang, yaitu jarak antara x_i dan x_{i+1}

R_n : kesalahan pemotongan

! : operator faktorial, misalkan bentuk $3!=1 \times 2 \times 3$, $4!=1 \times 2 \times 3 \times 4$

Bentuk deret Taylor orde satu, yang memperhitungkan dua suku pertama, dapat ditulis dalam bentuk

$$f(x_{i+1}, t) = f(x_i, t) + f'(x_i, t) \frac{\Delta x}{1!} \quad (2.5.2)$$

yang merupakan bentuk persamaan garis lurus (linier).

Untuk x_{i+1} yang cukup dekat dengan x_i , order yang tinggi akan lebih dekat dengan nol (0). Sehingga fungsi $f(x_{i+1}, t)$ dapat dicari dengan aproksimasi persamaan (2.5.2) (Triatmodjo, 2002).

Sebagai contoh, yaitu penetapan solusi persamaan diferensial non linier dalam karya tulis Campos, dkk., (2014), yaitu

$$\frac{\partial u}{\partial t} + u \frac{\partial u}{\partial x} + u \frac{\partial u}{\partial y} = v \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right) \quad (2.5.3)$$

Persamaan (2.5.3), untuk efisiensi dan implementasi lebih sederhana, diskritisasi waktu dari persamaan (2.5.3) akan digunakan metode *Crank-Nicolson* sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{T_{i+1}^n - T_i^n}{\Delta x} = & 0,5 \left(v \frac{\partial^2 u^{n+1}}{\partial x^2} + v \frac{\partial^2 u^{n+1}}{\partial y^2} - u^{n+1} \frac{\partial u^{n+1}}{\partial x} - u^{n+1} \frac{\partial u^{n+1}}{\partial y} \right) + \\ & 0,5 \left(v \frac{\partial^2 u^n}{\partial x^2} + v \frac{\partial^2 u^n}{\partial y^2} - u^{n+1} \frac{\partial u^n}{\partial x} - u^{n+1} \frac{\partial u^n}{\partial y} \right) \end{aligned} \quad (2.5.4)$$

Kemudian, untuk $u^{n+1} \frac{\partial u^{n+1}}{\partial x}$ dilinierisasi dengan aproksimasi deret Taylor sebagai berikut

$$u^{n+1} \frac{\partial u^{n+1}}{\partial x} \approx u^n \frac{\partial u^n}{\partial x} + \Delta t \frac{\partial}{\partial t} \left(u^n \frac{\partial u^n}{\partial x} \right) + \dots$$

Kemudian, dilakukan pemotongan dengan mengabaikan orde 2 dan dideferensialkan secara parsial, menjadi

$$\begin{aligned} u^{n+1} \frac{\partial u^{n+1}}{\partial x} & \approx u^n \frac{\partial u^n}{\partial x} + \Delta t \left(\frac{\partial}{\partial t} u^n \frac{\partial u^n}{\partial x} + u^n \frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial u^n}{\partial x} \right) \\ & = u^n \frac{\partial u^n}{\partial x} + \Delta t \left(\frac{1}{\Delta t} (u^{n+1} - u^n) \frac{\partial u^n}{\partial x} + \right. \\ & \quad \left. \frac{1}{\Delta t} u^n \left(\frac{\partial u^{n+1}}{\partial x} - \frac{\partial u^n}{\partial x} \right) \right) \end{aligned}$$

Selanjutnya, dilakukan perhitungan secara aljabar, didapatkan

$$u^{n+1} \frac{\partial u^{n+1}}{\partial x} \approx u^{n+1} \frac{\partial u^n}{\partial x} - u^n \frac{\partial u^n}{\partial x} + u^n \frac{\partial u^{n+1}}{\partial x} \quad (2.5.5)$$

Sedangkan, dengan cara yang sama linierisasi $u^{n+1} \frac{\partial u^{n+1}}{\partial y}$ menjadi

$$u^{n+1} \frac{\partial u^{n+1}}{\partial y} \approx u^{n+1} \frac{\partial u^n}{\partial y} - u^n \frac{\partial u^n}{\partial y} + u^n \frac{\partial u^{n+1}}{\partial y} \quad (2.5.6)$$

2.6 Matriks Jacobi

Matriks Jacobi adalah suatu matrik turunan pertama dari suatu fungsi vektor. Misalnya, $F : \mathcal{R}^n \rightarrow \mathcal{R}^m$ adalah suatu fungsi dari ruang yang mempunyai ruang m dan ruang n . Jika fungsi ini mempunyai bilangan nyata pada setiap elemen dari komponen $m, y_1(x_1, \dots, x_n), \dots, y_m(x_1, \dots, x_n)$, maka matriks Jacobi fungsi F, J_F adalah sebagai berikut:

$$J_F = \begin{bmatrix} \frac{\partial y_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial y_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial y_m}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial y_m}{\partial x_n} \end{bmatrix} \quad (\text{Anonim, 2012}). \quad (2.6.1)$$

2.7 Matriks Inversi

Menurut Triatmodjo (2002), sistem persamaan linier dapat ditulis dalam bentuk matriks. Misalnya sistem persamaan di bawah ini,

$$\begin{aligned} a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n &= b_1 \\ a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n &= b_2 \\ &\vdots \\ a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n &= b_n \end{aligned} \quad (2.7.1)$$

dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} b_1 \\ b_2 \\ \vdots \\ b_n \end{bmatrix} \quad (2.7.2)$$

atau

$$A_n x = B_{n,1}$$

dengan

A_n : matriks koefisien $n \times n$

X : kolom vektor $n \times 1$ dari bilangan tak diketahui

$B_{n,1}$: kolom vektor $n \times 1$ dari konstanta

Proses penyelesaian sistem persamaan, dicari vektor kolom X berdasarkan persamaan (2.7.2). Salah satu cara untuk menyelesaikannya adalah mengalikan kedua ruas persamaan dengan matriks inversi.

$$A_n^{-1} A_n x = A_n^{-1} B_{n,1}$$

Karena $A_n^{-1} A_n = I$

Maka $x = A_n^{-1} B_{n,1}$

Dengan demikian nilai X dapat dihitung (Triatmodjo, 2002).

2.8 Simulasi Model

Menurut Law dan Kelton (1991) simulasi merupakan suatu teknik meniru operasi-operasi atau proses-proses yang terjadi dalam suatu sistem dengan bantuan perangkat komputer dan dilandasi oleh beberapa asumsi tertentu sehingga sistem tersebut dapat dipelajari secara ilmiah. Pada dasarnya model simulasi dikelompokkan dalam tiga dimensi yaitu:

a) Model Simulasi Statik dengan Model Simulasi Dinamik.

Model simulasi statik digunakan untuk mempresentasikan sistem pada saat tertentu atau sistem yang tidak terpengaruh oleh perubahan waktu. Sedangkan model simulasi dinamik digunakan jika sistem yang dikaji dipengaruhi oleh perubahan waktu.

b) Model Simulasi Deterministik dengan Model Simulasi Stokastik.

Jika model simulasi yang akan dibentuk tidak mengandung variabel yang bersifat random, maka model simulasi tersebut dikatakan sebagai simulasi deterministik. Pada umumnya sistem yang dimodelkan dalam simulasi mengandung beberapa input yang bersifat random, maka pada sistem seperti ini model simulasi yang dibangun disebut model simulasi stokastik.

c) Model Simulasi Kontinu dengan Model Simulasi Diskrit.

Untuk mengelompokkan suatu model simulasi apakah diskrit atau kontinu, sangat ditentukan oleh sistem yang dikaji. Suatu sistem dikatakan diskrit jika variabel sistem yang mencerminkan status sistem berubah pada titik waktu tertentu, sedangkan sistem dikatakan kontinu jika perubahan variabel sistem berlangsung secara berkelanjutan seiring dengan perubahan waktu.

BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Penjabaran Operator ∇

Model angiogenesis pada penyembuhan luka yang digunakan dalam penelitian ini merupakan model matematika yang dirumuskan oleh J. Arnold, A. Anderson, M. Chaplain, dan S. Schor (2008), yaitu sebagai berikut

$$\frac{\partial n(r, t)}{\partial t} = D_n \nabla^2 n(r, t) - \nabla(\chi n(r, t) \nabla c(r, t)) - \nabla(\rho n(r, t) \nabla f(r, t)) \quad (3.1.1)$$

$$\frac{\partial f(r, t)}{\partial t} = Wn(r, t) - Kn(r, t)f(r, t) \quad (3.1.2)$$

$$\frac{\partial c(r, t)}{\partial t} = -\lambda c(r, t) - \alpha n(r, t)c(r, t) \quad (3.1.3)$$

Pada model di atas persamaan (3.1.1) adalah persamaan yang mengandung operator *grad* (∇). Pada model angiogenesis ini diasumsikan bahwa sel endotel hanya bergerak hanya pada satu dimensi yaitu bidang ruang r . Oleh karena itu, diasumsikan bahwa $\nabla = \frac{\partial}{\partial r}$. Sehingga bentuk persamaan (3.1.1) menjadi

$$\begin{aligned} \frac{\partial n(r, t)}{\partial t} &= D_n \left(\frac{\partial^2}{\partial r^2} \right) n(r, t) - \frac{\partial}{\partial r} \left(\chi n(r, t) \frac{\partial c(r, t)}{\partial r} \right) - \frac{\partial}{\partial r} \left(\rho n(r, t) \frac{\partial f(r, t)}{\partial r} \right) \\ \frac{\partial n(r, t)}{\partial t} &= D_n \left(\frac{\partial^2 n(r, t)}{\partial r^2} \right) - \chi \left(\frac{\partial n(r, t)}{\partial r} \frac{\partial c(r, t)}{\partial r} + n(r, t) \frac{\partial^2 c(r, t)}{\partial r^2} \right) \\ &\quad - \rho \left(\frac{\partial n(r, t)}{\partial r} \frac{\partial f(r, t)}{\partial r} + n(r, t) \frac{\partial^2 f(r, t)}{\partial r^2} \right) \end{aligned} \quad (3.1.4)$$

Model angiogenesis dengan persamaan (3.1.4), (3.1.2) dan (3.1.3) ini yang kemudian akan dicari solusi numerik dan simulasinya dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*.

3.2 Konstruksi Skema Crank-Nicolson

Sebelum dilakukan diskritisasi terhadap persamaan (3.1.4), (3.1.2), dan (3.1.3), pada persamaan (3.1.4) terdapat beberapa suku yang berbentuk non linier.

Lihat suku $\frac{\partial n(r,t)}{\partial r} \frac{\partial c(r,t)}{\partial r}$ di persamaan (3.1.4). Suku tersebut dapat ditulis menjadi

$$\frac{\partial n(r,t)}{\partial r} \cdot \frac{\partial c(r,t)}{\partial r} = \frac{1}{2} \left(\left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^{j+1} + \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j \right) \quad (3.2.1)$$

Pada persamaan (3.2.1) merupakan persamaan non linier, maka akan dilakukan linierisasi terhadap $\left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^{j+1}$, dengan proses yang sama pada persamaan

(2.5.5), yaitu dengan deret Taylor orde 1 maka diperoleh

$$\left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^{j+1} = \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j + \Delta t \left(\frac{\partial}{\partial t} \left(\left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j \right) \right) \quad (3.2.2)$$

Persamaan (3.2.2) dideferensialkan secara parsial diperoleh

$$\begin{aligned} \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^{j+1} &= \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j + \Delta t \left(\frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j + \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \frac{\partial}{\partial t} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j \right) \\ &= \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j + \Delta t \left(\frac{1}{\Delta t} \left(\left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^{j+1} - \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \right) \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j + \right. \\ &\quad \left. \frac{1}{\Delta t} \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^{j+1} - \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j \right) \right) \end{aligned} \quad (3.2.2)$$

Kemudian dilakukan perhitungan secara aljabar terhadap persamaan (3.2.2), maka diperoleh

$$\left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^{j+1} = \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j - \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j + \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^{j+1} \quad (3.2.3)$$

Sehingga persamaan (3.2.1) menjadi

$$\frac{\partial n(r,t)}{\partial r} \cdot \frac{\partial c(r,t)}{\partial r} = \frac{1}{2} \left(\left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j - \left(\frac{\partial n}{\partial r} \right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r} \right)^j + \right.$$

$$\begin{aligned} & \left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r}\right)^{j+1} + \left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^j \left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^j \\ &= \frac{1}{2} \left(\left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r}\right)^j + \left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r}\right)^{j+1} \right) \end{aligned} \quad (3.2.4)$$

Begitu pula pada suku $n(r, t) \frac{\partial^2 c(r, t)}{\partial r^2}$, $\frac{\partial n(r, t)}{\partial r} \frac{\partial f(r, t)}{\partial r}$, dan $n(r, t) \frac{\partial^2 f(r, t)}{\partial r^2}$ dilakukan

linierisasi seperti pada persamaan (3.2.1). Sehingga persamaan $(r, t) \frac{\partial^2 c(r, t)}{\partial r^2}$,

$\frac{\partial n(r, t)}{\partial r} \frac{\partial f(r, t)}{\partial r}$, dan $n(r, t) \frac{\partial^2 f(r, t)}{\partial r^2}$ menjadi

$$n(r, t) \frac{\partial^2 c(r, t)}{\partial r^2} = \frac{1}{2} \left(n^{j+1} \left(\frac{\partial^2 c}{\partial r^2}\right)^j + n^j \left(\frac{\partial^2 c}{\partial r^2}\right)^{j+1} \right) \quad (3.2.5)$$

$$\frac{\partial n(r, t)}{\partial r} \cdot \frac{\partial f(r, t)}{\partial r} = \frac{1}{2} \left(\left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^{j+1} \left(\frac{\partial f}{\partial r}\right)^j + \left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^j \left(\frac{\partial f}{\partial r}\right)^{j+1} \right) \quad (3.2.6)$$

$$n(r, t) \frac{\partial^2 f(r, t)}{\partial r^2} = \frac{1}{2} \left(n^{j+1} \left(\frac{\partial^2 f}{\partial r^2}\right)^j + n^j \left(\frac{\partial^2 f}{\partial r^2}\right)^{j+1} \right) \quad (3.2.7)$$

Selanjutnya untuk memperoleh bentuk diskrit Skema *Crank-Nicolson* untuk persamaan (3.1.4), maka persamaan (3.2.4), (3.2.5), (3.2.6), dan (3.2.7) disubstitusikan ke dalam persamaan (3.1.4), yaitu sebagai berikut

$$\begin{aligned} & \frac{n_i^{j+1} - n_i^j}{\Delta t} = \\ & D_n \left(\frac{1}{2} \left(\left(\frac{\partial^2 n}{\partial r^2}\right)^{j+1} + \left(\frac{\partial^2 n}{\partial r^2}\right)^j \right) \right) - \chi \left(\frac{1}{2} \left(\left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^{j+1} \left(\frac{\partial c}{\partial r}\right)^j + \left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^j \left(\frac{\partial c}{\partial r}\right)^{j+1} \right) \right) + \\ & \frac{1}{2} \left(n^{j+1} \left(\frac{\partial^2 c}{\partial r^2}\right)^j + n^j \left(\frac{\partial^2 c}{\partial r^2}\right)^{j+1} \right) - \rho \left(\frac{1}{2} \left(\left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^{j+1} \left(\frac{\partial f}{\partial r}\right)^j + \left(\frac{\partial n}{\partial r}\right)^j \left(\frac{\partial f}{\partial r}\right)^{j+1} \right) \right) + \\ & \frac{1}{2} \left(n^{j+1} \left(\frac{\partial^2 f}{\partial r^2}\right)^j + n^j \left(\frac{\partial^2 f}{\partial r^2}\right)^{j+1} \right) \end{aligned}$$

atau

$$\begin{aligned}
& \frac{n_i^{j+1} - n_i^j}{\Delta t} = \\
& D_n \left(\frac{1}{2} \left(\frac{n_{i+1}^j - 2n_i^j + n_{i-1}^j}{\Delta r^2} + \frac{n_{i+1}^{j+1} - 2n_i^{j+1} + n_{i-1}^{j+1}}{\Delta r^2} \right) \right) - \chi \left(\frac{1}{2} \left(\left(\frac{n_{i+1}^{j+1} - n_{i-1}^{j+1}}{2\Delta r} \right) \left(\frac{c_{i+1}^j - c_{i-1}^j}{2\Delta r} \right) + \right. \right. \\
& \left. \left. \left(\frac{c_{i+1}^{j+1} - c_{i-1}^{j+1}}{2\Delta r} \right) \left(\frac{n_{i+1}^j - n_{i-1}^j}{2\Delta r} \right) \right) + \frac{1}{2} \left(n_i^{j+1} \left(\frac{c_{i+1}^j - 2c_i^j + c_{i-1}^j}{\Delta r^2} \right) + \left(\frac{c_{i+1}^{j+1} - 2c_i^{j+1} + c_{i-1}^{j+1}}{\Delta r^2} \right) n_i^j \right) \right) - \\
& \rho \left(\frac{1}{2} \left(\left(\frac{n_{i+1}^{j+1} - n_{i-1}^{j+1}}{2\Delta r} \right) \left(\frac{f_{i+1}^j - f_{i-1}^j}{2\Delta r} \right) + \left(\frac{f_{i+1}^{j+1} - f_{i-1}^{j+1}}{2\Delta r} \right) \left(\frac{n_{i+1}^j - n_{i-1}^j}{2\Delta r} \right) \right) + \right. \\
& \left. \frac{1}{2} \left(n_i^{j+1} \left(\frac{f_{i+1}^j - 2f_i^j + f_{i-1}^j}{\Delta r^2} \right) + \left(\frac{f_{i+1}^{j+1} - 2f_i^{j+1} + f_{i-1}^{j+1}}{\Delta r^2} \right) n_i^j \right) \right) \quad (3.2.9)
\end{aligned}$$

Sebelum pendiskritan persamaan (3.1.2), dilakukan linierisasi terhadap suku $n(r, t)f(r, t)$ seperti pada persamaan (3.2.1). Sehingga menjadi

$$n(r, t)f(r, t) = \frac{1}{2}(n^{j+1}f^j + f^{j+1}n^j) \quad (3.2.10)$$

Persamaan (3.2.10) disubstitusikan ke persamaan (3.1.2). Kemudian, didiskritisasi dengan menggunakan skema *Crank-Nicolson*. Sehingga persamaan (3.1.2) menjadi

$$\frac{f_i^{j+1} - f_i^j}{\Delta t} = W \left(\frac{1}{2}(n^{j+1} + n^j) \right) - K \left(\frac{1}{2}(n^{j+1}f^j + f^{j+1}n^j) \right)$$

atau

$$\frac{f_i^{j+1} - f_i^j}{\Delta t} = W \left(\frac{1}{2}(n_i^{j+1} + n_i^j) \right) - K \left(\frac{1}{2}(n_i^{j+1}f_i^j + f_i^{j+1}n_i^j) \right) \quad (3.2.11)$$

Sebelum pendiskritan persamaan (3.1.3), dilakukan linierisasi terhadap suku $n(r, t)c(r, t)$ seperti pada persamaan (3.2.1). Sehingga menjadi

$$n(r, t)c(r, t) = \frac{1}{2}(n^{j+1}c^j + c^{j+1}n^j) \quad (3.2.12)$$

Persamaan (3.2.12) disubstitusikan ke persamaan (3.1.3). Kemudian, didiskritisasi dengan menggunakan skema *Crank-Nicolson*. Sehingga persamaan (3.1.3) menjadi

$$\frac{c_i^{j+1} - c_i^j}{\Delta t} = \lambda \left(\frac{1}{2}(c^{j+1} + c^j) \right) - \alpha \left(\frac{1}{2}(n^{j+1}c^j + c^{j+1}n^j) \right)$$

atau

$$\frac{c_i^{j+1} - c_i^j}{\Delta t} = -\lambda \left(\frac{1}{2}(c_i^{j+1} + c_i^j) \right) - \alpha \left(\frac{1}{2}(n_i^{j+1}c_i^j + c_i^{j+1}n_i^j) \right) \quad (3.2.13)$$

3.3 Simulasi dan Interpretasi Model Angiogenesis

Persamaan (3.2.9), (3.2.11) dan (3.2.13) merupakan hasil diskritisasi dengan menggunakan skema *Crank-Nicolson* terhadap model angiogenesis dalam penyembuhan luka. Untuk mempermudah proses simulasi, ketiga persamaan tersebut dirubah dengan cara mengelompokkan masing-masing variabel yang mempunyai indeks $j + 1$ dikelompokkan pada ruas kiri, sedangkan variabel-variabel dengan indeks j dikelompokkan pada ruas kanan. Sehingga persamaan (3.2.9) menjadi

$$\begin{aligned} & \frac{n_i^{j+1}}{\Delta t} - \frac{D_n}{2\Delta r^2}(n_{i+1}^{j+1} - 2n_i^{j+1} + n_{i-1}^{j+1}) + \frac{\chi}{8\Delta r^2}(n_{i+1}^{j+1} - n_{i-1}^{j+1})(c_{i+1}^j - c_{i-1}^j) + \\ & \frac{\chi}{8\Delta r^2}(c_{i+1}^{j+1} - c_{i-1}^{j+1})(n_{i+1}^j - n_{i-1}^j) + \frac{\chi}{8\Delta r^2}(c_{i+1}^{j+1} - c_{i-1}^{j+1})(n_{i+1}^j - n_{i-1}^j) + \\ & \frac{\chi n_i^{j+1}}{2\Delta r^2}(c_{i+1}^j - 2c_i^j + c_{i-1}^j) + \frac{\chi n_i^j}{2\Delta r^2}(c_{i+1}^{j+1} - 2c_i^{j+1} + c_{i-1}^{j+1}) + \frac{\rho}{8\Delta r^2}(n_{i+1}^{j+1} - \\ & n_{i-1}^{j+1})(f_{i+1}^j - f_{i-1}^j) + \frac{\rho}{8\Delta r^2}(f_{i+1}^{j+1} - f_{i-1}^{j+1})(n_{i+1}^j - n_{i-1}^j) + \frac{\rho n_i^{j+1}}{2\Delta r^2}(f_{i+1}^j - 2f_i^j + \\ & f_{i-1}^j) + \frac{\rho n_i^j}{2\Delta r^2}(f_{i+1}^{j+1} - 2f_i^{j+1} + f_{i-1}^{j+1}) = \frac{n_i^j}{\Delta t} + \frac{D_n}{2\Delta r^2}(n_{i+1}^j - 2n_i^j + n_{i-1}^j) \end{aligned} \quad (3.3.1)$$

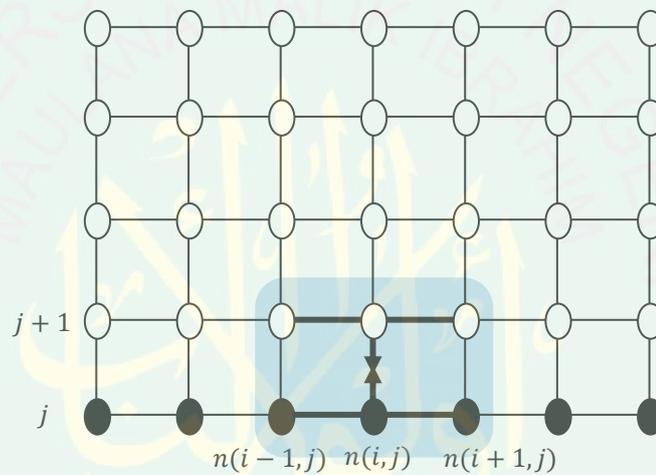
persamaan (3.2.11) menjadi

$$\frac{f_i^{j+1}}{\Delta t} - \frac{W}{2} n_i^{j+1} + \frac{K}{2} (n_i^{j+1} f_i^j + f_i^{j+1} n_i^j) = \frac{f_i^j}{\Delta t} + \frac{W}{2} n_i^j \quad (3.3.2)$$

persamaan (3.2.13) menjadi

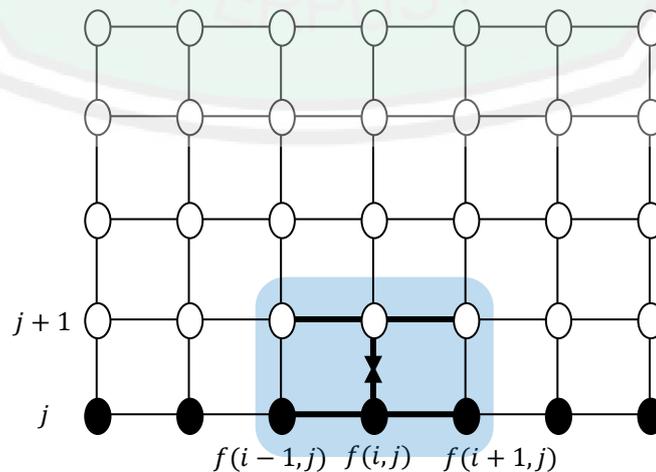
$$\frac{c_i^{j+1}}{\Delta t} + \frac{\lambda}{2} c_i^{j+1} + \frac{\alpha}{2} (n_i^{j+1} c_i^j + c_i^{j+1} n_i^j) = \frac{c_i^j}{\Delta t} + \frac{\lambda}{2} c_i^j \quad (3.3.3)$$

Stensil metode beda hingga skema *Crank-Nicolson* untuk persamaan (3.3.1) adalah sebagai berikut



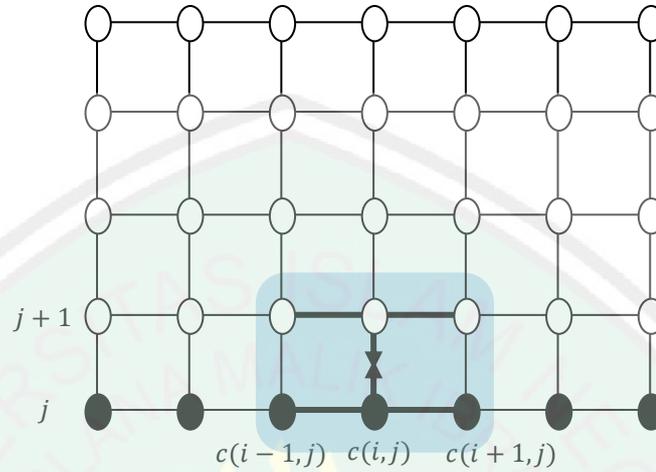
Gambar 3.1 Stensil Metode Beda Hingga Skema *Crank-Nicolson* Persamaan (3.3.1)

Stensil metode beda hingga skema *Crank-Nicolson* untuk persamaan (3.3.2) adalah sebagai berikut



Gambar 3.2 Stensil Metode Beda Hingga Skema *Crank-Nicolson* Persamaan (3.3.2)

Stensil metode beda hingga skema *Crank-Nicolson* untuk persamaan (3.3.3) adalah sebagai berikut



Gambar 3.3 Stensil Metode Beda Hingga Skema *Crank-Nicolson* Persamaan (3.3.3)

Dengan mempertimbangkan bahwa model angiogenesis ini merupakan suatu sistem persamaan diferensial parsial non linier dengan 3 persamaan, maka dapat dibentuk persamaan (3.3.4), yaitu

$$\Psi(v^{j+1}) = \Theta(v^j) \quad (3.3.4)$$

Ψ adalah suatu vektor fungsi, yaitu

$$\Psi = (g_1, g_2, g_3, g_4, g_5, g_6, \dots, g_{3 \cdot m - 2}, g_{3 \cdot m - 1}, g_{3 \cdot m})^T$$

dimana m adalah banyaknya partisi terhadap ruang r atau $m = \frac{r}{\Delta r}$ ($m \in N$), dan T merupakan simbol dari *transpose*. Sedangkan, g_1 merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.1) dengan $i = 1$,

$$\begin{aligned} g_1 = & \frac{n_1^{j+1}}{\Delta t} - \frac{D_n}{2\Delta r^2} (n_2^{j+1} - 2n_1^{j+1}) + \frac{\chi}{8\Delta r^2} (n_2^{j+1})(c_2^j) + \frac{\chi}{8\Delta r^2} (c_2^{j+1})(n_2^j) + \\ & \frac{\chi}{8\Delta r^2} (c_2^{j+1})(n_2^j) + \frac{\chi n_1^{j+1}}{2\Delta r^2} (c_2^j - 2c_1^j) + \frac{\chi n_1^j}{2\Delta r^2} (c_2^{j+1} - 2c_1^{j+1}) + \\ & \frac{\rho}{8\Delta r^2} (n_2^{j+1})(f_2^j) + \frac{\rho}{8\Delta r^2} (f_2^{j+1})(n_2^j) + \frac{\rho n_1^{j+1}}{2\Delta r^2} (f_2^j - 2f_1^j) + \\ & \frac{\rho n_1^j}{2\Delta r^2} (f_2^{j+1} - 2f_1^{j+1}) \end{aligned}$$

g_2 merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.2) dengan $i = 1$,

$$g_2 = \frac{f_1^{j+1}}{\Delta t} - \frac{W}{2} n_1^{j+1} + \frac{K}{2} (n_1^{j+1} f_1^j + f_1^{j+1} n_1^j)$$

g_3 merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.3) dengan $i = 1$,

$$g_3 = \frac{c_1^{j+1}}{\Delta t} + \frac{\lambda}{2} c_1^{j+1} + \frac{\alpha}{2} (n_1^{j+1} c_1^j + c_1^{j+1} n_1^j)$$

g_4 merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.1) dengan $i = 2$,

$$\begin{aligned} g_4 = & \frac{n_2^{j+1}}{\Delta t} - \frac{D_n}{2\Delta r^2} (n_3^{j+1} - 2n_2^{j+1} + n_1^{j+1}) + \frac{\chi}{8\Delta r^2} (n_3^{j+1} - n_1^{j+1})(c_3^j - c_1^j) + \\ & \frac{\chi}{8\Delta r^2} (c_3^{j+1} - c_1^{j+1})(n_3^j - n_1^j) + \frac{\chi}{8\Delta r^2} (c_3^{j+1} - c_1^{j+1})(n_3^j - n_1^j) + \\ & \frac{\chi n_i^{j+1}}{2\Delta r^2} (c_3^j - 2c_2^j + c_1^j) + \frac{\chi n_i^j}{2\Delta r^2} (c_3^{j+1} - 2c_2^{j+1} + c_1^{j+1}) + \\ & \frac{\rho}{8\Delta r^2} (n_3^{j+1} - n_1^{j+1})(f_3^j - f_1^j) + \frac{\rho}{8\Delta r^2} (f_3^{j+1} - f_1^{j+1})(n_3^j - n_1^j) + \\ & \frac{\rho n_i^{j+1}}{2\Delta r^2} (f_3^j - 2f_2^j + f_1^j) + \frac{\rho n_i^j}{2\Delta r^2} (f_3^{j+1} - 2f_2^{j+1} + f_1^{j+1}) \end{aligned}$$

g_5 merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.2) dengan $i = 2$,

$$g_5 = \frac{f_2^{j+1}}{\Delta t} - \frac{W}{2} n_2^{j+1} + \frac{K}{2} (n_2^{j+1} f_2^j + f_2^{j+1} n_2^j)$$

g_6 merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.3) dengan $i = 2$,

$$g_6 = \frac{c_2^{j+1}}{\Delta t} + \frac{\lambda}{2} c_2^{j+1} + \frac{\alpha}{2} (n_2^{j+1} c_2^j + c_2^{j+1} n_2^j)$$

Hal ini terus berlanjut hingga $i = m$. Sehingga, $g_{3 \cdot m - 2}$ merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.1) dengan $i = m$,

$$\begin{aligned} g_{3 \cdot m - 2} = & \frac{n_m^{j+1}}{\Delta t} - \frac{D_n}{2\Delta r^2} (-2n_m^{j+1} + n_{m-1}^{j+1}) + \frac{\chi}{8\Delta r^2} (-n_{m-1}^{j+1})(-c_{m-1}^j) + \\ & \frac{\chi}{8\Delta r^2} (-c_{m-1}^{j+1})(-n_{m-1}^j) + \frac{\chi}{8\Delta r^2} (-c_{m-1}^{j+1})(-n_{m-1}^j) + \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} & \frac{\chi n_m^{j+1}}{2\Delta r^2} (-2c_m^j + c_{m-1}^j) + \frac{\chi n_i^j}{2\Delta r^2} (-2c_m^{j+1} + c_{m-1}^{j+1}) + \\ & \frac{\rho}{8\Delta r^2} (-n_{m-1}^{j+1})(-f_{m-1}^j) + \frac{\rho}{8\Delta r^2} (-f_{m-1}^{j+1})(-n_{m-1}^j) + \\ & \frac{\rho n_i^{j+1}}{2\Delta r^2} (-2f_m^j + f_{m-1}^j) + \frac{\rho n_i^j}{2\Delta r^2} (-2f_m^{j+1} + f_{m-1}^{j+1}) \end{aligned}$$

$g_{3,m-1}$ merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.2) dengan $i = m$,

$$g_{3,m-1} = \frac{f_m^{j+1}}{\Delta t} - \frac{W}{2} n_m^{j+1} + \frac{K}{2} (n_m^{j+1} f_m^j + f_m^{j+1} n_m^j)$$

$g_{3,m}$ merupakan fungsi dari ruas kanan persamaan (3.3.3) dengan $i = m$,

$$g_{3,m} = \frac{c_m^{j+1}}{\Delta t} + \frac{\lambda}{2} c_m^{j+1} + \frac{\alpha}{2} (n_m^{j+1} c_m^j + c_m^{j+1} n_m^j)$$

Fungsi Θ , pada persamaan (3.3.4) merupakan vektor fungsi, yaitu

$$\Theta = (h_1, h_2, h_3, \dots, h_{3,m-2}, h_{3,m-1}, h_{3,m})^T$$

imana h_1 merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.1) dengan $i = 1$, yaitu

$$h_1 = \frac{n_1^j}{\Delta t} + \frac{D_n}{2\Delta r^2} (n_2^j - 2n_1^j)$$

h_2 merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.2) dengan $i = 1$, yaitu

$$h_2 = \frac{f_1^j}{\Delta t} + \frac{W}{2} n_1^j$$

h_3 merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.3) dengan $i = 1$, yaitu

$$h_3 = \frac{c_1^j}{\Delta t} + \frac{\lambda}{2} c_1^j$$

h_4 merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.1) dengan $i = 2$, yaitu

$$h_4 = \frac{n_2^j}{\Delta t} + \frac{D_n}{2\Delta r^2} (n_3^j - 2n_2^j + n_1^j)$$

h_5 merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.2) dengan $i = 2$, yaitu

$$h_5 = \frac{f_2^j}{\Delta t} + \frac{W}{2} n_2^j$$

h_6 merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.3) dengan $i = 3$, yaitu

$$h_6 = \frac{c_2^j}{\Delta t} + \frac{\lambda}{2} c_2^j$$

Hal ini terus berlanjut hingga $i = m$. Sehingga, $h_{3 \cdot m - 2}$ merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.1) dengan $i = m$, yaitu

$$h_{3 \cdot m - 2} = \frac{n_m^j}{\Delta t} + \frac{D_n}{2\Delta r^2} (-2n_m^j + n_{m-1}^j)$$

$h_{3 \cdot m - 1}$ merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.2) dengan $i = 2$, yaitu

$$h_{3 \cdot m - 1} = \frac{f_m^j}{\Delta t} + \frac{W}{2} n_m^j$$

$h_{3 \cdot m}$ merupakan fungsi dari ruas kiri persamaan (3.3.3) dengan $i = 3$, yaitu

$$h_{3 \cdot m} = \frac{c_m^j}{\Delta t} + \frac{\lambda}{2} c_m^j$$

Dan vektor v merupakan vektor variabel terikat dari model angiogenesis, yaitu

$$v^{j+1} = (n_1^{j+1}, f_1^{j+1}, c_1^{j+1}, n_2^{j+1}, f_2^{j+1}, c_2^{j+1}, \dots, n_m^{j+1}, f_m^{j+1}, c_m^{j+1})^T$$

Selanjutnya dibentuk matriks Jacobi dari persamaan $\Phi(v^{j+1})$ terhadap v^{j+1} , yaitu

$$J(v^j) = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_1}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_1}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_1}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_1}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_1}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_1}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_1}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_1}{\partial c_m^{j+1}} \\ \frac{\partial g_2}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_2}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_2}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_2}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_2}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_2}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_2}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_2}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_2}{\partial c_m^{j+1}} \\ \frac{\partial g_3}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_3}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_3}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_3}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_3}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_3}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_3}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_3}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_3}{\partial c_m^{j+1}} \\ \frac{\partial g_4}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_4}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_4}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_4}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_4}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_4}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_4}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_4}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_4}{\partial c_m^{j+1}} \\ \frac{\partial g_5}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_5}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_5}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_5}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_5}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_5}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_5}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_5}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_5}{\partial c_m^{j+1}} \\ \frac{\partial g_6}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_6}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_6}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_6}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_6}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_6}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_6}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_6}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_6}{\partial c_m^{j+1}} \\ \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \vdots \\ \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 2}}{\partial c_m^{j+1}} \\ \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m - 1}}{\partial c_m^{j+1}} \\ \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial n_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial f_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial c_1^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial n_2^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial f_2^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial c_2^{j+1}} & \dots & \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial n_m^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial f_m^{j+1}} & \frac{\partial g_{3 \cdot m}}{\partial c_m^{j+1}} \end{pmatrix}$$

Sehingga persamaan (3.3.4) menjadi

$$J(v^j) \cdot v^{j+1} = \Theta(v^j) \quad (3.3.5)$$

Selanjutnya, dengan bantuan program MATLAB persamaan (3.3.5) dicari solusi selesaiannya sehingga diperoleh nilai dari v^{j+1} . Metode yang digunakan untuk mencari solusi v^{j+1} yaitu metode matriks inversi dengan kode yang telah ada di MATLAB. Proses penyelesaian ini akan dilakukan berulang-ulang hingga mendapatkan nilai v^{j+1} yang sesuai dengan batas waktu yang diinginkan.

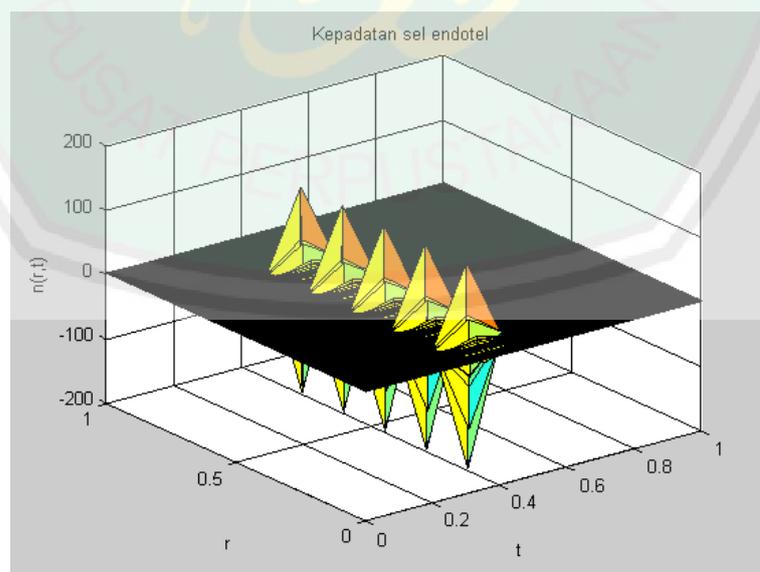
Simulasi persamaan (3.3.1), (3.3.2), dan (3.3.3) dengan nilai awal, yaitu

$$n(r, 0) = 0,9$$

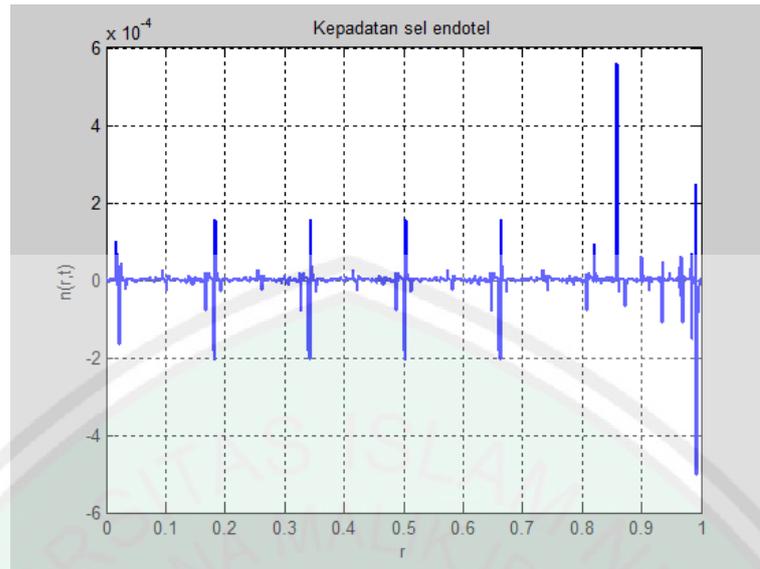
$$f(r, 0) = 0,3$$

$$c(r, 0) = 10^{-10}$$

dan dengan nilai parameter $D_n = 0,00035$, $\chi = 0,38$, $\rho = 0,34$, $W = 0,05$, $K = 0,1$, $\lambda = 0$, dan $\alpha = 0,1$. Pada $t = 1$ dengan $\Delta t = 0,1$, menghasilkan grafik $n(r, t)$ terhadap r dan t , terhadap r , dan terhadap t sebagai berikut.



Gambar 3.4 Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r dan t .



Gambar 3.5 Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r Ketika $t = 1$.



Gambar 3.6 Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang t Ketika $r = 1$.

Gambar 3.4, 3.5, dan 3.6 menunjukkan hasil simulasi kepadatan sel endotel. Gambar 3.4 menunjukkan perubahan kepadatan sel endotel terhadap ruang r dan waktu t . Dari grafik tersebut menunjukkan sel endotel mengalami migrasi terbesar yaitu ketika $t = 0,4$ dengan perubahan kepadatan sel endotel terbesar yaitu sebesar 120,356. Sedangkan ketika $t = 1$, perubahan kepadatan sel endotel terbesar yaitu hanya sebesar 0,0005603863561.

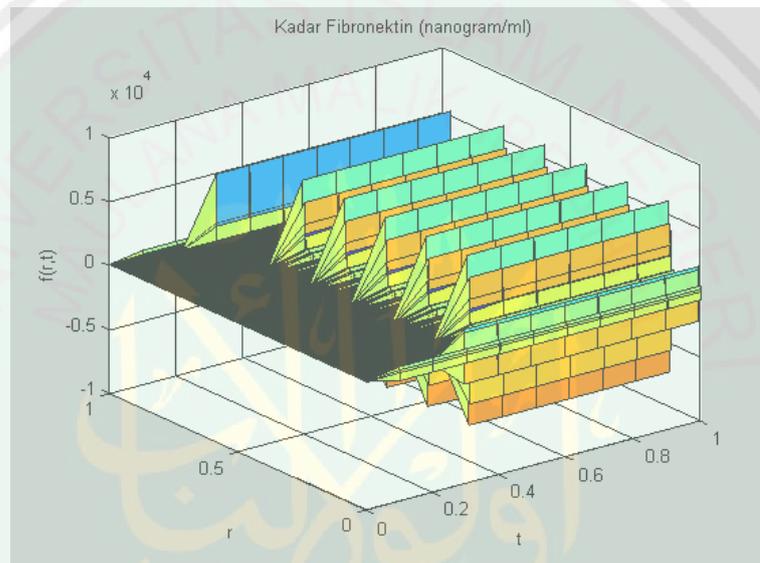
Sedangkan, jika kita perhatikan gambar 3.5 menunjukkan perubahan kepadatan sel endotel terhadap ruang r ketika $t = 1$. Grafik tersebut, menunjukkan bahwa perubahan terhadap kepadatan sel endotel yang terjadi bersifat dinamis. Perubahan kepadatan sel endotel ini terjadi karena adanya migrasi sel endotel ke daerah yang terluka untuk membentuk pembuluh darah baru.

Gambar 3.6 merupakan gambar yang menunjukkan grafik perubahan kepadatan sel terhadap waktu t ketika $r = 1$. Grafik tersebut menunjukkan bahwa kepadatan sel endotel selalu mengalami penurunan yang disebabkan adanya sel endotel yang bermigrasi ke daerah yang terluka untuk membentuk pembuluh darah baru. Penurunan kepadatan sel endotel secara signifikan terjadi hingga $t = 0,1$. Pada waktu t selanjutnya, penurunan kepadatan sel endotel sangat kecil (dalam kisaran 10^{-3}) sehingga penurunan ini hampir tidak dapat diamati pada gambar 3.6.

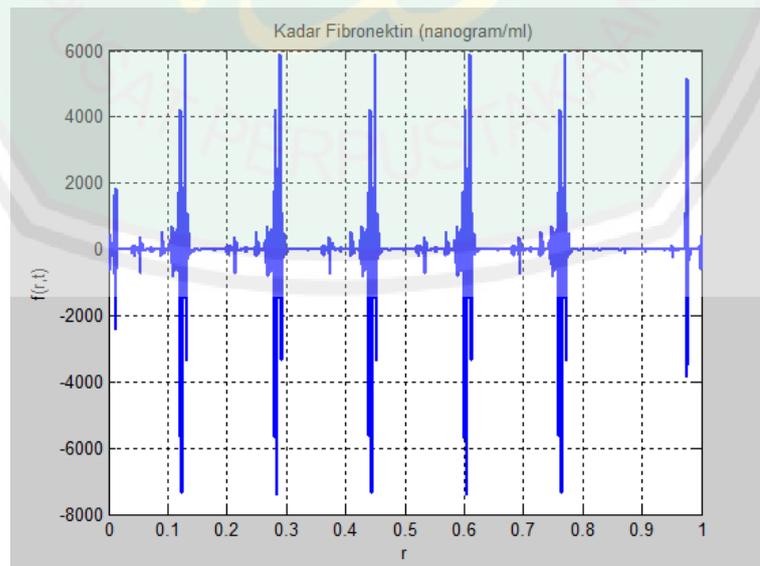
Jika diperhatikan antara gambar 3.4 dan 3.3, maka terdapat perbedaan pola grafik. Pada gambar 3.4 menunjukkan grafik kepadatan sel terdapat penurunan dan peningkatan kepadatan sel endotel, sedangkan pada gambar 3.6 menunjukkan grafik kepadatan sel endotel hanya mengalami penurunan. Hal ini dikarenakan pada gambar 3.6 menunjukkan grafik perubahan kepadatan sel endotel terhadap waktu t hanya ketika $r = 1$. Ruang $r = 1$ merupakan ruang paling tepi dari luka. Sehingga, ruang $r = 1$ merupakan ruang yang pertama kali terjadi migrasi sel endotel. Pada ruang tersebut sel endotel akan mengalami migrasi, sehingga kepadatan sel endotel pada ruang tersebut akan semakin berkurang atau menurun sampai ketika sel endotel mempunyai kepadatan tertentu untuk dapat menjalankan fungsinya, yaitu mengendalikan tekanan darah, kelancaran aliran darah, dan

keutuhan pembuluh darah. Sedangkan, ketika $0 \leq r < 1$ migrasi sel endotel belum stabil karena menunggu migrasi sel yang terjadi di ruang $r = 1$, sehingga dalam grafik pada gambar 3.4 menunjukkan terjadi peningkatan dan penurunan kepadatan sel endotel terhadap waktu t .

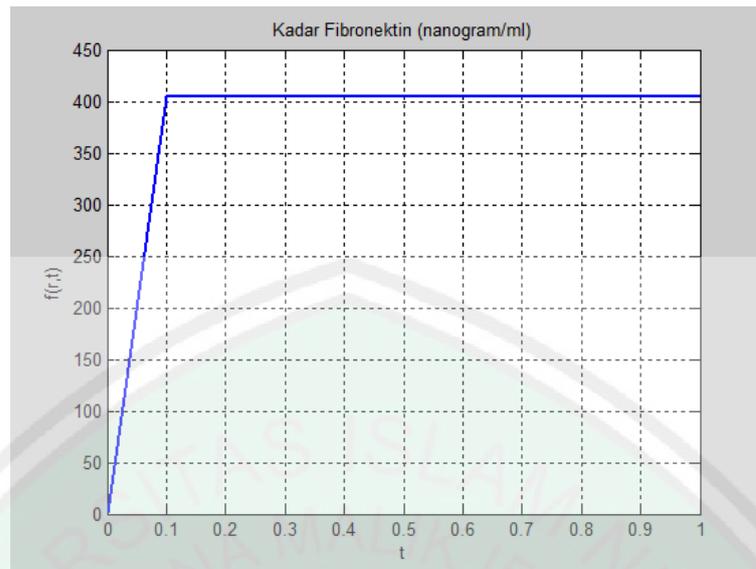
Grafik hasil simulasi $f(r, t)$ terhadap r dan t , terhadap r , dan terhadap t adalah sebagai berikut.



Gambar 3.7 Hasil Simulasi Kadar Fibronektin terhadap Bidang r dan t .



Gambar 3.8 Hasil Simulasi Kadar Fibronektin terhadap Bidang r Ketika $t = 1$.



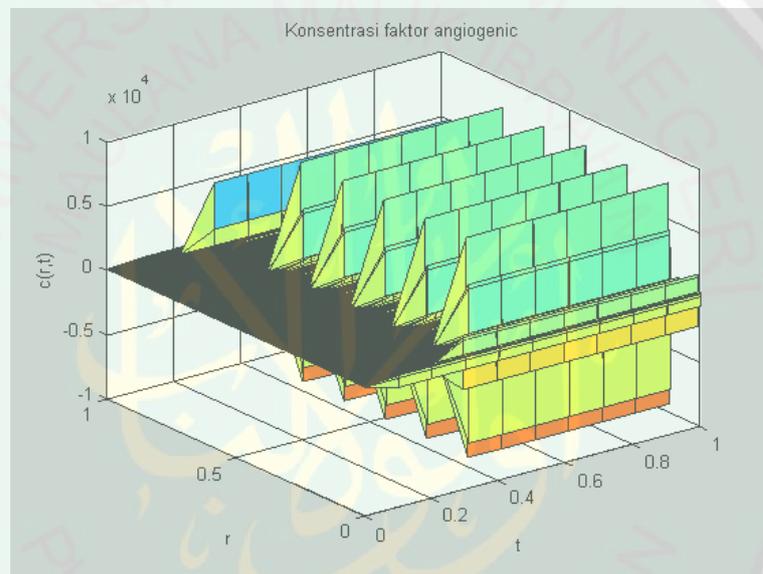
Gambar 3.9 Hasil Simulasi Kadar Fibronektin terhadap Bidang t Ketika $r = 1$.

Gambar 3.7 merupakan grafik hasil simulasi perubahan kadar fibronektin terhadap perubahan r dan t . Grafik tersebut menunjukkan bahwa fibronektin mengalami peningkatan drastis hingga mencapai 5906,1 $\mu\text{g/ml}$ ketika $t = 0,4$. Ini terjadi karena ketika $t = 0,4$, kepadatan sel endotel meningkat, sehingga menyebabkan produksi fibronektin meningkat pula. Untuk t selanjutnya, kadar fibronektin tidak mengalami perubahan.

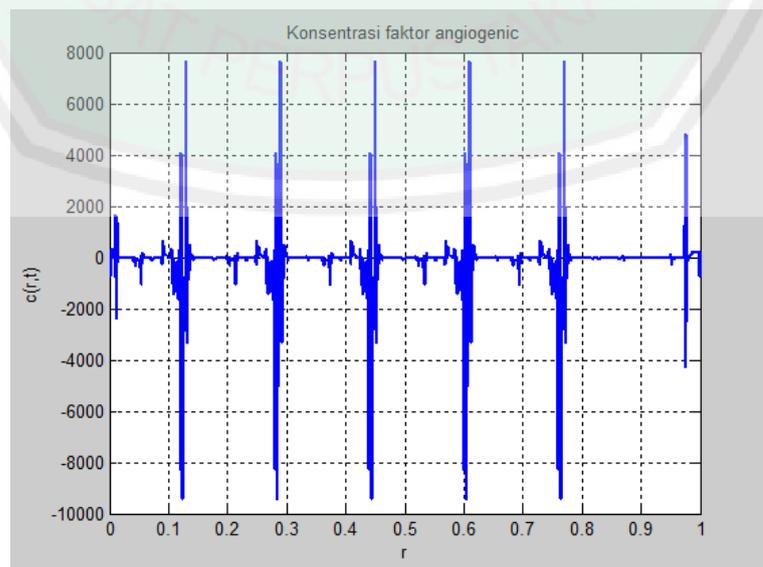
Pada gambar 3.8 merupakan grafik hasil simulasi perubahan kadar fibronektin terhadap perubahan ruang r ketika $t = 1$. Grafik tersebut menunjukkan pola yang hampir sama dengan pola grafik kepadatan sel endotel pada gambar 3.8. Ketika kepadatan sel mengalami peningkatan terhadap perubahan ruang r , kadar fibronektin juga mengalami peningkatan pula. Begitu pula sebaliknya, ketika kepadatan sel menurun, kadar fibronektin juga menurun. Hal ini disebabkan karena proses produksi dan penyerapan fibronektin dalam angiogenesis dipengaruhi oleh sel endotel. Penyerapan fibronektin ini dalam rangka adhesi sel endotel ke matriks ekstraseluler.

Sedangkan, gambar 3.9 merupakan garfik hasil simulasi perubahan kadar fibronektin terhadap perubahan waktu t ketika $r = 1$. Grafik tersebut menunjukkan bahwa kadar fibronektin meningkat hingga di atas $400 \mu\text{g/ml}$ ketika $t = 0,1$. Peningkatan ini disesuaikan dengan kadar fibronektin yang dibutuhkan oleh sel endotel untuk adhesi ke matriks ekstraseluler.

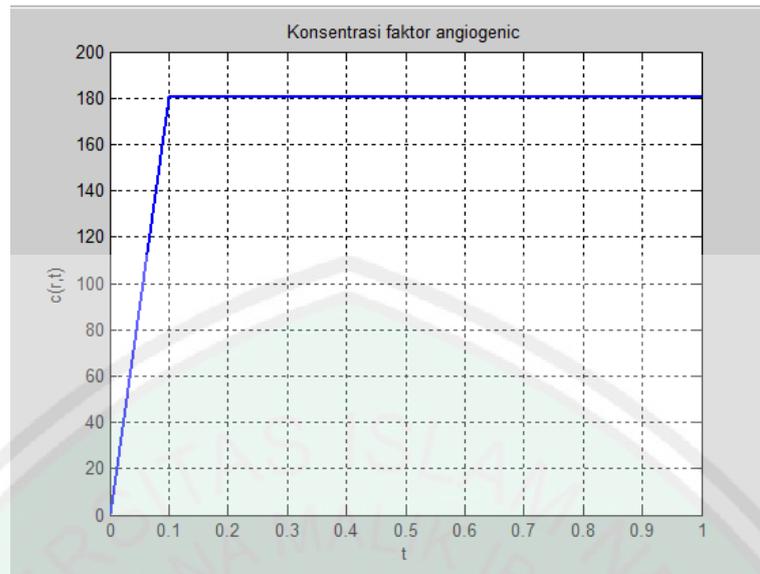
Sedangkan, grafik hasil simulasi $c(r, t)$ terhadap r dan t , terhadap r , dan terhadap t adalah sebagai berikut.



Gambar 3.10 Hasil Simulasi Konsentrasi TAF terhadap Bidang r dan t .



Gambar 3.11 Hasil Simulasi Konsentrasi TAF terhadap Bidang r Ketika $t = 1$.



Gambar 3.12 Hasil Simulasi Konsentrasi TAF terhadap Bidang t Ketika $r = 1$.

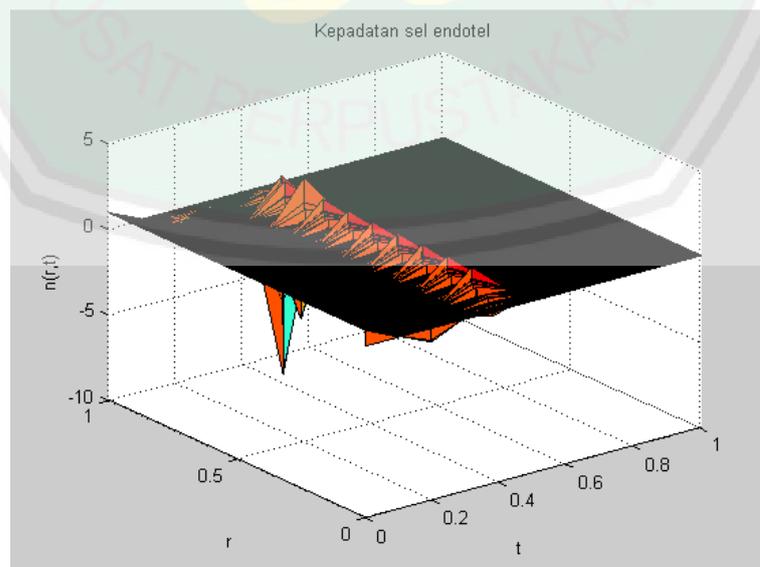
Gambar 3.10 merupakan gambar yang menunjukkan grafik hasil simulasi perubahan konsentrasi TAF terhadap perubahan ruang r dan waktu t . Grafik tersebut menunjukkan bahwa terjadi perubahan drastis terhadap konsentrasi TAF pada r tertentu ketika $t = 0,4$. Hal ini sama dengan yang terjadi pada perubahan kadar fibronectin terhadap perubahan ruang r dan waktu t , hanya saja nilai perubahannya yang berbeda. Perubahan peningkatan yang dialami oleh konsentrasi TAF lebih besar dari pada perubahan kadar fibronectin, yaitu hanya sebesar 7656,3. Peningkatan konsentrasi TAF ini bertujuan untuk meningkatkan degradasi matriks ekstraseluler dan proliferasi, migrasi dan dan pembentukan rongga pembuluh darah pada sel endothel. Kemudian, konsentrasi TAF akan berada dalam keadaan konstan hingga $t = 1$.

Gambar 3.11 merupakan gambar yang menunjukkan grafik hasil simulasi perubahan konsentrasi TAF terhadap perubahan ruang r ketika $t = 1$. Pada grafik tersebut juga menunjukkan pola yang sama dengan grafik perubahan kepadatan sel endotel dan kadar fibronectin terhadap perubahan ruang r . perubahan ini dipicu karena adanya penyerapan konsentrasi TAF untuk merangsang terjadinya

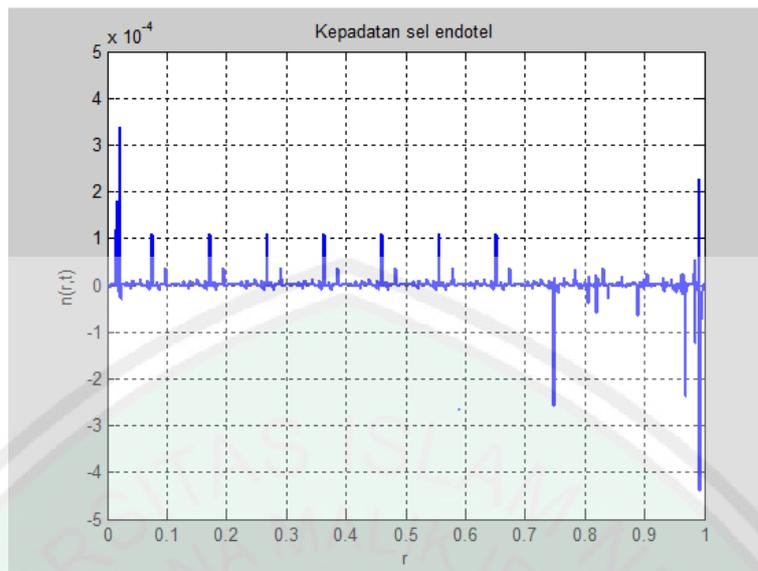
migrasi sel endotel ke daerah luka, yang kemudian dapat dilanjutkan dengan pembentukan pembuluh darah baru di daerah luka.

Sedangkan gambar 3.12 merupakan gambar yang menunjukkan grafik hasil simulasi perubahan konsentrasi TAF terhadap perubahan waktu t ketika $r = 1$. Grafik tersebut menunjukkan bahwa konsentrasi TAF meningkat drastis ketika $t = 0,1$. Peningkatan ini disebabkan kebutuhan konsentrasi TAF untuk digunakan sebagai perangsang sel endotel untuk dapat bermigrasi ke daerah luka. Konsentrasi TAF yang dibutuhkan masih tergolong sedikit, karena di $r = 1$ merupakan daerah yang terdekat dengan daerah yang tidak terluka (pembuluh darah tidak rusak). Konsentrasi TAF ketika $t = 0,1$ tersebut yaitu sebesar 180,1320.

Simulasi berikutnya dilakukan dengan pengubahan salah satu parameter, yaitu λ , yang semula $\lambda = 0$ dirubah menjadi $\lambda = 0,1$. Hasil simulasi menunjukkan grafik $n(r, t)$ terhadap r dan t , terhadap r , dan terhadap t sebagai berikut.



Gambar 3.13 Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r dan t dengan $\lambda = 0,1$.



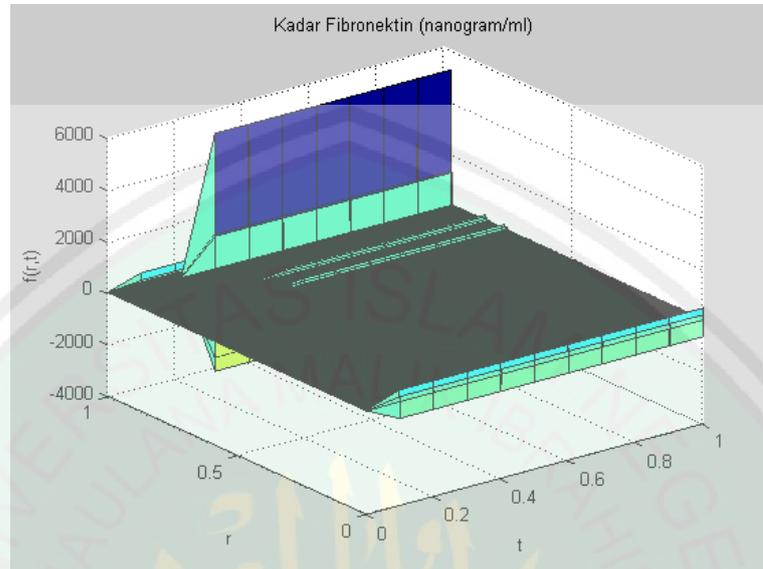
Gambar 3.14 Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ dengan $\lambda = 0,1$.



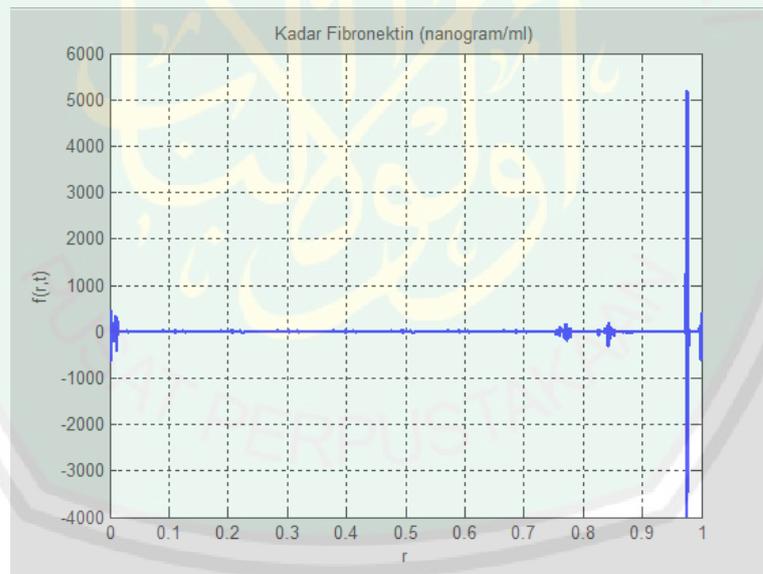
Gambar 3.15 Hasil Simulasi Persamaan Kepadatan Sel Endotel terhadap Bidang t Ketika $r = 1$ dengan $\lambda = 0,1$.

Gambar 3.13, 3.14, dan 3.15 menunjukkan terjadi penurunan kepadatan sel endotel ketika migrasi, jika dibandingkan dengan gambar 3.4, 3.5, dan 3.6. hal ini diakibatkan karena perubahan parameter λ menjadi 0,1. Peningkatan λ dari 0 menjadi 0,1 terjadi karena peningkatan usia (dari muda menjadi tua). Sehingga hal ini juga akan mempengaruhi migrasi yang dialami oleh sel endotel.

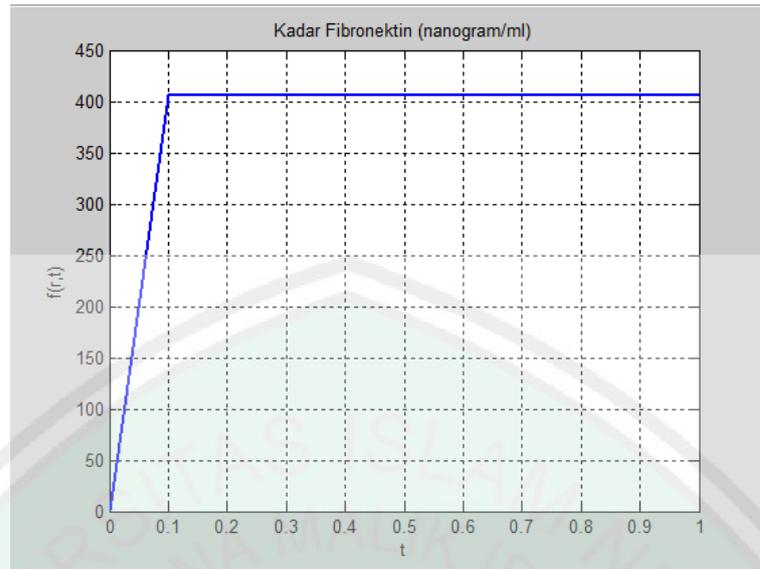
Sedangkan grafik hasil simulasi $f(r,t)$ terhadap r dan t , terhadap r , dan terhadap t menjadi



Gambar 3.16 Hasil Simulasi Kadar Fibronektin terhadap Bidang r dan t dengan $\lambda = 0,1$.



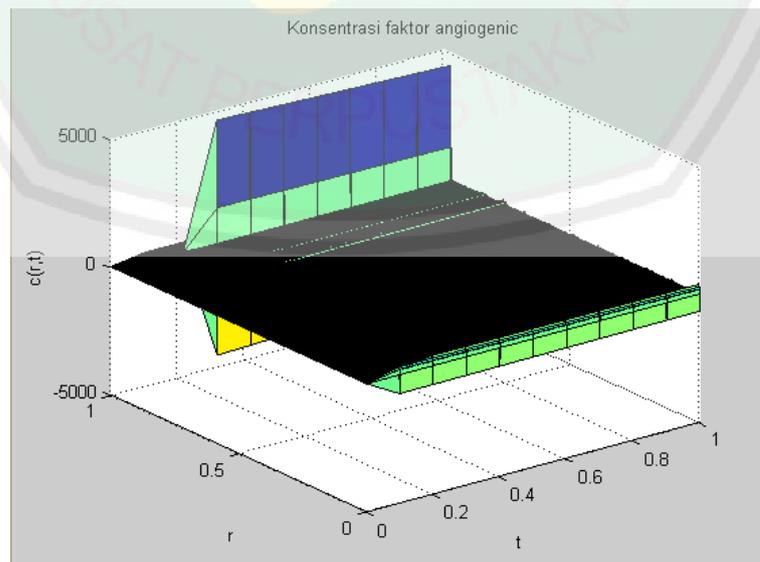
Gambar 3.17 Hasil Simulasi Kadar Fibronektin terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ dengan $\lambda = 0,1$.



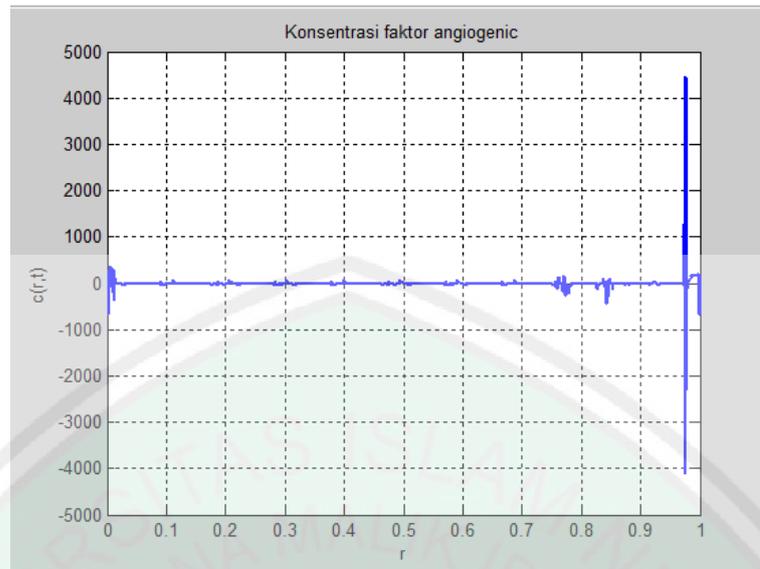
Gambar 3.18 Hasil Simulasi Kadar Fibronektin terhadap Bidang t Ketika $r = 1$ dengan $\lambda = 0,1$.

Ketika kepadatan sel endotel mengalami penurunan, maka secara tidak langsung kadar fibronektin juga menurun. Hal ini disebabkan karena sel endotel merupakan sel yang memproduksi fibronektin. Penurunan tersebut ditunjukkan pada gambar 3.16 dan 3.17 ketika $0 \leq r < 1$.

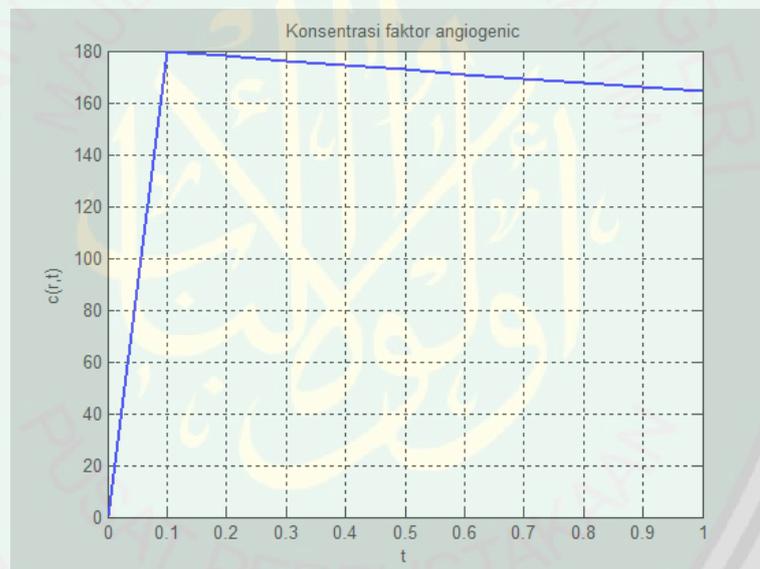
Sedangkan grafik hasil simulasi $c(r,t)$ terhadap r dan t , terhadap r , dan terhadap t adalah sebagai berikut.



Gambar 3.19 Hasil Simulasi Konsentrasi TAF terhadap Bidang r dan t dengan $\lambda = 0,1$.



Gambar 3.20 Hasil Simulasi Konsentrasi TAF terhadap Bidang r Ketika $t = 1$ dengan $\lambda = 0,1$.



Gambar 3.21 Hasil Simulasi Konsentrasi TAF terhadap Bidang t Ketika $r = 1$ dengan $\lambda = 0,1$.

Konsentrasi TAF merupakan variabel yang paling mengalami dampak dari perubahan parameter λ , karena λ merupakan konstanta pengatur penurunan *chemoattractant*. Peningkatan λ dapat terjadi karena faktor usia. Jika usia seseorang semakin bertambah (dari usia muda ke usia tua), maka λ akan mengalami peningkatan, yang kemudian akan menyebabkan konsentrasi TAF menurun setelah $t = 0,1$. Penurunan tersebut ditunjukkan oleh gambar 3.21.

Seperti halnya pada sel endotel dan fibronektin, konsentrasi TAF juga mengalami penurunan ketika $0 \leq r < 1$ jika dibandingkan antara ketika $\lambda = 0,1$ dengan $\lambda = 0$. Hal ini terlihat pada gambar 3.19 dan gambar 3.20.

3.4 Relevansi Kajian Agama terhadap Simulasi Model Angiogenesis

Simulasi model matematika angiogenesis merupakan permasalahan yang dikaji dalam penelitian ini. Dimana salah satu cara atau alat untuk penyelesaian permasalahan tersebut yaitu dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*. Seperti halnya permasalahan yang diterima oleh nabi Ayyub a.s. yaitu berupa suatu penyakit yang menimpanya yang begitu lama, namun dengan kesabara akhirnya penyakit tersebut dapat sembuh atas izin Allah Swt. Kesabaran merupakan sifat yang sangat penting untuk dimiliki oleh setiap orang yang beriman. Karena dengan kesabaran, kita akan mendapatkan kemenangan dan pahala yang berlimpah.

Salah satu kisah lain sebagai contoh buah dari kesabaran adalah kisah nabi Ibrahim a.s. yang diperintahkan oleh Allah Swt. untuk menyembelih putranya, yaitu nabi Ismail a.s. Hal ini tercantum dalam QS. Ash Shaaffaat ayat 102 yang berbunyi,

فَلَمَّا بَلَغَ مَعَهُ السَّعْيَ قَالَ يَبْنَئِي إِنِّي أَرَى فِي الْمَنَامِ أَنِّي أَذْبَحُكَ فَانظُرْ مَاذَا تَرَى ۗ
 قَالَ يَا بَتِ أَفْعَلْ مَا تُؤْمَرُ ۖ سَتَجِدُنِي إِن شَاءَ اللَّهُ مِنَ الصَّابِرِينَ ۝

Artinya: "Maka tatkala anak itu sampai (pada umur sanggup) berusaha bersama-sama Ibrahim, Ibrahim berkata: "Hai anakku Sesungguhnya aku melihat dalam mimpi bahwa aku menyembelihmu. Maka fikirkanlah apa pendapatmu!" ia menjawab: "Hai bapakku, kerjakanlah apa yang diperintahkan kepadamu; insya Allah kamu akan mendapatiku Termasuk orang-orang yang sabar" (QS. Ash Shaafat/37: 102)".

Ayat di atas menjelaskan bahwa ketika nabi Ismail telah mencapai usia yang memungkinkannya untuk berusaha dan bekerja, nabi Ibrahim berkata kepada anaknya: wahai anakku, sesungguhnya aku melihat dalam mimpi bahwa diriku menyembelihmu, lalu bagaimana pendapatmu? Atau dengan kata lain lihatlah apakah engkau abar jika aku melaksanakan perintah mimpiku karena mimpi para nabi adalah wahyu dan yang aku lihat adalah perintah bagiku untuk menyembelihmu ataukah kamu tidak sabar (Zaidan, 2010:260)? Namun dengan kesabaran dan ketenangan nabi Ismail menghendaki mimpi ayahnya, Nabi Ibrahim, untuk menyembelihnya. Atas kesabaran nabi Ibrahim dan nabi Ismail, Allah Swt. menghentikan peristiwa itu, dengan menghentikan laju parang yang akan menggores leher nabi Ismail. Sebagai ganti atas nyawa nabi Ismail yang telah diselamatkan, Allah Swt memerintahkan nabi Ibrahim untuk menyembelih seekor domba yang telah berada di sampingnya.

Begitu dahsyatnya kekuatan sabar. Hingga dapat menyembuhkan penyakit, menghentikan laju parang yang akan menggores leher, dan masih banyak lagi buah kesabaran yang tak terkirakan. Allah Swt. berfirman dalam QS. Al Muddasttir ayat 7, yaitu

وَلِرَبِّكَ فَاصْبِرْ

Artinya: “dan untuk (memenuhi perintah) Tuhanmu, bersabarlah (QS. Al Muddasttir/74: 7)”.

BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Model angiogenesis pada penyembuhan luka disimulasikan dengan menggunakan metode *Crank-Nicolson*. Pada prosesnya, model angiogenesis mengalami beberapa tahapan hingga mencapai hasil simulasi yang diinginkan. Tahapan-tahapan tersebut diantaranya, yaitu linierisasi, pembentukan skema *Crank-Nicolson*, pembentukan Matriks Jacobi, dan penyelesaian sistem persamaan yang dihasilkan dari pembentukan skema *Crank-Nicolson*. Untuk mempermudah pensimulasian sistem ini digunakanlah bantuan program MATLAB.

Hasil simulasi menunjukkan bahwa pada tepi luka migrasi sel endotel terjadi ketika $t = 0,1$. Sedangkan pada daerah tengah luka masih terjadi perubahan kepadatan sel endotel, baik peningkatan maupun penurunan. Perubahan terbesar kepadatan sel endotel terjadi ketika $t = 0,4$. Simulasi perubahan kepadatan sel endotel terhadap perubahan ruang r menunjukkan terjadinya perubahan secara dinamis dan membentuk satu pola tertentu.

Sedangkan, saat $t = 0,1$ di daerah tepi luka, kadar fibronectin mengalami peningkatan karena terjadi produksi fibronectin oleh sel endotel hingga mencapai kadar yang dibutuhkan sel endotel untuk adhesi ke matriks ekstraseluler. Sama halnya dengan kepadatan sel endotel, pada daerah tengah luka kadar fibronectin juga mengalami peningkatan dan penurunan. Hal ini dikarenakan, produksi fibronectin dipengaruhi oleh sel endotel yang dapat menyebabkan peningkatan.

Setelah diproduksi, fibronektin akan diserap oleh sel endotel guna adhesi ke matriks ekstraseluler.

Selain itu, saat $t = 0,1$ di daerah tepi luka, konsentrasi TAF mengalami peningkatan karena akan digunakan sebagai perangsang sel endotel untuk bermigrasi ke daerah tepi luka. Sedangkan pada tengah daerah luka, konsentrasi TAF akan mengalami peningkatan dan penurunan menyesuaikan dengan konsentrasi TAF yang dibutuhkan untuk merangsang sel endotel agar bermigrasi ke daerah luka. Sehingga pola perubahan konsentrasi TAF terhadap ruang r hampir sama dengan pola perubahan kepadatan sel endotel terhadap ruang r .

Ketika dilakukan perubahan parameter λ menjadi 0,1, perubahan kepadatan sel endotel akibat migrasi dan adhesi ke matriks ekstraseluler menurun jika dibandingkan ketika $\lambda = 0$. Selain kepadatan sel endotel, fibronektin dan konsentrasi TAF juga mengalami penurunan. Hal ini akan mengakibatkan proses angiogenesis berjalan secara lambat. Peningkatan λ ini dapat dipengaruhi oleh faktor usia. Ketika usia seseorang semakin bertambah (usia muda ke usia tua), maka nilai λ akan bertambah pula.

4.2 Saran

Simulasi model angiogenesis dalam penyembuhan luka yang telah dilakukan pada penelitian ini, hanya dilakukan dengan perubahan nilai satu parameter saja. Oleh karena itu, untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan simulasi dengan melakukan perubahan-perubahan nilai parameter. Selain itu, juga dapat dilakukan penelitian tentang simulasi model angiogenesis ini dengan metode-metode lain yang sekiranya lebih akurat jika dibandingkan dengan metode *Crank-Nicolson*.

DAFTAR PUSTAKA

- Anderson, A.R.A. dan Chaplain, M.A.J.. 1998. *Continuous and Discrete Mathematical Models of Tumor-induced Angiogenesis*. *Bulletin of Mathematical Biology*. Vol. 60 Hal. 857-899.
- Anonim. 2012. *TI215-032049-622-12*. (online) (<http://www.mdp.ac.id/materi/2011-2012-1/TI215/032049/TI215-032049-622-12.docx>) diakses tanggal 21 Mei 2014, 15.00.
- Arnold, J., Anderson, A.R.A., Chaplain, M.A.J., dan Schor, S.. 2008. *Mathematical Modelling of Angiogenesis in Wound Healing*. University Of Dundee.
- As-Sa'di, S.S.B.N.. 2007. *Tafsir As-Sa'di*. Jakarta: Pustaka Sahifa.
- Campos, M.D., Romao, C.E., dan Laura, L.F.M.. 2014. *Linearization Technique and its Application to Numerical Solution of Bidimensional Nonlinear Convection Diffusion Equation*. *Applied Mathematical Sciences*. Vol. 8 No. 15 Hal. 743-750.
- Esmaralda, C.. 2008. *Kadar Fibronektin Plasma pada Penderita Sirosis Hati Berdasarkan Keparahan*. Tesis. USU e-Repository.
- Fawcet, D.W.. 2002. *Buku Ajar Histologi*. Jakarta: Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- Frisca, Caroline, T.S., dan Ferry, S.. 2009. *Angiogenesis: Patofisiologi dan Aplikasi Klinik*. JKM. Vol. 8 no. 2 Hal. 174-187.
- Kalangi, S.J.R.. 2011. *Peran Integrin pada Angiogenesis Penyembuhan Luka*. CDK 184. Vol. 38 No. 3 Hal. 177-181.
- Keperawatan, B.. 2012. *Jenis Luka*. (online) (<http://askep-net.blogspot.com/2012/06/jenis-luka.html>) diakses tanggal 29 Maret 2014, 06.00.
- Law, A.M., dan Kelton, D.W.. 1991. *Simulation Modeling and Analysis*. New York: McGraw-Hill.
- Ledder, G.. 2005. *Differential Equations: A Modeling Approach*. New York: McGraw-Hill.

- Noor, W.. 2012. *Zat perantara Kimiawi Endothelins (ET) pada Sel Endotel*. (online) (<http://wanenoor.blogspot.com/2012/11/zat-perantara-kimiawi-endothelins-et.html#.U-vYpmNufDc>) diakses tanggal 12 Juni 2014, 14.00.
- Nugroho, T.S.. 2005. Pengaruh Infiltrasi Levobupivakain 0,25% terhadap kuantitas Angiogenesis Tikus Wistar pada Proses Penyembuhan Luka Insisi Hari ke 5. (online) (<http://core.kmi.open.ac.uk/display/11713059>) diakses tanggal 29 Maret 2014, 06.30.
- Shahab, A.. 2009. *Rahasia Dibalik Selapis Sel Endotel*. (online) (<http://dokteralwi.blogspot.com/2009/07/rahasia-sel-endotel.html>) diakses tanggal 08 Mei 2014, 11.00.
- Soedjo, P.. 1995. *Asas-asas Matematika Fisika dan Teknik*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Spiegel, M.R. dan Wospakrik, H.J.. 1999. *Analisis Vektor dan Suatu Pengantar Analisis Tensor*. Jakarta: Erlangga.
- Susanto, K.. 2009. *Bab 6*. (online) (<http://175.45.187.195/Titipan-Files/bahan%20wisuda%20periode%20IV/2009/KRISSANTIAS%20SUTANTO%20%280910713018%29/FULLTEXT/8.%20Bab%206.doc>) diakses tanggal 10 Mei 2014, 13.00.
- Triatmodjo, B.. 2002. *Metode Numerik Dilengkapi dengan Program Komputer*. Yogyakarta: Beta offset.
- Zaidan, A.K.. 2010. *Hikmah Kisah-kisah dalam Al-Qur'an*. Jakarta: Darus Sunnah.

LAMPIRAN

Lampiran 1

Program simulasi model matematika angiogenesis dalam penyembuhan luka dengan menggunakan metode beda hingga skema *Crank-Nicolson* adalah sebagai berikut

```
clc, clear all
Dn = 0.00035;
lamda = 0;
alfa = 0.1;
W = 0.05;
K = 0.1;
X = 0.38;
rho = 0.34;
dr = 0.001;
dt = 0.1;
mwaktu = 1;

tic;
% Interval t dan r
r = [0:dr:1];
Mr = length(r);

% kondisi awal
n = zeros(Mr, 1);
f = zeros(Mr, 1);
c = zeros(Mr, 1);

for i = 1:Mr
    n(i) = 0.9;
    c(i) = 10^(-10);
    f(i) = 0.3;
end

a0 = 1/dt;
a1 = (Dn) / (2*dr^2);
a2 = (X) / (8*dr^2);
a3 = (X) / (2*dr^2);
a4 = (rho) / (8*dr^2);
a5 = (rho) / (2*dr^2);
b1 = W/2;
b2 = K/2;
b3 = lamda/2;
b4 = alfa/2;

% Boundary
n(1) = 0;
f(1) = 0;
c(1) = 1;
% MEMBUAT VEKTOR W (INITIAL)
```

```

v=zeros(3*Mr,1);
j=0;k=1;
for i=1:3:3*Mr
    v(i)=n(k);
    v(i+1)=f(k);
    v(i+2)=c(k);
    k=k+1;
end

nn(1)=n(Mr);
ff(1)=f(Mr);
cc(1)=c(Mr);
nnn(:,1)=n;
fff(:,1)=f;
ccc(:,1)=c;
kwaktu=1
for waktu=dt:dt:mwaktu
    % MEMBUAT MATRIKS JACOBIAN
    J=zeros(3*Mr,3*Mr);
    J(1,1)=a0+2*a1+a3*(c(2)-2*c(1))+a5*(f(2)-2*f(1));
    J(1,2)=-2*a5*n(1);
    J(1,3)=-2*a3*n(1);
    J(1,4)=-a1+a2*(c(2))+a4*(f(2));
    J(1,5)=a4*(n(2))+a5*(n(1));
    J(1,6)=a2*(n(2))+a4*(n(1));
    col=2;
    for i=4:3:3*(Mr-1)
        J(i,3*(col-2)+1)=-a1-a2*(c(col+1)-c(col-1))-a4*(f(col+1)-f(col-1));
        J(i,3*(col-2)+2)=-a4*(n(col+1)-n(col-1))+a5*n(col);
        J(i,3*(col-2)+3)=-a2*(n(col+1)-n(col-1))+a3*n(col);
        J(i,3*(col-2)+4)=a0+2*a1+a3*(c(col+1)-2*c(col)+c(col-1))+a5*(f(col+1)-2*f(col)+f(col-1));
        J(i,3*(col-2)+5)=-2*a5*n(col);
        J(i,3*(col-2)+6)=-2*a3*n(col);
        J(i,3*(col-2)+7)=-a1+a2*(c(col+1)-c(col-1))+a4*(f(col+1)-f(col-1));
        J(i,3*(col-2)+8)=a4*(n(col+1)-n(col-1))+a5*n(col);
        J(i,3*(col-2)+9)=a2*(n(col+1)-n(col-1))+a4*n(col);
        col=col+1;
    end
    i=3*(Mr-1)+1;
    J(i,3*(col-2)+1)=-a1-a2*(-c(col-1))-a4*(-f(col-1));
    J(i,3*(col-2)+2)=-a4*(-n(col-1))+a5*n(col);
    J(i,3*(col-2)+3)=-a2*(-n(col-1))+a3*n(col);
    J(i,3*(col-2)+4)=a0+2*a1+a3*(-2*c(col)+c(col-1))+a5*(-2*f(col)+f(col-1));
    J(i,3*(col-2)+5)=-2*a5*n(col);
    J(i,3*(col-2)+6)=-2*a3*n(col);

    % Jacobian untuk f dan c
    for i=2:3:3*(Mr)
        col=1;

```

```

for j=1:3*Mr
    if i-j==1;
        % f
        J(i,j)=-b1+b2*f(col);
        J(i,j+1)=a0+b2*n(col);
        % c
        J(i+1,j)=b4*c(col);
        J(i+1,j+2)=a0+b3+b4*n(col);
        col=1+col;
    end
end

% fungsi Theta
h=zeros(3*Mr,1);
j=1;
for k=1:3:3*Mr
    if j==1
        h(1)=a0*n(j)+a1*(n(j+1)-2*n(j));
    elseif j>=2 && j<Mr
        h(k)=a0*n(j)+a1*(n(j+1)-2*n(j)+n(j-1));
    elseif j==Mr
        h(k)=a0*n(j)+a1*(-2*n(j)+n(j-1));
    end
    h(k+1)=a0*f(j)+b1*(n(j));
    h(k+2)=a0*c(j)-b3*c(j);
    j=j+1;
end

v=(J')\ (h);
k=1;
for i=1:3:3*Mr
    n(k)=v(i);
    f(k)=v(i+1);
    c(k)=v(i+2);
    k=k+1;
end

% Boundary
kwaktu=kwaktu+1
nn(kwaktu)=n(Mr);
ff(kwaktu)=f(Mr);
cc(kwaktu)=c(Mr);
nnn(:,kwaktu)=n;
fff(:,kwaktu)=f;
ccc(:,kwaktu)=c;
end
disp(['Lama Proses Penghitungan, yaitu ',num2str(toc/60),' menit'])
if mwaktu~=0
    t=[0:dt:mwaktu];
    figure(1)
    plot(t,nn,'LineWidth',2)
    xlabel('t')
    ylabel('n(r,t)')
    title('Kepadatan sel endhotel')
end

```

```

grid on
figure(2)
plot(t,ff,'LineWidth',2)
xlabel('t')
ylabel('f(r,t)')
title('Kadar Fibronektin (nanogram/ml)')
grid on
figure(3)
plot(t,cc,'LineWidth',2)
xlabel('t')
ylabel('c(r,t)')
title('Konsentrasi faktor angiogenic')
grid on
figure(4)
surf(t,r,nnn)
xlabel('t')
ylabel('r')
zlabel('n(r,t)')
title('Kepadatan sel endhotel')
grid on
figure(5)
surf(t,r,fff)
xlabel('t')
ylabel('r')
zlabel('f(r,t)')
title('Kadar Fibronektin (nanogram/ml)')
grid on
figure(6)
surf(t,r,ccc)
xlabel('t')
ylabel('r')
zlabel('c(r,t)')
title('Konsentrasi faktor angiogenic')
grid on
end
figure(7)
plot(r,n,'LineWidth',2)
xlabel('r')
ylabel('n(r,t)')
title('Kepadatan sel endhotel')
grid on
figure(8)
plot(r,f,'LineWidth',2)
xlabel('r')
ylabel('f(r,t)')
title('Kadar Fibronektin (nanogram/ml)')
grid on
figure(9)
plot(r,c,'LineWidth',2)
xlabel('r')
ylabel('c(r,t)')
title('Konsentrasi faktor angiogenic')
grid on

```