

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA INTERAKSI
SEL T CD4⁺, SEL T CD8⁺, *INTERLEUKIN-2* DAN SEL TUMOR**

SKRIPSI

**OLEH
ROSA MAULIDA PUTRI
NIM. 210601110009**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2026**

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA INTERAKSI
SEL T CD4⁺, SEL T CD8⁺, *INTERLEUKIN-2* DAN SEL TUMOR**

SKRIPSI

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

**Oleh
Rosa Maulida Putri
NIM. 210601110009**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
2026**

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA INTERAKSI
SEL T CD4⁺, SEL T CD8⁺, *INTERLEUKIN-2* DAN SEL TUMOR**

SKRIPSI

**Oleh
Rosa Maulida Putri
NIM. 210601110009**

Telah Disetujui untuk Diuji

Malang, 29 Mei 2026

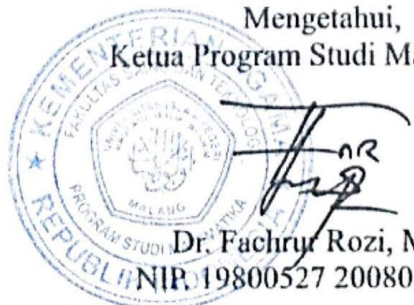
Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II


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


Dr. Ach. Nashichuddin, M.A.
NIP. 19730705 200003 1 002

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika


Dr. Fachrur Rozi, M.Si.
NIP. 19800527 200801 1 012

**ANALISIS DINAMIK MODEL MATEMATIKA INTERAKSI
SEL T CD4⁺, SEL T CD8⁺, *INTERLEUKIN-2* DAN SEL TUMOR**

SKRIPSI

Oleh
Rosa Maulida Putri
NIM. 210601110009

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

Tanggal, 17 Juni 2026

Ketua Penguji : Ari Kusumastuti, M.Si.



Anggota Penguji 1 : Dr. Heni Widayani, M.Si.



Anggota Penguji 2 : Dr. Usman Pagalay, M.Si.



Anggota Penguji 3 : Dr. Ach. Nashichuddin, M.A.



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika




Dr. Fachrur Rozi, M.Si.
NIP. 19800527 200801 1 012

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Rosa Maulida Putri
NIM : 210601110009
Program Studi : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika Interaksi Sel T
CD4⁺, Sel T CD8⁺, *Interleukin-2* dan Sel Tumor

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

Malang, 17 Juni 2026

Yang Membuat Pernyataan,



Rosa Maulida Putri
NIM. 210601110009

MOTO

Tidak ada kata terlambat bagi siapa pun yang mau terus berusaha.
Tidak perlu menjadikan hidup orang lain sebagai standar hidup diri sendiri,
karena setiap orang memiliki proses dan versi terbaiknya masing-masing.
Yang terpenting adalah selalu introspeksi diri dan terus berusaha menjadi lebih
baik dari sebelumnya.

PERSEMBAHAN

Segala puji bagi Allah SWT atas segala nikmat, pertolongan, rahmat, dan kasih sayang-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi ini.

Dengan penuh rasa syukur dan segenap ketulusan hati, skripsi ini penulis persembahkan kepada:

1. Ayah tercinta, Jayus Rifa'i, yang senantiasa mengusahakan yang terbaik demi terwujudnya impian putri kecilnya. Meskipun sering mengeluh dan merasa lelah, Ayah tidak pernah sekalipun menyerah dalam mendukung, mendoakan, dan memperjuangkan cita-cita penulis. Terima kasih atas segala pengorbanan, kasih sayang, dan kerja keras yang telah diberikan hingga penulis dapat sampai pada titik ini.
2. Ibu tercinta, Siti Maysaroh, yang telah lebih dahulu berpulang menghadap Allah SWT pada tujuh belas tahun yang lalu. Ibu merupakan madrasah pertama bagi penulis, sosok yang selalu tegas dalam mendidik dan menanamkan pentingnya pendidikan bagi anak-anaknya. Meskipun Ibu tidak dapat menyaksikan pencapaian ini secara langsung, kasih sayang, doa, dan kenangan tentang Ibu senantiasa menjadi kekuatan yang mengiringi setiap langkah penulis hingga hari ini.
3. Kakak tersayang, Asma'ul Khusna, yang selalu berusaha menjadi kakak sekaligus sosok ibu bagi penulis. Terima kasih atas perhatian, dukungan, ketenangan, serta semangat yang selalu diberikan dalam setiap proses yang penulis lalui.
4. Kedua keponakan penulis, Syafira dan Lolita, yang senantiasa menjadi penghibur dan menghadirkan kebahagiaan di saat penulis merasa lelah maupun sedih.
5. Guru, dosen, nenek, saudara-saudara, sahabat, serta teman spesial penulis, yang selalu memberikan dukungan, doa, motivasi, dan berbagai kebaikan yang sangat berarti dalam perjalanan penulis menyelesaikan skripsi ini.

Semoga Allah SWT membalas segala kebaikan, doa, kasih sayang, dan pengorbanan yang telah diberikan kepada penulis dengan balasan yang berlipat ganda serta keberkahan di dunia dan akhirat.

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh

Segala puji dan rasa syukur penulis sampaikan kepada Allah SWT atas karunia dan petunjuk-Nya yang menjadikan penulis mampu dalam proses penyusunan skripsi yang berjudul “Analisis Dinamik Model Matematika Interaksi Sel T CD4⁺, Sel T CD8⁺, *Interleukin-2* dan Sel Tumor”. Sholawat dan salam selalu tercurahkan kepada Nabi Muhammad SAW, sebagaimana beliau merupakan teladan bagi umat manusia dan yang telah menghadirkan cahaya pengetahuan dan kebenaran untuk semua umat.

Skripsi ini disusun sebagai salah satu syarat untuk meraih gelar Sarjana Matematika di Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Proses penyusunan skripsi ini tidak pernah terlepas dari motivasi, bimbingan, serta bantuan dari beberapa pihak. Oleh karena itu, dengan penuh kerendahan hati, penulis ingin menyampaikan rasa terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. Hj. Ilfi Nurdiana, M.Si., CAHRM., CRMP., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Dr. Agus Mulyono, M.Kes., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Fachrur Rozi, M.Si., selaku Ketua Program Studi Matematika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Prof. Dr. Hj. Sri Harini, M.Si., selaku Dosen Wali penulis, atas saran-saran yang telah diberikan kepada penulis.
5. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku Dosen Pembimbing I, atas ilmu dan kesabaran beliau yang telah membimbing penulis dalam penyusunan proposal skripsi.
6. Dr. Ach. Nashichuddin, M.A., selaku Dosen Pembimbing II, atas bimbingan dan masukan berharga selama penyusunan skripsi ini.
7. Ari Kusumastuti, M.Si., selaku Ketua Penguji dalam seminar hasil, yang telah memberikan kritik dan saran dalam proses penyusunan skripsi ini.

8. Dr. Heni Widayani., M.Si., selaku Anggota Penguji I, atas masukan dan arahan dalam proses penyusunan skripsi ini.
9. Seluruh dosen dan staf Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi atas ilmu, dukungan, serta kontribusinya selama penulis menempuh pendidikan.
10. Almarhumah ibunda tercinta, yang meskipun telah berpulang ke rahmatullah, tetap menjadi sumber semangat dan kekuatan bagi penulis.
11. Ayah dan kakak tercinta, atas motivasi, dan doa yang selalu mengiringi langkah penulis.
12. Teman-teman mahasiswa Angkatan 2021 Program Studi Matematika atas dukungannya.
13. Semua pihak yang tidak dapat disebutkan satu per satu yang turut membantu penulis dalam penyusunan skripsi ini.

Semoga Allah SWT melimpahkan rahmat dan karunia-Nya kepada kita semua. Penulis berharap, dengan ridha dan pertolongan-Nya, skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis sendiri maupun bagi pembaca. Amin.

Wassalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, 17 Juni 2026

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTO	vi
PERSEMBAHAN	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
DAFTAR SIMBOL	xiv
DAFTAR LAMPIRAN	xv
ABSTRAK	xvi
ABSTRACT	xvii
مستخلص البحث	xviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	8
1.3 Tujuan Penelitian	8
1.4 Manfaat Penelitian	8
1.5 Batasan Penelitian	9
1.6 Definisi Istilah	10
BAB II KAJIAN PUSTAKA	12
2.1 Teori Pendukung	12
2.1.1 Model Matematika Interaksi Sel T CD4 ⁺ , Sel T CD8 ⁺ , IL-2 dan Sel Tumor	12
2.1.2 Persamaan Diferensial	20
2.1.3 Persamaan Diferensial Biasa	20
2.1.4 Sistem Persamaan Diferensial Biasa	21
2.1.5 Titik Keseimbangan	23
2.1.6 Linierisasi	24
2.1.7 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	27
2.1.8 Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan	28
2.2 Analisis Sensitivitas Parameter	29
2.3 Sistem Imun	32
2.3.1 Sel T CD4 ⁺	33
2.3.2 Sel T CD8 ⁺	34
2.3.3 <i>Interleukin-2</i>	35
2.4 Sel Tumor	37
2.5 Imunoterapi	38
2.6 Penyembuhan Penyakit dalam Al-Qur'an	40
2.7 Kajian Topik dengan Teori Pendukung	42
BAB III METODE PENELITIAN	45
3.1 Jenis Penelitian	45

3.2	Pra Penelitian	45
3.3	Tahapan Penelitian	46
BAB IV	HASIL DAN PEMBAHASAN.....	50
4.1	Analisis Dinamik Model Matematika	50
4.1.1	Titik Keseimbangan.....	54
4.1.2	Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan	72
4.2	Simulasi Numerik	82
4.3	Analisis Sensitivitas Parameter.....	91
4.3.1	Analisis Sensitivitas pada Titik Keseimbangan E_1	92
4.3.2	Analisis Sensitivitas pada Titik Keseimbangan E_2	94
4.3.3	Analisis Sensitivitas pada Titik Keseimbangan E_3	99
4.3.4	Analisis Sensitivitas pada Titik Keseimbangan E_4	116
4.4	Pemanfaatan Model Matematika Interaksi Sistem Imun dan Sel Tumor dalam Ikhtiar Penyembuhan Penyakit menurut Perspektif Islam ..	147
BAB V	PENUTUP.....	150
5.1	Kesimpulan	150
5.2	Saran.....	151
	DAFTAR PUSTAKA.....	152
	LAMPIRAN.....	154
	RIWAYAT HIDUP.....	180

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Kompartemen Model.....	13
Gambar 4.1 Plot Dinamika Konsentrasi <i>Interleukin-2</i> $I(t)$ untuk $t \in [0,900]$	83
Gambar 4.2 Plot Dinamika Sel T CD4 ⁺ $C_1(t)$ untuk $t \in [0,900]$	84
Gambar 4.3 Plot Dinamika Sel T CD8 ⁺ $C_2(t)$ untuk $t \in [0,900]$	85
Gambar 4.4 Plot Dinamika Sel Tumor $T(t)$ untuk $t \in [0,900]$	86
Gambar 4.5 Potret Fase 3D Menuju Titik Kesetimbangan E_3	87
Gambar 4.6 Grafik Fungsi $f(s)$ dan titik kritis s^*	88
Gambar 4.7 Plot Pengaruh variasi parameter s terhadap dinamika populasi sel T CD8 ⁺ (C_2)	89
Gambar 4.8 Plot Pengaruh variasi parameter s terhadap dinamika populasi sel T CD4 ⁺ (C_1)	90
Gambar 4.9 Dinamika populasi sel tumor untuk variasi parameter laju kematian sel T CD8 ⁺ (μ_2) sebesar -10% , nilai dasar, dan $+10\%$ untuk $t \in [0,200]$	145

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1 Definisi Variabel pada Model.....	51
Tabel 4.2 Rentang Nilai Parameter Model	51
Tabel 4.3 Nilai Parameter Untuk Simulasi.....	52
Tabel 4.4 Nilai indeks sensitivitas parameter s , μ_1 , dan μ_2 terhadap variabel keluaran pada setiap titik kesetimbangan.....	143

DAFTAR SIMBOL

Untuk memudahkan pemahaman terhadap model yang digunakan, berikut disajikan penjelasan dari setiap simbol yang digunakan dalam penelitian ini:

$I(t)$	: Konsentrasi <i>interleukin-2</i>
$C_1(t)$	: Populasi sel T CD4 ⁺
$C_2(t)$	: Populasi sel T CD8 ⁺
$T(t)$	: Populasi sel tumor
β	: Laju produksi IL-2 oleh sel T CD4 ⁺
μ_0	: Laju degradasi IL-2
s	: Sumber eksternal IL-2
k_1	: Laju Stimulasi sel T CD4 ⁺ oleh sel tumor
μ_1	: Laju kematian sel T CD4 ⁺
k_2	: Laju stimulasi sel T CD8 ⁺ oleh sel tumor
μ_2	: Laju kematian sel T CD8 ⁺
σ	: Laju proliferasi maksimum sel T CD8 ⁺ oleh IL-2
g	: Konstanta setengah saturasi IL-2
λ	: Laju pertumbuhan sel tumor
K	: Kapasitas dukung sel tumor
a	: Laju penghancuran tumor oleh sel T CD8 ⁺

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Script Maple untuk Titik Keseimbangan.....	154
Lampiran 2 Script Maple untuk Kestabilan Titik Keseimbangan.....	156
Lampiran 3 Script Python untuk Simulasi Numerik.....	158
Lampiran 4 Script Python untuk Grafik Fungsi $f(s)$ dan Titik Kritis s^*	162
Lampiran 5 Script Python untuk Plot Dinamika Sel T CD8 ⁺ C_2 untuk Variasi pada Parameter s	163
Lampiran 6 Script Python untuk Plot Dinamika Sel T CD4 ⁺ C_1 untuk Variasi pada Parameter s	165
Lampiran 7 Script Maple Indeks Sensitivitas Parameter	167

ABSTRAK

Putri, Rosa Maulida. 2026. **Analisis Dinamik Model Matematika Interaksi Sel T CD4⁺, Sel T CD8⁺, Interleukin-2 dan Sel Tumor**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
Pembimbing: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Dr. Ach. Nashichuddin, M.A.

Kata kunci: sel tumor, interleukin-2, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, analisis dinamik, analisis sensitivitas.

Penelitian ini bertujuan untuk menganalisis dinamika model matematika interaksi antara interleukin-2 (IL-2), sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel tumor yang dikembangkan oleh Dixon dkk. (2024), serta mengidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor melalui analisis sensitivitas. Analisis dilakukan melalui beberapa tahap, yaitu penentuan titik kesetimbangan, analisis parameter ambang sistem, analisis kestabilan menggunakan matriks Jacobian dan nilai eigen, simulasi numerik, serta analisis sensitivitas lokal menggunakan *normalized sensitivity index*. Hasil penelitian menunjukkan bahwa model memiliki empat titik kesetimbangan, dengan tiga titik kesetimbangan layak secara biologis dan satu titik kesetimbangan tidak layak secara biologis untuk nilai parameter yang digunakan. Analisis kestabilan menunjukkan bahwa hanya satu titik kesetimbangan yang bersifat stabil asimtotik lokal, sedangkan titik kesetimbangan lainnya bersifat tidak stabil. Simulasi numerik mendukung hasil analisis teoritis, di mana solusi sistem menuju titik kesetimbangan stabil E_3 setelah mengalami respons transien berupa osilasi teredam. Hasil analisis sensitivitas pada titik kesetimbangan E_3 dan E_4 menunjukkan bahwa parameter yang berkaitan langsung dengan dinamika sel imun memiliki pengaruh paling dominan terhadap populasi sel tumor, yaitu parameter laju stimulasi dan laju kematian sel T CD8⁺ pada titik kesetimbangan E_3 , serta parameter laju stimulasi dan laju kematian sel T CD4⁺ pada titik kesetimbangan E_4 , sedangkan parameter yang berkaitan dengan regulasi IL-2 secara tidak langsung memberikan pengaruh yang relatif kecil. Secara biologis, hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan aktivitas sel imun, baik oleh sel T CD4⁺ maupun sel T CD8⁺, serta penurunan laju kematian kedua jenis sel imun tersebut, berperan penting dalam menekan pertumbuhan sel tumor sehingga dapat mendukung efektivitas pengendalian sel tumor melalui pendekatan imunoterapi.

ABSTRACT

Putri, Rosa Maulida. 2026. **Dynamic Analysis of a Mathematical Model of Interactions among CD4⁺ T Cells, CD8⁺ T Cells, Interleukin-2, and Tumor Cells.** Undergraduate Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
Advisors: (1) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (2) Dr. Ach. Nashichuddin, M.A.

Keywords: tumor cells, interleukin-2, CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, dynamic analysis, sensitivity analysis.

This study aims to analyze the dynamics of a mathematical model describing the interaction between interleukin-2 (IL-2), CD4⁺ T cells, CD8⁺ T cells, and tumor cells developed by Dixon et al. (2024), as well as to identify the parameters that most significantly influence the tumor cell population through sensitivity analysis. The analysis is carried out through several stages, namely the determination of equilibrium points, threshold parameter analysis of the system, stability analysis using the Jacobian matrix and eigenvalues, numerical simulations, and local sensitivity analysis using the normalized sensitivity index. The results show that the model has four equilibrium points, with three biologically feasible equilibrium points and one biologically infeasible equilibrium point for the chosen parameter values. Stability analysis indicates that only one equilibrium point is locally asymptotically stable, while the other equilibrium points are unstable. Numerical simulations support the theoretical analysis, where the system trajectories approach the stable equilibrium point E_3 after exhibiting transient damped oscillations. The sensitivity analysis results at equilibrium points E_3 and E_4 show that parameters directly related to immune cell dynamics have the most dominant influence on the tumor cell population, namely the stimulation rate and death rate of CD8⁺ T cells at E_3 , as well as the stimulation rate and death rate of CD4⁺ T cells at E_4 . Meanwhile, parameters associated with IL-2 regulation indirectly have a relatively small influence. Biologically, these results indicate that enhancing immune cell activity, both CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells, as well as reducing the death rates of these immune cells, plays an important role in suppressing tumor cell growth and may support the effectiveness of tumor control through an immunotherapy approach.

مستخلص البحث

بوتري، روزا موليدا. ٢٠٢٦. التحليل الديناميكي لنموذج رياضي لتفاعل خلايا $CD4^+$ T وخلايا $CD8^+$ والإنترلوكين-2 والخلايا الورمية. أطروحة (بحث تخرج). برنامج دراسة الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانغ.
المشرفان: (1) د. عثمان بقلاي، ماجستير في العلوم، (2) أتش. ناشيخ الدين، ماجستير.

الكلمات المفتاحية: الخلايا الورمية، الإنترلوكين-2، خلايا $CD4^+$ T ، خلايا $CD8^+$ T ، التحليل الديناميكي، تحليل الحساسية.

تهدف هذه الدراسة إلى تحليل ديناميكيات نموذج رياضي يصف التفاعل بين إنترلوكين-2 ($IL-2$) ، وخلايا $CD4^+$ T ، وخلايا $CD8^+$ T القاتلة، والخلايا الورمية، والذي طوّره ديكسون وآخرون (2024)، بالإضافة إلى تحديد المعلومات الأكثر تأثيراً في عدد الخلايا الورمية من خلال تحليل الحساسية. تم إجراء التحليل عبر عدة مراحل تشمل تحديد نقاط الاتزان، وتحليل العتبات الخاصة بمعلمات النظام، ودراسة الاستقرار باستخدام مصفوفة جاكوبي والقيم الذاتية، وإجراء المحاكاة العددية، وتحليل الحساسية المحلية باستخدام مؤشر الحساسية المعياري. أظهرت النتائج أن النموذج يحتوي على أربع نقاط اتزان، ثلاث منها قابلة للتفسير بيولوجياً، في حين أن نقطة اتزان واحدة غير قابلة للتفسير البيولوجي وفق قيم المعلمات المستخدمة. كما بيّن تحليل الاستقرار أن نقطة اتزان واحدة فقط مستقرة استقراراً مقارباً محلياً، بينما تكون بقية نقاط الاتزان غير مستقرة. وتؤكد المحاكاة العددية النتائج النظرية، حيث يتجه حل النظام نحو نقطة الاتزان المستقرة E_3 بعد سلوك انتقالي يتمثل في تذبذبات متخامدة. كما أظهرت نتائج تحليل الحساسية عند نقطتي الاتزان E_3 و E_4 أن المعلمات المرتبطة مباشرة بديناميكيات الخلايا المناعية تمتلك التأثير الأكبر على عدد الخلايا الورمية، وهي معدل تحفيز ومعدل موت خلايا $CD8^+$ T عند النقطة E_3 ، وكذلك معدل تحفيز ومعدل موت خلايا $CD4^+$ T عند النقطة E_4 . في المقابل، فإن المعلمات المرتبطة بتنظيم $IL-2$ تؤثر بشكل غير مباشر وبدرجة ضعيفة نسبياً. ومن الناحية البيولوجية، تشير هذه النتائج إلى أن تعزيز نشاط الخلايا المناعية، سواء خلايا $CD4^+$ أو $CD8^+$ ، وتقليل معدلات موتهما، يلعب دوراً مهماً في تثبيط نمو الخلايا الورمية، مما قد يدعم فعالية التحكم في الخلايا الورمية من خلال نهج العلاج المناعي.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Sel tumor merupakan sel abnormal yang mengalami pertumbuhan tidak terkendali akibat terganggunya regulasi siklus sel dalam suatu jaringan tubuh. Pada kondisi normal, sel menjalani siklus hidup secara teratur yang meliputi pembelahan, diferensiasi, dan kematian terprogram (apoptosis) guna menjaga keseimbangan dan fungsi jaringan. Namun, mutasi genetik yang terjadi pada sel dapat menyebabkan hilangnya kemampuan untuk merespons sinyal penghambat pertumbuhan, sehingga sel tetap berkembang meskipun telah menerima sinyal untuk berhenti (Hanahan & Weinberg, 2011). Sel yang mengalami perubahan tersebut kemudian berkembang menjadi sel tumor yang mampu menghindari proses apoptosis serta mempertahankan proliferasi secara terus-menerus. Dalam perkembangannya, sel tumor juga dapat memodifikasi lingkungan mikro di sekitarnya, seperti merangsang pembentukan pembuluh darah baru (angiogenesis) dan berinteraksi dengan berbagai komponen seluler dalam jaringan. Hal ini menunjukkan bahwa pertumbuhan sel tumor merupakan proses biologis yang kompleks dan melibatkan interaksi berbagai komponen dalam suatu sistem jaringan tubuh.

Dalam menghadapi perkembangan sel tumor tersebut, sistem imun memiliki peran penting dalam menjaga keseimbangan tubuh melalui mekanisme *immune surveillance*, yaitu kemampuan untuk mengenali dan mengeliminasi sel yang mengalami perubahan (Kirschner & Panetta, 1998). Respon imun terhadap sel tumor melibatkan berbagai komponen, terutama sel T yang terdiri dari sel T CD4⁺

dan sel T CD8⁺. Sel T CD4⁺ berfungsi sebagai sel pengatur yang mengoordinasikan respon imun melalui produksi sitokin, sedangkan sel T CD8⁺ bertindak sebagai sel efektor yang secara langsung menghancurkan sel tumor melalui mekanisme sitotoksik. Selain itu, *interleukin-2* (IL-2) merupakan sitokin penting yang berperan dalam meningkatkan proliferasi, diferensiasi, dan aktivasi sel T sehingga memperkuat respon imun terhadap sel tumor (Murphy & Weaver, 2016). Interaksi antara sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan IL-2 membentuk suatu sistem yang saling bergantung, di mana efektivitas respon imun dalam mengendalikan pertumbuhan sel tumor sangat ditentukan oleh keseimbangan dan kekuatan interaksi antar komponen tersebut.

Pemahaman terhadap mekanisme kerja sistem imun dalam melawan sel tumor menjadi dasar dalam pengembangan imunoterapi sebagai salah satu pendekatan pengobatan modern. Imunoterapi merupakan metode terapi yang bertujuan untuk meningkatkan atau memodulasi respon sistem imun agar lebih efektif dalam mengenali dan menghancurkan sel tumor. Salah satu pendekatan dalam imunoterapi adalah penggunaan sitokin seperti IL-2 yang berfungsi untuk meningkatkan proliferasi dan aktivitas sel T, khususnya sel T CD8⁺, dalam membunuh sel tumor (Kirschner & Panetta, 1998). Selain itu, imunoterapi juga berupaya mengatasi mekanisme evasi imun (penghindaran sistem imun) yang dilakukan oleh sel tumor terhadap sistem imun. Dengan demikian, keberhasilan imunoterapi sangat bergantung pada dinamika interaksi antara sel tumor dan komponen sistem imun, terutama sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan IL-2. Hal ini menunjukkan bahwa pemahaman yang mendalam terhadap interaksi tersebut tidak

hanya penting secara biologis, tetapi juga memiliki implikasi langsung dalam pengembangan strategi imunoterapi terhadap sel tumor.

Meskipun sistem imun memiliki kemampuan untuk mengeliminasi sel tumor, dalam kenyataannya sel tumor dapat mengembangkan berbagai mekanisme evasi imun (penghindaran sistem imun), seperti penurunan ekspresi antigen dan produksi faktor imunosupresif (McLane dkk., 2019). Hal ini menyebabkan terjadinya dinamika interaksi yang kompleks antara sel tumor dan sistem imun dalam suatu jaringan tubuh, yang dapat menghasilkan berbagai kemungkinan keadaan, seperti eliminasi sel tumor, kondisi dorman, maupun pertumbuhan sel tumor yang tidak terkendali. Kompleksitas dinamika tersebut menunjukkan bahwa interaksi antara sel tumor dan sistem imun tidak bersifat statis, melainkan berubah seiring waktu dan dipengaruhi oleh berbagai parameter biologis. Oleh karena itu, pendekatan deskriptif saja tidak cukup untuk memahami perilaku sistem secara menyeluruh, sehingga diperlukan suatu pendekatan kuantitatif melalui pemodelan matematika. Dalam penelitian ini, interaksi antara sel tumor, sel T $CD4^+$, sel T $CD8^+$, dan *interleukin-2* (IL-2) direpresentasikan dalam bentuk sistem persamaan diferensial nonlinier yang menggambarkan laju perubahan masing-masing komponen terhadap waktu (Strogatz, 2015). Melalui pendekatan ini, analisis dinamik dapat dilakukan secara lebih mendalam, seperti dalam menentukan titik kesetimbangan, menganalisis kestabilan sistem, serta mengidentifikasi parameter yang berpengaruh terhadap populasi sel tumor melalui analisis sensitivitas. Dengan demikian, pemodelan matematika menjadi alat yang penting untuk memahami karakteristik interaksi antara sel tumor dan sistem imun serta mengidentifikasi kondisi yang

memungkinkan sistem imun berhasil atau gagal dalam mengendalikan pertumbuhan sel tumor.

Salah satu penelitian yang relevan dalam kajian dinamika tumor-imun adalah model yang dikembangkan oleh Kirschner dan Panetta (1998), yang mengeksplorasi pengaruh imunoterapi berbasis *interleukin-2* terhadap interaksi antara sel tumor dan sistem imun, di mana variasi beberapa parameter dapat memengaruhi perilaku sistem terhadap pertumbuhan sel tumor. Pengembangan lebih lanjut dilakukan oleh Dixon dkk. (2024), yang memodelkan interaksi antara sel tumor, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, serta *interleukin-2*. Penelitian ini menekankan analisis dinamik populasi sel serta menunjukkan bahwa parameter biologis memiliki pengaruh terhadap respon imun dan ukuran tumor. Temuan ini menunjukkan bahwa perubahan parameter biologis memiliki peran penting dalam menentukan keberhasilan respon imun terhadap pertumbuhan sel tumor.

Penelitian lain oleh Elkaranshaw & Makhoul (2022) mengembangkan model interaksi tumor-imun dengan mempertimbangkan efek kemoterapi dan imunoterapi, serta menyoroti peran penting sel T CD4⁺ dalam memodulasi respon imun dan menghancurkan sel tumor. Hasil-hasil tersebut memperlihatkan bahwa parameter biologis memiliki peran yang berbeda-beda dalam memengaruhi interaksi antara sel tumor dan sistem imun. Oleh karena itu, analisis sensitivitas menjadi alat penting untuk mengidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor dalam sistem.

Berdasarkan berbagai penelitian tersebut, terlihat bahwa kajian dinamika tumor-imun telah berkembang dan menunjukkan pentingnya analisis kestabilan serta sensitivitas parameter dalam memahami perubahan perilaku sistem. Penelitian

ini difokuskan pada analisis dinamik model matematika interaksi antara sel tumor, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, serta *interleukin-2* yang menggunakan model awal Dixon dkk. (2024) sebagai dasar. Melalui pendekatan ini, penelitian bertujuan untuk mengkaji titik kesetimbangan dan kestabilan sistem, serta mengidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor pada keadaan setimbang melalui analisis sensitivitas parameter, sehingga diperoleh pemahaman yang lebih komprehensif mengenai interaksi antara sel tumor dan sistem imun.

Dalam pandangan Islam, usaha manusia untuk memahami suatu penyakit serta mengembangkan metode penyembuhan merupakan bagian dari ikhtiar yang diperintahkan oleh Allah SWT. Menjaga kesehatan adalah amanah dan tanggung jawab yang harus dipelihara, karena tubuh yang sehat menjadi modal utama untuk menjalankan berbagai aktivitas yang bermanfaat. Sabda Nabi Muhammad SAW juga menegaskan pentingnya kesehatan yaitu (Al-Bukhari, 2011):

“Ada dua nikmat yang sering dilalaikan oleh manusia: kesehatan dan waktu luang.” (HR. Bukhari).

Hadis ini menegaskan bahwa kesehatan adalah nikmat yang sangat berharga dan seringkali tidak disadari oleh manusia. Dengan memahami nilai kesehatan, seseorang terdorong untuk menjaga dan memeliharanya melalui pola hidup sehat, pencegahan penyakit, serta upaya ilmiah dalam menemukan metode penyembuhan. Oleh karena itu, penelitian dan inovasi ilmiah yang bermanfaat dapat dipandang sebagai bentuk usaha manusia untuk memberi manfaat bagi sesama, sejalan dengan pandangan Islam yang menempatkan kesehatan sebagai amanah yang harus dijaga dan disyukuri serta membolehkan ikhtiar pengobatan dan pengembangan metode

terapi modern selama tidak bertentangan dengan prinsip syariat dan membawa kemaslahatan bagi manusia (Yunta dkk, 2025).

Selain menjaga kesehatan sebagai bentuk ikhtiar dalam mempertahankan kehidupan, Islam juga menekankan pentingnya pengembangan ilmu pengetahuan sebagai sarana untuk memahami dan mengelola kehidupan secara lebih baik. Ilmu pengetahuan memungkinkan manusia untuk mengenali berbagai permasalahan, termasuk penyakit, serta mengembangkan solusi yang bermanfaat bagi kesejahteraan manusia. Oleh karena itu, aktivitas ilmiah tidak hanya memiliki nilai praktis, tetapi juga mengandung dimensi moral dan spiritual apabila diarahkan untuk kemaslahatan. Sejalan dengan hal tersebut, Islam tidak hanya memandang pentingnya ilmu, tetapi juga memuliakan orang-orang yang memiliki dan mengamalkannya.

Kemuliaan orang yang berilmu ditegaskan dalam Al-Qur'an sebagaimana firman Allah SWT (Kemenag, 2025a):

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا يَفْسَحِ اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ انشُزُوا فَانْشُزُوا يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ خَبِيرٌ (١١)

“Wahai orang-orang yang beriman, apabila dikatakan kepadamu “Berilah kelapangan di dalam majelis-majelis,” lapangkanlah, niscaya Allah akan memberi kelapangan untukmu. Apabila dikatakan, “Berdirilah,” (kamu) berdirilah. Allah niscaya akan mengangkat orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu beberapa derajat. Allah Maha Teliti terhadap apa yang kamu kerjakan” (QS. Al-Mujadalah: 11).

Ayat tersebut menegaskan bahwa kemuliaan seseorang tidak hanya ditentukan oleh keimanan, tetapi juga oleh ilmu pengetahuan yang dimiliki dan diamalkan. Allah SWT meninggikan derajat orang-orang yang beriman dan berilmu karena keduanya menjadikan manusia lebih dekat kepada kebenaran serta mampu memberikan manfaat bagi sesama. Ilmu yang dimaksud tidak hanya terbatas pada

aspek keagamaan, tetapi juga mencakup berbagai bidang ilmu lain yang berperan dalam kehidupan, termasuk ilmu matematika dan biomedis. Dengan demikian, setiap aktivitas ilmiah, termasuk penelitian dalam bidang matematika terapan yang berkaitan dengan kesehatan, dapat bernilai ibadah apabila diarahkan untuk kemaslahatan manusia (Ibnu Katsir, 2005).

Sejalan dengan hal tersebut, pengembangan ilmu pengetahuan dalam bidang kesehatan, khususnya yang berkaitan dengan sistem imun, merupakan salah satu bentuk kontribusi ilmiah dalam meningkatkan kualitas hidup manusia. Dalam konteks ini, interaksi antara sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, serta sitokin *Interleukin-2* (IL-2) memiliki peran penting dalam menentukan keberhasilan sistem imun dalam mengendalikan pertumbuhan sel tumor, terutama pada pendekatan imunoterapi. Kompleksitas interaksi tersebut menunjukkan bahwa dinamika sistem dipengaruhi oleh hubungan yang saling bergantung antar komponen, sehingga diperlukan model matematika yang mampu merepresentasikan mekanisme secara lebih spesifik dan dapat dianalisis secara matematis. Dengan menggunakan analisis sensitivitas parameter, dapat diidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor pada keadaan setimbang. Informasi tersebut memberikan gambaran mengenai parameter yang berperan dominan dalam mendukung efektivitas respon imun terhadap sel tumor. Oleh karena itu, kajian lebih lanjut terhadap dinamika sistem ini, dengan penekanan pada analisis sensitivitas parameter, menjadi penting untuk memperoleh pemahaman yang lebih komprehensif mengenai interaksi antara sel tumor dan sistem imun.

1.2 Rumusan Masalah

Mengacu pada latar belakang yang telah dijelaskan, maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana analisis dinamik pada model matematika interaksi antara sel T $CD4^+$, sel T $CD8^+$, *Interleukin-2* (IL-2), dan sel tumor yang didukung oleh simulasi numerik?
2. Bagaimana hasil analisis sensitivitas parameter terhadap populasi sel tumor dalam mendukung efektivitas imunoterapi?

1.3 Tujuan Penelitian

Mengacu pada rumusan masalah tersebut, maka tujuan dalam penelitian ini adalah:

1. Melakukan analisis dinamik pada model matematika interaksi antara sel T $CD4^+$, sel T $CD8^+$, *Interleukin-2* (IL-2), dan sel tumor yang didukung oleh simulasi numerik.
2. Menganalisis sensitivitas parameter terhadap populasi sel tumor pada keadaan setimbang dalam mendukung keberhasilan imunoterapi.

1.4 Manfaat Penelitian

Adapun manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Menambah pemahaman mengenai penerapan analisis dinamik dan analisis sensitivitas pada model matematika interaksi antara sistem imun dan sel tumor.

2. Memberikan informasi mengenai dinamika interaksi antara sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, Interleukin-2 (IL-2), dan sel tumor serta faktor-faktor yang memengaruhi pertumbuhan sel tumor dalam model.
3. Penelitian ini dapat dijadikan sebagai bahan kajian dan acuan dalam pengembangan model matematika maupun penelitian yang berkaitan dengan imunoterapi dan interaksi sistem imun terhadap sel tumor.

1.5 Batasan Penelitian

Untuk memperjelas ruang lingkup kajian dan menghindari pelebaran pembahasan, penelitian ini dibatasi pada beberapa hal sebagai berikut:

1. Model yang digunakan dalam penelitian ini merujuk pada model yang dikembangkan oleh Dixon dkk (2024) khususnya model awal tanpa proses nondimensi.

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s$$

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - a C_2 T$$

2. Model yang digunakan tidak mempertimbangkan faktor eksternal lain seperti terapi selain IL-2 atau interaksi dengan komponen sistem imun lainnya di luar sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺.

3. Nilai parameter yang digunakan dalam simulasi numerik telah disesuaikan dengan mengacu pada studi sebelumnya, yaitu dari penelitian Dixon dkk (2024).
4. Penelitian ini difokuskan pada analisis sensitivitas parameter untuk mengetahui parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem.

1.6 Definisi Istilah

Berikut adalah beberapa penjelasan dari istilah yang digunakan dalam penelitian ini:

Sel Tumor : Sel abnormal yang terbentuk akibat perubahan pada sel normal sehingga mengalami pertumbuhan tidak terkendali. Sel tumor dapat mempertahankan proliferasi, menghindari kematian sel terprogram (apoptosis), serta memengaruhi lingkungan jaringan di sekitarnya melalui berbagai mekanisme biologi (Hanahan & Weinberg, 2011).

Imunoterapi : Metode terapi yang bekerja dengan meningkatkan atau memodulasi sistem imun sehingga tubuh dapat mengenali dan menyerang sel tumor secara lebih efektif (Ashi & Simbawa, 2025).

Sistem Imun : Sistem pertahanan biologis tubuh yang terdiri dari sel, jaringan, dan molekul yang bekerja secara terintegrasi untuk mengenali, menetralkan, atau menghancurkan

patogen maupun sel abnormal termasuk sel tumor (Murphy & Weaver, 2016).

Interleukin-2 : Sitokin (molekul sinyal sistem kekebalan) yang dibuat oleh sel T helper dan berfungsi membantu memperbanyak serta mengaktifkan sel imun yang lain, seperti sel T efektor, sehingga tubuh menjadi lebih kuat dalam melawan sel tumor (Choo & Radvanyi, 2014).

Sel T CD4⁺ : Salah satu jenis limfosit T yang berfungsi sebagai pengatur utama dalam sistem imun dengan cara mengoordinasikan respon imun melalui produksi sitokin serta membantu aktivasi dan regulasi sel imun lainnya (Abbas dkk., 2022).

Sel T CD8⁺ : Subtipe sel T yang berperan menghancurkan sel tumor melalui mekanisme sitotoksik dan aktivitasnya meningkat melalui stimulasi IL-2 (Dixon dkk., 2024).

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Teori Pendukung

Dalam subbab ini akan dijelaskan beberapa teori pendukung yang berkaitan dengan penelitian ini sebagai landasan dalam penyusunan dan analisis model.

2.1.1 Model Matematika Interaksi Sel T CD4⁺, Sel T CD8⁺, IL-2 dan Sel Tumor

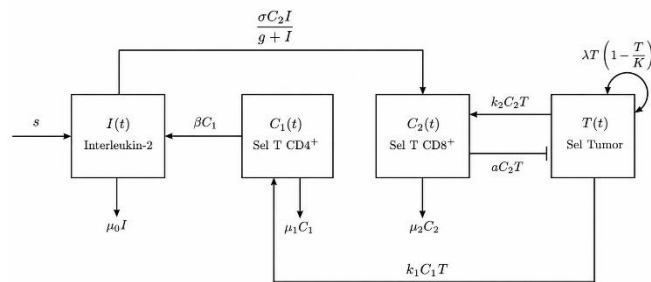
Model matematika yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada penelitian yang dikembangkan oleh Dixon dkk. (2024) yang membahas terapi berbasis *interleukin-2* (IL-2) dalam konteks imunoterapi berbasis IL-2. Imunoterapi merupakan pendekatan pengobatan yang memanfaatkan sistem imun tubuh untuk mengenali dan menghancurkan sel tumor. Penelitian tersebut dilatarbelakangi oleh pentingnya memahami dinamika interaksi antara sistem imun dan sel tumor, serta bagaimana pemberian IL-2 dapat meningkatkan efektivitas respon imun dalam mengendalikan pertumbuhan sel tersebut. IL-2 berperan sebagai sitokin yang mampu merangsang aktivasi dan proliferasi sel imun, sehingga menjadi salah satu komponen penting dalam strategi imunoterapi.

Model ini menggambarkan interaksi antara sel tumor dan sistem imun, khususnya melibatkan sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan IL-2. Sel T CD4⁺ berperan dalam mengatur respon imun melalui produksi IL-2, sedangkan sel T CD8⁺ merupakan sel efektor utama dalam respons imun antitumor yang berperan secara langsung dalam eliminasi sel tumor. Dalam model Dixon dkk. (2024), sel NK tidak dimodelkan sebagai variabel tersendiri, tetapi digabungkan ke dalam

populasi sel T CD8⁺ karena keduanya memiliki fungsi utama yang sama, yaitu membunuh sel tumor secara langsung, serta sama-sama mengekspresikan reseptor IL-2 dengan afinitas menengah. Oleh karena itu, untuk kemudahan pemodelan matematika, populasi tersebut disebut sebagai sel T CD8⁺.

Model yang digunakan bersifat umum dan tidak dibatasi pada organ tertentu, karena merepresentasikan interaksi pada tingkat jaringan, yaitu pada jaringan tumor (*tumor tissue*) atau mikro-lingkungan tumor (*tumor microenvironment*). Pada jaringan inilah sel tumor berkembang dan berinteraksi secara langsung dengan sel imun serta molekul seperti IL-2. Dengan demikian, dinamika yang dihasilkan model mencerminkan perubahan populasi sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, IL-2, dan sel tumor pada mikro-lingkungan tumor sebagai akibat dari interaksi antar komponen tersebut. Dalam penelitian Dixon dkk. (2024), model dikalibrasi menggunakan data eksperimental dari lini sel kanker serviks manusia 4050 yang mengekspresikan antigen HPV E7 dan CaSki yang merupakan lini sel kanker serviks metastatik yang banyak digunakan dalam penelitian HPV, sehingga memberikan dasar validasi biologis terhadap model.

Untuk mempermudah pemahaman terhadap interaksi tersebut, hubungan antara sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, IL-2, dan sel tumor dapat direpresentasikan dalam diagram kompartemen berikut



Gambar 2.1 Diagram Kompartemen Model

Berdasarkan diagram kompartemen pada Gambar 2.1, keberadaan sel tumor menstimulasi aktivasi sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ yang direpresentasikan oleh parameter k_1 dan k_2 . Sel T CD4⁺ selanjutnya menghasilkan interleukin-2 (IL-2) melalui parameter β , sedangkan IL-2 berperan dalam meningkatkan proliferasi sel T CD8⁺ melalui parameter σ . Sel T CD8⁺ kemudian bertindak sebagai sel efektor yang secara langsung mengeliminasi sel tumor dengan laju a . Dengan demikian, sel T CD4⁺ tidak mengeliminasi sel tumor secara langsung, tetapi berkontribusi secara tidak langsung melalui produksi IL-2 yang mendukung proliferasi dan aktivitas sitotoksik sel T CD8⁺.

Parameter k_2 dan a menggambarkan dua mekanisme biologis yang saling berkaitan dalam respons imun terhadap sel tumor. Parameter k_2 merepresentasikan laju aktivasi dan proliferasi sel T CD8⁺ yang dipicu oleh keberadaan sel tumor, sedangkan parameter a menyatakan laju eliminasi sel tumor oleh sel T CD8⁺. Oleh karena itu, pengendalian pertumbuhan sel tumor tidak hanya dipengaruhi oleh banyaknya sel T CD8⁺ yang terbentuk sebagai respons terhadap keberadaan sel tumor, tetapi juga oleh efektivitas sel T CD8⁺ dalam mengeliminasi sel tumor.

Berdasarkan diagram tersebut, interaksi antar variabel selanjutnya diformulasikan ke dalam sistem persamaan diferensial berikut:

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s \quad (2.1)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - aC_2T$$

Dengan syarat awal:

$$I(0) = I_0, \quad C_1(0) = C_{1,0}, \quad C_2(0) = C_{2,0}, \quad T(0) = T_0$$

Dimana $I_0, C_{1,0}, C_{2,0}, T_0 \geq 0$, yang menyatakan kondisi awal masing-masing variabel pada saat $t = 0$.

Adapun penjelasan lebih mendalam mengenai mekanisme biologis yang mendasari setiap persamaan akan diuraikan pada pembahasan berikut.

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s \quad (2.2)$$

Keterangan Simbol:

$\frac{dI}{dt}$: Laju perubahan konsentrasi IL-2 terhadap waktu t

βC_1 : Laju produksi IL-2 oleh sel T CD4⁺

$\mu_0 I$: Laju degradasi IL-2

s : Sumber eksternal IL-2

Persamaan (2.2) menggambarkan perubahan konsentrasi IL-2 terhadap waktu pada jaringan tumor yang dipengaruhi oleh tiga komponen utama, yaitu produksi, degradasi, dan pemasukan dari luar sistem. Suku βC_1 menunjukkan bahwa produksi IL-2 bergantung pada jumlah sel T CD4⁺, sehingga peningkatan jumlah sel T CD4⁺ akan meningkatkan konsentrasi IL-2. Sementara itu, suku $\mu_0 I$ merepresentasikan degradasi alami IL-2 yang menyebabkan konsentrasinya berkurang secara proporsional terhadap jumlah IL-2 yang ada. Selain itu, suku s menyatakan adanya sumber eksternal IL-2 yang masuk ke dalam sistem, yang dapat diinterpretasikan sebagai pemberian terapi IL-2 secara tetap/konstan. Dengan demikian, persamaan ini menunjukkan bahwa dinamika IL-2 pada

jaringan tumor ditentukan oleh keseimbangan antara produksi oleh sel T CD4⁺, degradasi alami, dan suplai eksternal.

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1 \quad (2.3)$$

Keterangan Simbol:

$\frac{dC_1}{dt}$: Laju perubahan populasi sel T CD4⁺ terhadap waktu t

$k_1 C_1 T$: Laju Stimulasi sel T CD4⁺ oleh sel tumor

$\mu_1 C_1$: Laju kematian alami sel T CD4⁺

Persamaan (2.3) menggambarkan dinamika perubahan populasi sel T CD4⁺ terhadap waktu pada jaringan tumor yang dipengaruhi oleh stimulasi akibat keberadaan sel tumor dan kematian alami. Suku $k_1 C_1 T$ menunjukkan laju peningkatan populasi sel T CD4⁺ akibat interaksi antara sel T CD4⁺ dan sel tumor. Semakin besar populasi sel tumor, semakin besar laju peningkatan populasi sel T CD4⁺ sebagai bagian dari respons imun terhadap keberadaan sel tumor. Dalam model ini, sel T CD4⁺ tidak berperan secara langsung dalam mengeliminasi sel tumor, melainkan berkontribusi melalui produksi Interleukin-2 (IL-2) yang menstimulasi proliferasi sel T CD8⁺. Sementara itu, suku $\mu_1 C_1$ merepresentasikan laju kematian alami sel T CD4⁺ yang menyebabkan penurunan populasinya secara proporsional terhadap jumlah sel yang ada. Dengan demikian, perubahan populasi sel T CD4⁺ pada jaringan tumor ditentukan oleh keseimbangan antara laju peningkatan akibat stimulasi oleh sel tumor dan laju kematian alami sel T CD4⁺.

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2 \quad (2.4)$$

Keterangan simbol:

$\frac{dC_2}{dt}$: Laju perubahan populasi sel T CD8⁺ terhadap waktu t

$k_2 C_2 T$: Laju interaksi antara sel T CD8⁺ dan sel tumor

$\frac{\sigma C_2 I}{g + I}$: Laju stimulasi sel T CD8⁺ oleh IL-2

$\mu_2 C_2$: Laju kematian alami sel T CD8⁺

Persamaan (2.4) menggambarkan dinamika perubahan populasi sel T CD8⁺ terhadap waktu pada jaringan tumor. Sebagaimana telah dijelaskan sebelumnya, variabel C_2 merepresentasikan populasi gabungan sel T CD8⁺ dan sel NK yang diperlakukan sebagai satu populasi dalam model. Suku $k_2 C_2 T$ menunjukkan laju peningkatan populasi sel T CD8⁺ akibat interaksi dengan sel tumor. Secara biologis, suku ini menggambarkan bahwa keberadaan sel tumor dapat menstimulasi respons imun sehingga meningkatkan populasi sel T CD8⁺. Parameter k_2 merepresentasikan kemampuan keberadaan sel tumor dalam menstimulasi peningkatan populasi sel T CD8⁺ sebagai bagian dari respon imun terhadap sel tumor. Selain itu, suku $\frac{\sigma C_2 I}{g + I}$ merepresentasikan laju proliferasi sel T CD8⁺ yang dipengaruhi oleh keberadaan IL-2. Bentuk fungsi tersebut menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi IL-2 akan meningkatkan proliferasi sel T CD8⁺, namun efeknya cenderung mencapai kondisi jenuh pada konsentrasi IL-2 yang tinggi. Hal ini mencerminkan keterbatasan respon sel T CD8⁺ terhadap peningkatan konsentrasi IL-2. Parameter σ menggambarkan kemampuan maksimum IL-2 dalam menstimulasi proliferasi sel T CD8⁺. Sementara itu, suku $\mu_2 C_2$ merepresentasikan laju kematian alami sel T CD8⁺ yang menyebabkan penurunan populasi secara proporsional terhadap jumlah sel yang ada. Dengan

demikian, dinamika populasi sel T CD8⁺ pada jaringan tumor ditentukan oleh keseimbangan antara stimulasi akibat keberadaan sel tumor, proliferasi yang dimediasi oleh IL-2, dan kematian alami sel T CD8⁺. Dalam model ini, peningkatan populasi sel T CD8⁺ berperan penting karena sel T CD8⁺ merupakan populasi yang secara langsung mengeliminasi sel tumor melalui mekanisme yang direpresentasikan oleh parameter a pada Persamaan (2.5). Dengan demikian, parameter k_2 berperan dalam meningkatkan populasi sel T CD8⁺ sebagai respons terhadap keberadaan sel tumor, sedangkan parameter a menentukan kemampuan sel T CD8⁺ dalam mengeliminasi sel tumor secara langsung. Model Dixon dkk. (2024) menggabungkan sel NK dan sel T CD8⁺ ke dalam satu populasi C_2 karena keduanya memiliki fungsi utama yang sama, yaitu mengeliminasi sel tumor secara langsung.

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - aC_2T \quad (2.5)$$

Keterangan Simbol:

$\frac{dT}{dt}$: Laju perubahan populasi sel tumor terhadap waktu t

$\lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right)$: Laju pertumbuhan sel tumor dengan kapasitas maksimum K

aC_2T : Laju penghancuran sel tumor oleh sel T CD8⁺

Persamaan (2.5) menggambarkan dinamika perubahan populasi sel tumor pada jaringan tumor yang dipengaruhi oleh pertumbuhan intrinsik sel tumor dan eliminasi oleh sel T CD8⁺. Suku $\lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right)$ menunjukkan laju pertumbuhan sel tumor yang mengikuti model logistik dengan laju pertumbuhan intrinsik λ dan kapasitas dukung lingkungan K . Ketika populasi sel tumor masih rendah,

pertumbuhan berlangsung relatif cepat. Namun, ketika populasi sel tumor mendekati kapasitas dukung lingkungan, terjadi kompetisi antarsel tumor dalam memperoleh ruang, nutrisi, dan oksigen sehingga laju pertumbuhan menjadi semakin lambat. Oleh karena itu, meskipun model ini tidak memuat parameter kematian alami sel tumor secara eksplisit, efek penurunan populasi akibat kompetisi antarsel tumor telah terwakili dalam suku pertumbuhan logistik tersebut.

Sementara itu, suku aC_2T merepresentasikan laju eliminasi sel tumor oleh sel T CD8⁺. Parameter a menggambarkan kemampuan sel T CD8⁺ dalam mengeliminasi sel tumor secara langsung. Semakin besar nilai parameter a , semakin efektif kemampuan sel T CD8⁺ dalam menekan pertumbuhan sel tumor. Dengan demikian, perubahan populasi sel tumor ditentukan oleh keseimbangan antara laju pertumbuhan intrinsik sel tumor, keterbatasan pertumbuhan akibat kompetisi antarsel tumor, dan laju eliminasi oleh sel T CD8⁺.

Berdasarkan penjelasan tersebut, sistem persamaan diferensial ini menggambarkan interaksi dinamis antara sel tumor dan sistem imun pada jaringan tumor. Keberadaan sel tumor menstimulasi peningkatan populasi sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Sel T CD4⁺ tidak berperan secara langsung dalam mengeliminasi sel tumor, tetapi menghasilkan IL-2 yang mendukung proliferasi sel T CD8⁺. Sel T CD8⁺ selanjutnya berperan secara langsung dalam mengeliminasi sel tumor melalui mekanisme yang direpresentasikan oleh parameter a . Dengan demikian, pengendalian pertumbuhan sel tumor dalam model ini tidak hanya dipengaruhi oleh karakteristik pertumbuhan sel tumor itu sendiri, tetapi juga oleh respons imun yang dimediasi oleh IL-2 dan sel T CD8⁺.

2.1.2 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah sebuah persamaan yang melibatkan suatu fungsi yang tidak diketahui serta turunannya terhadap variabel bebas, sehingga dapat digunakan untuk menjelaskan bagaimana suatu sistem dapat berubah seiring waktu (Boyce & DiPrima, 2001). Menurut Trench (2013), persamaan diferensial berperan penting dalam menggambarkan berbagai hukum dasar dalam ilmu pengetahuan dan rekayasa, karena sebagian besar hukum alam melibatkan hubungan antara besaran yang berubah terhadap waktu. Secara umum, terdapat dua jenis persamaan diferensial, yaitu persamaan diferensial biasa (PDB) yang hanya melibatkan satu variabel bebas dan persamaan diferensial parsial (PDP) yang melibatkan lebih dari satu variabel bebas.

2.1.3 Persamaan Diferensial Biasa

Persamaan diferensial biasa merupakan sebuah persamaan yang memuat fungsi yang belum diketahui beserta turunannya terhadap satu variabel bebas. Persamaan ini digunakan untuk menggambarkan hubungan antara suatu besaran dengan laju perubahannya terhadap waktu atau variabel lain. Secara umum, persamaan diferensial biasa orde n dapat dituliskan dalam bentuk $F(t, y', y'', \dots, y^{(n)}) = 0$, dimana $y^{(n)}$ sebagai turunan ke- n dari fungsi $y(t)$ terhadap variabel bebas t . Orde dari persamaan diferensial ditentukan oleh turunan tertinggi yang muncul dalam persamaan tersebut. (Boyce & DiPrima, 2001).

Berdasarkan bentuknya, persamaan diferensial biasa dapat dibedakan menjadi persamaan linier dan nonlinier. Persamaan diferensial orde n dikatakan

linier apabila merupakan kombinasi linier dari variabel $y, y', \dots, y^{(n)}$, dengan bentuk umum $a_0(t)y^{(n)} + a_1(t)y^{(n-1)} + \dots + a_n(t)y = g(t)$, dengan $g(t)$ dan koefisien $a_0(t), a_1(t), \dots, a_n(t)$ yang merupakan fungsi bergantung pada variabel bebas t . Jika sebuah persamaan diferensial tidak dapat disajikan dalam bentuk tersebut, maka persamaan itu adalah persamaan diferensial biasa yang tak linier atau nonlinier.

2.1.4 Sistem Persamaan Diferensial Biasa

Sistem persamaan diferensial biasa merupakan kumpulan dua atau lebih persamaan diferensial yang saling berkaitan, di mana setiap persamaan memuat fungsi tak diketahui yang bergantung pada satu variabel bebas. Sistem ini digunakan untuk menggambarkan fenomena yang melibatkan beberapa komponen yang saling berinteraksi, sehingga tidak dapat direpresentasikan hanya dengan satu persamaan. Oleh karena itu, sistem persamaan diferensial banyak dimanfaatkan dalam berbagai bidang, khususnya dalam memodelkan dinamika sistem biologi dan fenomena nyata lainnya. Dituliskan bentuk umum dari sistem persamaan orde pertama sebagaimana berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= F_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= F_2(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= F_n(t, x_1, x_2, \dots, x_n)\end{aligned}\tag{2.6}$$

Dengan $x_1, x_2, \dots, x_n$ merupakan variabel yang bergantung pada variabel bebas t . Sistem ini dapat dibedakan menjadi sistem autonom dan nonautonom. Sistem

dikatakan nonautonom apabila fungsi F_n bergantung secara eksplisit terhadap waktu t , sedangkan jika tidak bergantung langsung pada waktu, maka disebut sistem autonom (Boyce & DiPrima, 2001). Sebagai contoh sederhana, sistem autonom dua variabel dapat dituliskan dalam bentuk $\frac{dx}{dt} = F(x, y)$ dan $\frac{dy}{dt} = G(x, y)$ Dengan F dan G tidak bergantung pada waktu t .

Selain itu, sistem persamaan diferensial juga dapat diklasifikasikan menjadi sistem linier dan nonlinier. Sistem dikatakan linier apabila setiap persamaan dalam sistem berbentuk linier terhadap variabel-variabelnya. Sebaliknya, apabila terdapat suku yang melibatkan perkalian antar variabel, pangkat, atau fungsi nonlinier lainnya, maka sistem tersebut dikategorikan sebagai sistem nonlinier. Dalam praktiknya, banyak fenomena nyata dimodelkan menggunakan sistem nonlinier karena mampu merepresentasikan interaksi yang lebih kompleks.

Sebagai contoh, model interaksi antara sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, IL-2, dan sel tumor dalam penelitian ini dinyatakan dalam sistem persamaan diferensial berikut:

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s \quad (2.7)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - a C_2 T$$

Berdasarkan bentuknya, sistem tersebut termasuk dalam sistem persamaan diferensial nonlinier autonom, karena laju perubahannya hanya bergantung pada variabel-variabel keadaan dan tidak bergantung secara eksplisit pada waktu, serta

melibatkan interaksi nonlinier antar variabel. Sistem ini menjadi dasar untuk analisis dinamik dan analisis sensitivitas parameter dalam penelitian ini.

2.1.5 Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan atau titik ekuilibrium merupakan keadaan di mana suatu sistem tidak mengalami perubahan terhadap waktu. Dalam sistem persamaan diferensial, titik keseimbangan terjadi ketika laju perubahan seluruh variabel dalam sistem bernilai nol, sehingga sistem berada dalam keadaan konstan. Menurut Perko (2001), titik keseimbangan $x^* \in \mathbb{R}^n$ dari suatu sistem persamaan diferensial $\dot{x} = f(x)$ adalah titik yang memenuhi $f(x^*) = 0$, yaitu keadaan di mana seluruh turunan terhadap waktu dari semua variabel keadaan sama dengan nol. Secara umum, untuk sistem dengan beberapa variabel, titik keseimbangan diperoleh dengan menyubstitusikan seluruh turunan sama dengan nol (Boyce & DiPrima, 2001). Dalam sistem dinamis, kondisi ini menunjukkan bahwa seluruh variabel berada pada keadaan tetap, sehingga tidak terjadi perubahan nilai terhadap waktu. Dalam konteks model interaksi sel tumor dan sistem imun, titik keseimbangan menggambarkan adanya keseimbangan antara pertumbuhan sel tumor dan respon imun.

Berdasarkan sistem persamaan diferensial pada persamaan (2.7), titik keseimbangan diperoleh dengan menyubstitusikan $\frac{dI}{dt} = 0$, $\frac{dC_1}{dt} = 0$, $\frac{dC_2}{dt} = 0$, $\frac{dT}{dt} = 0$. Sehingga diperoleh sistem persamaan:

$$\beta C_1 - \mu_0 I + s = 0 \quad (2.8)$$

$$k_1 C_1 T - \mu_1 C_1 = 0$$

$$k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2 = 0$$

$$\lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - a C_2 T = 0$$

Dari sistem tersebut, diperoleh dua kemungkinan kondisi, yaitu ketika $T = 0$ yang disebut sebagai titik kesetimbangan bebas tumor, serta ketika $T \neq 0$ yang disebut sebagai titik kesetimbangan dengan keberadaan sel tumor (endemik). Pada kondisi bebas tumor, sistem imun mampu mengendalikan pertumbuhan sel tumor sehingga tidak berkembang dalam sistem. Sementara itu, pada kondisi dengan keberadaan sel tumor, seluruh variabel tetap berinteraksi dan mencapai keseimbangan, sehingga sel tumor masih bertahan dalam sistem.

2.1.6 Linierisasi

Linierisasi adalah teknik yang digunakan untuk mempelajari perilaku sistem nonlinier di sekitar titik kesetimbangan dengan mendekatinya menggunakan sistem linier. Pendekatan ini dilakukan karena sistem nonlinier umumnya sulit dianalisis secara langsung, sehingga diperlukan bentuk pendekatan yang lebih sederhana. Dengan demikian, perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan dapat dianalisis melalui sistem linier hasil pendekatan tersebut (Boyce & DiPrima, 2001).

Diberikan suatu titik kesetimbangan (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*) dari sistem yaitu kondisi di mana seluruh turunan bernilai nol. Untuk memperoleh bentuk linier di sekitar titik tersebut, masing-masing persamaan dalam sistem didekati menggunakan deret Taylor orde pertama dengan mengabaikan suku orde lebih tinggi. Misalkan pada setiap persamaan dalam suatu sistem dinyatakan sebagai

fungsi dari keempat variabel, yaitu $f_1(I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$, $f_2(I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$, $f_3(I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$, $f_4(I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$, dengan $f_1 = \frac{dI}{dt}$, $f_2 = \frac{dC_1}{dt}$, $f_3 = \frac{dC_2}{dt}$, $f_4 = \frac{dT}{dt}$, maka pendekatan deret Taylor orde pertama untuk setiap fungsi f_i di sekitar titik kesetimbangan dapat dituliskan sebagai:

$$\begin{aligned} f_i(I, C_1, C_2, T) \approx & f_i(I^*, C_1^*, C_2^*, T^*) + \frac{\partial f_i}{\partial I}(I - I^*) \\ & + \frac{\partial f_i}{\partial C_1}(C_1 - C_1^*) + \frac{\partial f_i}{\partial C_2}(C_2 - C_2^*) \\ & + \frac{\partial f_i}{\partial T}(T - T^*) \end{aligned} \quad (2.9)$$

Karena pada titik kesetimbangan berlaku $f_i(I^*, C_1^*, C_2^*, T^*) = 0$, maka sistem dapat didekati dalam bentuk linier sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dI}{dt} = & \frac{\partial f_1}{\partial I}(I - I^*) + \frac{\partial f_2}{\partial C_1}(C_1 - C_1^*) + \frac{\partial f_3}{\partial C_2}(C_2 - C_2^*) \\ & + \frac{\partial f_4}{\partial T}(T - T^*) \\ \frac{dC_1}{dt} = & \frac{\partial f_1}{\partial I}(I - I^*) + \frac{\partial f_2}{\partial C_1}(C_1 - C_1^*) + \frac{\partial f_3}{\partial C_2}(C_2 - C_2^*) \\ & + \frac{\partial f_4}{\partial T}(T - T^*) \\ \frac{dC_2}{dt} = & \frac{\partial f_1}{\partial I}(I - I^*) + \frac{\partial f_2}{\partial C_1}(C_1 - C_1^*) + \frac{\partial f_3}{\partial C_2}(C_2 - C_2^*) \\ & + \frac{\partial f_4}{\partial T}(T - T^*) \\ \frac{dT}{dt} = & \frac{\partial f_1}{\partial I}(I - I^*) + \frac{\partial f_2}{\partial C_1}(C_1 - C_1^*) + \frac{\partial f_3}{\partial C_2}(C_2 - C_2^*) \\ & + \frac{\partial f_4}{\partial T}(T - T^*) \end{aligned} \quad (2.10)$$

Selanjutnya, sistem linier tersebut dapat dituliskan dalam bentuk vektor dengan mendefinisikan variabel deviasi:

$$\mathbf{X} = \begin{pmatrix} I - I^* \\ C_1 - C_1^* \\ C_2 - C_2^* \\ T - T^* \end{pmatrix} \quad (2.11)$$

Dengan demikian, sistem linier dapat dituliskan sebagai:

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = J(I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)\mathbf{X}$$

Dengan $J(I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$ merupakan matriks Jacobian yang tersusun dari turunan parsial pertama setiap persamaan terhadap variabel-variabelnya. Adapun bentuk matriks Jacobian untuk sistem ini diberikan oleh:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial C_1} & \frac{\partial f_1}{\partial C_2} & \frac{\partial f_1}{\partial T} \\ \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial C_1} & \frac{\partial f_2}{\partial C_2} & \frac{\partial f_2}{\partial T} \\ \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial C_1} & \frac{\partial f_3}{\partial C_2} & \frac{\partial f_3}{\partial T} \\ \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial C_1} & \frac{\partial f_4}{\partial C_2} & \frac{\partial f_4}{\partial T} \end{bmatrix} \quad (2.12)$$

Matriks Jacobian tersebut merepresentasikan pendekatan linier sistem di sekitar titik kesetimbangan. Nilai dari matriks Jacobian yang dievaluasi pada titik kesetimbangan akan digunakan untuk menentukan nilai eigen sistem. Nilai eigen ini selanjutnya digunakan untuk menganalisis kestabilan titik kesetimbangan, yaitu untuk mengetahui apakah sistem akan kembali ke keadaan setimbang atau menjauh dari titik tersebut akibat gangguan kecil. Selain itu, perubahan nilai parameter dalam matriks Jacobian juga dapat memicu terjadinya perubahan perilaku sistem, seperti bifurkasi. Oleh karena itu, proses linierisasi menjadi langkah penting dalam memahami dinamika sistem secara lokal.

2.1.7 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Dalam kajian sistem dinamik, nilai eigen (*eigenvalue*) dan vektor eigen (*eigenvector*) merupakan konsep fundamental yang digunakan untuk memahami perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan. Setelah dilakukan proses linierisasi, sistem nonlinier dapat didekati dengan sistem linier yang direpresentasikan dalam bentuk matriks Jacobian. Oleh karena itu, analisis nilai eigen dari matriks Jacobian menjadi langkah penting dalam menentukan karakter dinamik sistem, khususnya dalam menganalisis kestabilan titik kesetimbangan.

Misalkan $\mathbf{A}$ adalah suatu matriks berukuran $n \times n$. Lalu, sebuah vektor tak nol $\vec{x} \in \mathbb{R}^n$ dinyatakan sebagai vektor eigen dari matriks $\mathbf{A}$ apabila hasil kali matriks $\mathbf{A}$ terhadap vektor tersebut menghasilkan suatu kelipatan skalar dari $\vec{x}$. Secara matematis hubungan ini dapat dinyatakan

$$\mathbf{A}\vec{x} = \lambda\vec{x} \quad (2.13)$$

Dengan λ merupakan suatu skalar yang disebut sebagai nilai eigen dari suatu matriks $\mathbf{A}$, sedangkan vektor $\vec{x}$ sebagai vektor eigen yang bersesuaian dengan nilai eigen tersebut (Anton, 1987).

Untuk menentukan nilai eigen dari suatu matriks $\mathbf{A}$, persamaan (2.13) dapat ditulis ulang menjadi

$$(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I})\vec{x} = \mathbf{0} \quad (2.14)$$

Dengan $\mathbf{I}$ merupakan matriks identitas berukuran $n \times n$, dan $\mathbf{0}$ merupakan vektor nol. Persamaan ini membentuk sistem homogen yang memiliki solusi nontrivial ($\vec{x} \neq \mathbf{0}$) hanya jika determinan dari matriks koefisien bernilai nol, yaitu

$$\det(\mathbf{A} - \lambda\mathbf{I}) = 0 \quad (2.15)$$

Persamaan (2.15) dinyatakan sebagai persamaan karakteristik dari matriks A . Nilai λ yang memenuhi persamaan karakteristik tersebut merupakan nilai eigen dari A . Untuk matriks berukuran $n \times n$, determinan tersebut dapat dituliskan dalam bentuk polinomial karakteristik:

$$\det(A - \lambda I) = \lambda^n + c_1 \lambda^{n-1} + c_2 \lambda^{n-2} \dots + c_n \quad (2.16)$$

Maka, persamaan karakteristiknya menjadi

$$\lambda^n + c_1 \lambda^{n-1} + c_2 \lambda^{n-2} \dots + c_n = 0 \quad (2.17)$$

Dengan $c_n \in \mathbb{R}$ untuk $i = 1, 2, \dots, n$.

2.1.8 Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan

Analisis kestabilan merupakan suatu metode dalam sistem dinamik yang digunakan untuk menentukan perilaku solusi suatu sistem persamaan diferensial di sekitar titik keseimbangan. Secara umum, analisis ini bertujuan untuk mengetahui apakah solusi sistem akan tetap berada di sekitar titik keseimbangan, kembali mendekatinya, atau justru menjauh ketika diberikan gangguan kecil.

Setelah sistem nonlinier dilinearisi di sekitar titik keseimbangan, langkah selanjutnya adalah melakukan analisis kestabilan untuk mengkaji perilaku lokal sistem tersebut. Titik keseimbangan diperoleh dengan mensyaratkan bahwa seluruh turunan terhadap waktu bernilai nol, sehingga sistem berada dalam keadaan tidak berubah.

Untuk menganalisis kestabilan lokal, sistem dilinearisasi menggunakan matriks Jacobian yang disusun dari turunan parsial setiap persamaan terhadap setiap variabel sistem. Secara umum, matriks Jacobian dapat dituliskan sebagai

$$J(x) = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j} \right].$$

Pada sistem dengan empat variabel seperti pada penelitian ini, matriks Jacobian yang diperoleh berordo 4×4 . Matriks tersebut kemudian dievaluasi pada titik kesetimbangan sehingga diperoleh sistem linier yang merepresentasikan pendekatan lokal dari sistem nonlinier di sekitar titik tersebut.

Kestabilan titik kesetimbangan selanjutnya ditentukan berdasarkan nilai eigen dari matriks Jacobian tersebut. Misalkan $\lambda_i, i = 1, 2, 3, 4$, merupakan nilai eigen dari matriks Jacobian yang dievaluasi pada titik kesetimbangan. Berdasarkan teori sistem dinamik, kestabilan lokal titik kesetimbangan ditentukan oleh tanda bagian real dari nilai eigen tersebut (Perko, 2001).

Titik kesetimbangan dikatakan stabil asimtotik apabila semua nilai eigen memiliki bagian real negatif, yaitu $R_e(\lambda_i) < 0$, dimana $i = 1, 2, 3, 4$. Dalam kondisi ini, setiap gangguan kecil akan meredam sehingga solusi sistem kembali menuju titik kesetimbangan seiring waktu. Sebaliknya, titik kesetimbangan dikatakan tidak stabil apabila terdapat paling sedikit satu nilai eigen dengan bagian real positif, yaitu $R_e(\lambda_i) > 0$. Hal ini menunjukkan bahwa gangguan kecil akan berkembang sehingga solusi sistem menjauh dari titik kesetimbangan. Apabila terdapat nilai eigen dengan bagian real sama dengan nol, yaitu $R_e(\lambda_i) = 0$, maka kestabilan tidak dapat ditentukan hanya berdasarkan linierisasi. Dalam hal ini, titik kesetimbangan tidak bersifat hiperbolik sehingga diperlukan analisis lanjutan (Perko, 2001).

2.2 Analisis Sensitivitas Parameter

Analisis sensitivitas parameter merupakan metode yang digunakan untuk mengetahui seberapa besar pengaruh perubahan suatu parameter terhadap keluaran

model matematika. Pada model sistem biologis, analisis sensitivitas digunakan untuk mengidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap perilaku sistem, sehingga dapat diketahui parameter dominan yang mengendalikan keluaran model (Marino dkk., 2008).

Secara umum, analisis sensitivitas dibedakan menjadi dua jenis, yaitu sensitivitas lokal dan sensitivitas global. Analisis sensitivitas lokal dilakukan dengan mengubah satu parameter di sekitar nilai awal tertentu, sementara parameter lainnya dianggap konstan. Metode ini digunakan untuk melihat pengaruh perubahan kecil parameter terhadap keluaran model pada titik tertentu. Sementara itu, analisis sensitivitas global dilakukan dengan memvariasikan seluruh parameter secara bersamaan pada suatu rentang nilai tertentu sehingga mampu menggambarkan pengaruh parameter terhadap sistem secara keseluruhan (Zi, 2011).

Pada penelitian ini digunakan analisis sensitivitas lokal karena parameter dianalisis dengan mengubah satu parameter pada satu waktu, sedangkan parameter lainnya dianggap tetap. Keluaran model yang diamati adalah populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem (T^*). Pemilihan titik kesetimbangan sebagai keluaran model didasarkan pada tujuan penelitian untuk mengidentifikasi parameter yang paling memengaruhi kondisi jangka panjang sistem. Pendekatan sensitivitas terhadap besaran keadaan setimbang juga telah digunakan dalam kajian model biologis untuk mengevaluasi pengaruh parameter terhadap kondisi sistem pada keadaan tunak. Chitnis dkk. (2008) menghitung indeks sensitivitas terhadap titik kesetimbangan endemik (*endemic equilibrium point*) untuk mengukur pengaruh parameter terhadap prevalensi penyakit pada keadaan setimbang.

Pada titik kesetimbangan sistem diperoleh sebagai fungsi dari parameter-parameter model, maka setiap perubahan parameter berpotensi menyebabkan perubahan nilai titik kesetimbangan. Dalam penelitian ini, keluaran model yang dianalisis adalah populasi sel tumor pada titik kesetimbangan (T^*). Oleh karena itu, indeks sensitivitas dihitung terhadap parameter-parameter yang terdapat dalam ekspresi T^* untuk menentukan parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor pada kondisi setimbang.

Analisis sensitivitas lokal umumnya dihitung menggunakan turunan parsial keluaran model terhadap parameter yang diamati. Menurut Rodrigues dkk (2013), indeks sensitivitas lokal ternormalisasi dapat dituliskan sebagai:

$$C_p^Y = \frac{\partial Y}{\partial p} \times \frac{p}{Y} \quad (2.18)$$

Dengan C_p^Y menyatakan indeks sensitivitas lokal ternormalisasi, Y merupakan keluaran model, dan p merupakan parameter yang dianalisis.

Nilai sensitivitas positif menunjukkan bahwa peningkatan nilai parameter menyebabkan peningkatan keluaran model. Sebaliknya, nilai sensitivitas negatif menunjukkan bahwa peningkatan nilai parameter menyebabkan penurunan keluaran model. Selain itu, semakin besar nilai absolut indeks sensitivitas, maka semakin besar pengaruh parameter terhadap keluaran model yang diamati.

Dalam model biologis berbasis sistem persamaan diferensial, analisis sensitivitas digunakan untuk mengidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap keluaran model yang diamati. Pada penelitian ini, keluaran model yang dianalisis adalah populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem (T^*). Parameter dengan nilai absolut indeks sensitivitas terbesar dianggap memiliki pengaruh paling dominan terhadap populasi sel tumor. Oleh karena itu, analisis

sensitivitas dapat digunakan untuk mengidentifikasi parameter yang berpotensi menjadi faktor penting dalam pengendalian pertumbuhan sel tumor pada model yang dikaji.

2.3 Sistem Imun

Sistem imun merupakan sistem pertahanan biologis tubuh yang berperan dalam mengenali, merespon, dan mengeliminasi zat asing maupun sel abnormal yang dapat mengganggu keseimbangan tubuh. Secara umum, sistem imun terdiri atas dua komponen utama, yaitu sistem imun bawaan (*innate immune system*) dan sistem imun adaptif (*adaptive immune system*) (Abbas dkk., 2022). Sistem imun bawaan memberikan respon awal yang cepat, sedangkan sistem imun adaptif memberikan respon yang lebih spesifik melalui aktivasi limfosit, termasuk sel T. Kedua sistem ini saling berinteraksi melalui molekul pensinyalan seperti sitokin, sehingga membentuk respon imun yang terkoordinasi.

Dalam konteks pertumbuhan sel tumor, sistem imun memiliki peran penting dalam mengenali dan mengeliminasi sel yang mengalami perubahan melalui mekanisme *immune surveillance* (Dunn dkk., 2002). Sel tumor yang terbentuk akibat perubahan pada sel normal dapat dikenali oleh sistem imun sebagai sel abnormal. Namun, sel tumor juga dapat mengembangkan mekanisme untuk menghindari deteksi atau menekan respon imun, sehingga tetap dapat bertahan dan berkembang (Hanahan & Weinberg, 2011). Interaksi antara sel tumor dan sistem imun ini berlangsung pada tingkat jaringan, khususnya pada mikro lingkungan tumor (*tumor microenvironment*), yang menjadi tempat terjadinya dinamika antara pertumbuhan sel tumor dan respon imun.

Dalam penelitian ini, pembahasan sistem imun difokuskan pada komponen yang sesuai dengan model matematika yang digunakan, yaitu sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan *interleukin-2* (IL-2). Sel T CD4⁺ berperan dalam membantu dan mengoordinasikan respon imun, sel T CD8⁺ berperan sebagai sel efektor yang dapat menghancurkan sel tumor, sedangkan IL-2 berperan sebagai sitokin yang mendukung aktivasi dan proliferasi sel imun. Oleh karena itu, pembahasan selanjutnya akan menjelaskan peran masing-masing komponen tersebut.

2.3.1 Sel T CD4⁺

Sel T CD4⁺ merupakan salah satu jenis limfosit T yang berperan sebagai pengatur utama dalam sistem imun. Sel ini dikenal sebagai *helper T cells* karena berfungsi membantu dan mengoordinasikan respon imun melalui produksi berbagai sitokin (Abbas dkk., 2022). Aktivasi sel T CD4⁺ terjadi ketika sel ini mengenali antigen yang dipresentasikan oleh sel penyaji antigen. Proses tersebut kemudian memicu proliferasi dan diferensiasi sel T CD4⁺ menjadi sub tipe tertentu sesuai dengan kebutuhan respon imun. Melalui mekanisme ini, sel T CD4⁺ berperan dalam mengatur aktivitas sel imun lain agar respon imun berlangsung lebih terarah dan efektif.

Dalam interaksi dengan sel tumor, sel T CD4⁺ tidak berperan sebagai sel efektor utama yang secara langsung menghancurkan sel tumor. Peran utama sel T CD4⁺ lebih berkaitan dengan pengaturan dan penguatan respon imun. Salah satu fungsi penting sel T CD4⁺ adalah memproduksi sitokin, termasuk *interleukin-2* (IL-2), yang berperan dalam mendukung aktivasi dan proliferasi sel imun lainnya. Keberadaan IL-2 dapat membantu meningkatkan aktivitas sel T CD8⁺ sebagai sel

efektor yang berperan dalam membunuh sel tumor. Dengan demikian, meskipun sel T CD4⁺ tidak menjadi komponen utama dalam mekanisme sitotoksik, sel ini tetap memiliki kontribusi penting dalam mendukung respon imun terhadap sel tumor.

Peran sel T CD4⁺ dalam sistem imun menunjukkan bahwa sel ini berfungsi sebagai pengatur yang memengaruhi kekuatan respon imun secara keseluruhan. Produksi sitokin oleh sel T CD4⁺ menjadi salah satu faktor yang menghubungkan aktivitas antar komponen sistem imun, terutama dalam mendukung kerja sel T CD8⁺ terhadap sel tumor. Oleh karena itu, dalam konteks interaksi antara sel tumor dan sistem imun, keberadaan sel T CD4⁺ berperan penting dalam membentuk respon imun yang lebih efektif. Pembahasan selanjutnya menjelaskan sel T CD8⁺ sebagai sel efektor yang memiliki peran langsung dalam menghancurkan sel tumor.

2.3.2 Sel T CD8⁺

Sel T CD8⁺ Sel T CD8⁺ merupakan salah satu komponen utama dalam sistem imun adaptif yang berperan sebagai sel efektor dalam mengenali dan menghancurkan sel abnormal, termasuk sel tumor. Aktivasi sel T CD8⁺ terjadi ketika sel penyaji antigen menampilkan fragmen antigen melalui molekul *major histocompatibility complex* (MHC) kelas I, yang kemudian memicu diferensiasi sel T menjadi sel sitotoksik (Abbas dkk., 2022). Setelah teraktivasi, sel T CD8⁺ memiliki kemampuan untuk membunuh sel target secara langsung melalui pelepasan molekul sitotoksik seperti perforin dan granzim, serta melalui

mekanisme kematian sel terprogram. Kemampuan ini menjadikan sel T CD8⁺ sebagai salah satu komponen penting dalam respon imun terhadap sel tumor.

Dalam interaksinya dengan sel tumor, sel T CD8⁺ berperan dalam menekan pertumbuhan populasi sel tumor melalui aktivitas sitotoksiknya. Selain itu, sel T CD8⁺ juga menghasilkan sitokin seperti interferon-gamma (IFN- γ) yang dapat memperkuat respon imun serta mempengaruhi lingkungan di sekitar sel tumor (McLane dkk., 2019). Aktivitas sel T CD8⁺ sangat dipengaruhi oleh keberadaan sitokin, terutama *interleukin-2* (IL-2), yang berperan dalam meningkatkan proliferasi, aktivasi, dan kelangsungan hidup sel T efektor. Dengan adanya stimulasi IL-2, kemampuan sel T CD8⁺ dalam merespon sel tumor menjadi lebih optimal, sehingga berkontribusi dalam meningkatkan efektivitas respon imun.

Dalam konteks penelitian ini, sel T CD8⁺ dipandang sebagai bagian dari populasi sel efektor yang berinteraksi langsung dengan sel tumor pada jaringan tumor. Perannya dalam menghancurkan sel tumor menunjukkan bahwa sel T CD8⁺ memiliki kontribusi utama dalam mengurangi jumlah sel tumor dalam sistem. Selain itu, keterkaitannya dengan IL-2 serta interaksinya dengan sel imun lain menunjukkan bahwa aktivitas sel T CD8⁺ tidak berdiri sendiri, melainkan merupakan bagian dari sistem respon imun yang saling berhubungan. Oleh karena itu, keberadaan sel T CD8⁺ menjadi penting dalam memahami dinamika interaksi antara sel tumor dan sistem imun (Dixon dkk., 2024).

2.3.3 *Interleukin-2*

Interleukin-2 (IL-2) merupakan salah satu sitokin penting dalam sistem imun yang berperan dalam mengatur aktivasi dan proliferasi sel imun. IL-2 bukan

merupakan sel imun, melainkan molekul sinyal dalam sistem imun yang terutama diproduksi oleh sel T CD4⁺ yang telah teraktivasi. IL-2 berfungsi sebagai sinyal untuk merangsang pertumbuhan serta diferensiasi sel imun lain (Abbas dkk., 2022). Melalui mekanisme ini, IL-2 berperan dalam meningkatkan jumlah dan aktivitas sel efektor, sehingga respon imun terhadap sel tumor dapat berlangsung lebih efektif. Keberadaan IL-2 dalam sistem imun menunjukkan bahwa respon imun tidak hanya bergantung pada keberadaan sel imun, tetapi juga pada molekul pengatur yang mengoordinasikan aktivitas antar sel.

Dalam interaksinya dengan sel tumor, IL-2 berperan sebagai mediator yang menghubungkan aktivitas sel T CD4⁺ dengan sel efektor, khususnya sel T CD8⁺. IL-2 mampu meningkatkan proliferasi, aktivasi, serta kelangsungan hidup sel T CD8⁺, sehingga memperkuat kemampuan sel efektor tersebut dalam menghancurkan sel tumor (Choudhry dkk., 2018). Hal ini juga sejalan dengan model Dixon dkk. (2024), yang menempatkan IL-2 sebagai komponen yang dapat meningkatkan aktivitas sel T CD8⁺ dalam merespon keberadaan sel tumor. Sebaliknya, apabila konsentrasi IL-2 rendah, maka aktivitas sel T CD8⁺ dapat menurun, sehingga respon imun menjadi kurang efektif dalam menekan pertumbuhan sel tumor. Oleh karena itu, IL-2 memiliki peran penting dalam menentukan kekuatan respon imun terhadap sel tumor pada mikro lingkungan tumor.

Selain diproduksi secara alami oleh sel T CD4⁺, IL-2 juga dapat diberikan dari luar sebagai bagian dari imunoterapi untuk meningkatkan respon imun. Pemberian IL-2 bertujuan untuk memperkuat aktivitas sel efektor dalam menghancurkan sel tumor, sehingga digunakan sebagai salah satu pendekatan

dalam imunoterapi berbasis IL-2. Dalam konteks penelitian ini, IL-2 dipahami sebagai komponen yang memengaruhi interaksi antara sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel tumor, serta berperan dalam menentukan dinamika respon imun terhadap sel tumor. Dengan demikian, IL-2 menjadi salah satu faktor kunci yang menghubungkan berbagai komponen sistem imun dalam menghadapi pertumbuhan sel tumor.

2.4 Sel Tumor

Sel tumor merupakan sel abnormal yang mengalami pertumbuhan tidak terkendali akibat gangguan pada mekanisme regulasi siklus sel, diferensiasi, dan kematian sel terprogram (apoptosis) (Hanahan & Weinberg, 2011). Perubahan ini umumnya disebabkan oleh mutasi genetik yang membuat sel kehilangan kemampuan untuk mengontrol proses pembelahan secara normal. Akibatnya, sel tumor dapat terus berkembang dan membentuk suatu populasi sel yang meningkat dari waktu ke waktu. Dalam kajian ini, sel tumor dipandang sebagai populasi sel abnormal yang menjadi objek utama dalam model matematika. Oleh karena itu, fokus pembahasan tidak hanya terletak pada karakteristik sel secara individu, tetapi juga pada dinamika pertumbuhan populasinya.

Dalam jaringan tubuh, sel tumor berkembang dalam suatu lingkungan yang dikenal sebagai mikro lingkungan tumor (*tumor microenvironment*), yaitu lingkungan jaringan tempat terjadinya interaksi antara sel tumor dan komponen lain, termasuk sel imun (Hanahan & Weinberg, 2011). Interaksi ini bersifat dinamis karena pertumbuhan sel tumor tidak hanya ditentukan oleh kemampuan sel itu sendiri, tetapi juga dipengaruhi oleh kondisi lingkungan sekitarnya. Sel tumor dapat

beradaptasi untuk bertahan dan berkembang, sedangkan sistem imun berperan dalam menghambat pertumbuhan sel tumor melalui berbagai mekanisme pertahanan. Oleh karena itu, keberadaan sel tumor dalam jaringan tidak dapat dipisahkan dari interaksinya dengan sistem imun.

Dalam konteks penelitian ini, sel tumor dipahami sebagai populasi sel yang pertumbuhannya dipengaruhi oleh keseimbangan antara proliferasi sel tumor dan respon imun. Pertumbuhan sel tumor cenderung meningkat apabila tidak ada hambatan, namun dapat ditekan oleh aktivitas sel efektor, khususnya sel T CD8⁺, yang berperan dalam menghancurkan sel tumor. Dengan demikian, perubahan jumlah sel tumor dalam sistem mencerminkan hasil interaksi antara kemampuan proliferasi sel tumor dan aktivitas respon imun, khususnya melalui peran sel T CD8⁺ sebagai sel efektor.

2.5 Imunoterapi

Imunoterapi kemampuan sistem imun dalam mengenali dan menghancurkan sel tumor. Berbeda dengan terapi konvensional seperti kemoterapi atau radioterapi yang bekerja langsung terhadap sel target, imunoterapi berfokus pada penguatan dan modulasi respon imun agar lebih efektif dalam menekan pertumbuhan sel tumor. Pendekatan ini didasarkan pada kemampuan alami sistem imun dalam mengenali sel abnormal. Dengan stimulasi yang tepat, sistem imun dapat menjadi lebih aktif dalam mengendalikan perkembangan sel tumor (Abbas dkk., 2022).

Salah satu strategi dalam imunoterapi adalah pemberian sitokin, terutama *interleukin-2* (IL-2), karena perannya dalam meningkatkan aktivitas sel imun. IL-2 mampu merangsang proliferasi, aktivasi, serta kelangsungan hidup sel efektor,

khususnya sel T CD8⁺, yang berperan dalam menghancurkan sel tumor (Choudhry dkk., 2018). Mengacu pada Dixon dkk. (2024), IL-2 digunakan sebagai salah satu komponen penting dalam imunoterapi karena dapat meningkatkan aktivitas sel T CD8⁺ dalam merespon keberadaan sel tumor. Dalam data eksperimental yang dijelaskan oleh Dixon dkk. (2024), sebagian kelompok hewan percobaan menerima tambahan terapi IL-2 sistemik sebesar 198.000 IU secara intraperitoneal selama tiga hari bersamaan dengan pemberian sel T. Hal ini menunjukkan bahwa IL-2 dapat diberikan sebagai terapi biologis berupa sitokin untuk memperkuat respon imun terhadap sel tumor.

Selain itu, Dixon dkk. (2024) juga mengkaji beberapa skema pemberian IL-2 melalui simulasi protokol terapi, seperti pemberian IL-2 dalam dosis berulang dan pemberian secara intermiten dalam jangka waktu tertentu. Pada protokol standar yang disimulasikan, IL-2 diberikan sebesar 600.000 IU/kg selama 15 menit setiap delapan jam selama lima hari, kemudian dilanjutkan dengan siklus berikutnya setelah jeda tertentu. Dixon dkk. juga mengevaluasi beberapa rancangan pemberian IL-2, seperti pemberian selama beberapa jam per hari dalam beberapa hari, untuk melihat pengaruh durasi dan dosis terapi terhadap dinamika sel imun dan sel tumor.

Dalam konteks penelitian ini, imunoterapi dipahami sebagai upaya untuk meningkatkan respon imun melalui pemberian IL-2 yang memengaruhi interaksi antara sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel tumor pada jaringan tumor. Pemberian IL-2 tidak hanya berkaitan dengan peningkatan jumlah sel imun, tetapi juga memperkuat kemampuan sel efektor dalam menghancurkan sel tumor. Dixon dkk. (2024) menjelaskan bahwa pemberian IL-2 dapat meningkatkan populasi sel T CD8⁺ dalam jangka pendek, sedangkan peningkatan aktivitas sel T CD8⁺ berperan dalam

menekan pertumbuhan sel tumor. Dengan demikian, imunoterapi berbasis IL-2 berperan dalam memodifikasi dinamika interaksi antara sel tumor dan sistem imun, sehingga menjadi salah satu faktor penting dalam memahami bagaimana respon imun dapat diarahkan untuk menekan pertumbuhan sel tumor (Dixon dkk., 2024).

2.6 Penyembuhan Penyakit dalam Al-Qur'an

Islam mengajarkan bahwa penyakit dan kesembuhan merupakan bagian dari kehendak Allah SWT. Akan tetapi, manusia tetap diwajibkan untuk berusaha mencari kesembuhan, karena Allah telah menyediakan sebab dan obat bagi setiap penyakit. Al-Qur'an menjelaskan bahwa dalam ciptaan-Nya terdapat manfaat dan sarana penyembuhan bagi manusia, sebagaimana ditegaskan dalam salah satu firman Allah SWT (Kemenag, 2025b):

وَأَوْحَىٰ رَبُّكَ إِلَى النَّحْلِ أَنِ اتَّخِذِي مِنَ الْجِبَالِ بُيُوتًا وَمِنَ الشَّجَرِ وَمِمَّا يَعْرِشُونَ (٦٨) ثُمَّ كُلِّي مِن كُلِّ الثَّمَرَاتِ فَاسْلُكِي سُبُلَ رَبِّكِ ذُلُلًا يَخْرُجُ مِنْ بُطُونِهَا شَرَابٌ مُّخْتَلِفٌ أَلْوَانُهُ فِيهِ شِفَاءٌ لِلنَّاسِ إِنَّ فِي ذَلِكَ لَآيَةً لِّقَوْمٍ يَتَفَكَّرُونَ (٦٩)

Artinya: “Dan Tuhanmu mewahyukan kepada lebah: ‘Buatlah sarang-sarang di bukit-bukit, di pohon-pohon kayu, dan di tempat-tempat yang dibikin manusia. Kemudian makanlah dari tiap-tiap buah-buahan dan tempuhlah jalan Tuhanmu yang telah dimudahkan bagimu.’ Dari perut lebah itu keluar minuman (madu) yang bermacam-macam warnanya, di dalamnya terdapat obat yang menyembuhkan bagi manusia. Sesungguhnya pada yang demikian itu benar-benar terdapat tanda (kebesaran Allah) bagi orang-orang yang memikirkan.” (QS. An-Nahl: 68, 69).

Ayat ini menunjukkan hikmah Allah dalam menciptakan makhluk dan alam semesta. Allah mengilhamkan lebah untuk membuat sarang dan menghasilkan madu yang memiliki sifat penyembuhan. Madu tidak hanya berfungsi sebagai makanan, tetapi juga sebagai obat alami bagi manusia. Hal ini mengandung pelajaran bahwa Allah menyediakan berbagai sarana untuk menjaga kesehatan, dan

manusia diperintahkan untuk memanfaatkannya melalui penelitian, pengolahan, dan pemahaman ilmiah.

Menurut sebagian ulama ṭibb an-nabawī (kedokteran Nabi), ungkapan “*fīhi syifā’ un li-nnās*” menunjukkan bahwa madu mengandung unsur penyembuhan bagi manusia. Madu dapat digunakan untuk berbagai jenis penyakit, misalnya penyakit yang bersifat dingin, karena madu memiliki sifat panas, sehingga pengobatan dilakukan dengan lawannya. Ayat ini menegaskan bahwa penyembuhan berasal dari ciptaan Allah, sementara manusia berkewajiban untuk memanfaatkan dan menelitinya secara ilmiah. Dengan pemahaman ini, mempelajari ilmu pengetahuan dan mengembangkan metode pengobatan modern, seperti pendekatan imunoterapi dalam mengendalikan pertumbuhan sel tumor, merupakan bentuk ikhtiar manusia yang selaras dengan prinsip Islam, yaitu berusaha sambil bertawakkal kepada Allah SWT (Ibnu Katsir, 2003).

Dari uraian tersebut dapat disimpulkan bahwa Islam memandang penyakit dan kesembuhan sebagai bagian dari takdir Allah SWT, namun manusia tetap diperintahkan untuk berikhtiar mencari pengobatan. Al-Qur’an memberikan contoh nyata, seperti madu yang dihasilkan lebah, yang mengandung manfaat dan potensi penyembuhan bagi manusia. Penafsiran para ulama menegaskan bahwa madu dapat digunakan sebagai obat untuk berbagai penyakit. Pemahaman ini mendorong manusia untuk terus mengembangkan ilmu pengetahuan dan metode penyembuhan modern demi kemaslahatan umat, sehingga setiap usaha ilmiah yang bermanfaat dapat bernilai ibadah.

2.7 Kajian Topik dengan Teori Pendukung

Penelitian mengenai dinamika interaksi antara sel tumor dan sistem imun telah banyak dikembangkan dalam bentuk model matematika berbasis sistem persamaan diferensial. Salah satu model klasik dikembangkan oleh Kirschner dan Panetta (1998), yang mengkaji pengaruh imunoterapi berbasis *interleukin-2* (IL-2) dalam interaksi antara sel tumor, sel efektor imun, dan konsentrasi IL-2. Model ini menunjukkan bahwa variasi parameter terapi dapat memengaruhi dinamika sistem secara signifikan, seperti perubahan menuju kondisi eliminasi sel tumor, koeksistensi antara sel tumor dan sel imun, maupun pertumbuhan sel tumor yang dominan.

Pengembangan lebih lanjut dilakukan oleh Dixon dkk. (2024), yang memodelkan interaksi antara sel tumor, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan IL-2. Model ini memberikan representasi yang lebih rinci terhadap komponen sistem imun dibandingkan model sebelumnya, sehingga mampu menggambarkan dinamika sistem yang lebih kompleks, termasuk perubahan kestabilan titik kesetimbangan akibat interaksi nonlinier antarvariabel.

Selanjutnya, dalam konteks analisis sensitivitas parameter, penelitian oleh Malorung dkk. (2018) pada model penyebaran penyakit dengan vaksinasi memberikan wawasan penting tentang bagaimana perubahan parameter dapat memengaruhi kestabilan dan perilaku sistem. Mereka menggunakan koefisien sensitivitas untuk menilai parameter mana yang paling memengaruhi hasil model. Prinsip tersebut relevan dalam penelitian ini karena analisis sensitivitas dapat digunakan untuk menilai pengaruh parameter biologis, seperti laju kematian sel imun, laju pertumbuhan sel tumor, laju eliminasi sel tumor oleh sel efektor, serta

kadar IL-2 terhadap populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem. Hasil analisis sensitivitas dari Malorung dkk. (2018) memberikan pemahaman bahwa parameter tertentu dapat memiliki pengaruh dominan terhadap perilaku sistem. Oleh karena itu, pendekatan tersebut dapat digunakan untuk mengidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor pada keadaan setimbang dalam model interaksi antara sel tumor dan sistem imun.

Penelitian oleh Elkaranshawy dan Makhlouf (2022) dalam model interaksi sel tumor dan sistem imun dengan mempertimbangkan imunoterapi juga menggunakan pendekatan analisis sensitivitas untuk menilai pengaruh parameter terhadap pertumbuhan sel tumor dan respon imun. Dalam penelitian tersebut, sensitivitas terhadap parameter seperti laju proliferasi sel tumor, efektivitas imunoterapi, dan kemampuan sistem imun dalam menyerang sel tumor menunjukkan bahwa perilaku sistem sangat bergantung pada kondisi biologis yang terlibat. Dengan demikian, analisis sensitivitas parameter dalam model interaksi sel tumor dan sistem imun memberikan informasi penting untuk mengidentifikasi parameter dominan yang memengaruhi populasi sel tumor, sehingga dapat digunakan untuk mendukung kajian efektivitas imunoterapi.

Secara keseluruhan, berbagai penelitian tersebut menunjukkan bahwa pemahaman terhadap interaksi antara sel tumor dan sistem imun sangat penting dalam kajian imunoterapi berbasis IL-2. Pemahaman tersebut dapat diperoleh melalui identifikasi parameter biologis yang dominan dalam memengaruhi populasi sel tumor pada keadaan setimbang. Perubahan kecil pada parameter dapat menyebabkan perubahan nilai populasi sel tumor yang diperoleh pada titik kesetimbangan sistem. Oleh karena itu, pengembangan model matematika yang

lebih terperinci, yang memperhitungkan peran spesifik komponen imun seperti sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan IL-2, penting untuk memahami interaksi antara sel tumor dan sistem imun serta mengidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor dalam mendukung kajian efektivitas imunoterapi berbasis IL-2.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan pendekatan pemodelan matematika dan simulasi numerik. Pendekatan ini digunakan untuk mengkaji perilaku suatu sistem melalui perumusan dan analisis model matematika. Dengan pendekatan tersebut, kajian yang dilakukan bersifat teoretis dan tidak menggunakan data empiris secara langsung. Penelitian ini didasarkan pada studi literatur, perumusan model matematika, analisis dinamik, analisis sensitivitas parameter, dan simulasi numerik, sehingga tetap berada dalam kerangka penelitian kuantitatif karena menggunakan analisis berbasis model dan perhitungan matematis. (Creswell, 2018).

3.2 Pra Penelitian

Pra-penelitian merupakan tahap awal sebelum pelaksanaan penelitian utama. Pada tahap ini dilakukan studi literatur yang berkaitan dengan pemodelan matematika interaksi antara sistem imun dan sel tumor, khususnya yang melibatkan sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, serta *interleukin-2* (IL-2) dalam konteks imunoterapi berbasis IL-2. Selain itu, dikaji pula metode analisis sistem dinamik pada persamaan diferensial nonlinier, yang meliputi titik kesetimbangan, kestabilan sistem, analisis sensitivitas parameter, dan simulasi numerik.

Model yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada model Dixon dkk. (2024) yang melibatkan empat komponen utama, yaitu IL-2, sel T CD4⁺, sel T

CD8⁺, dan sel tumor. Dalam penelitian ini, model digunakan dalam bentuk dimensional tanpa proses nondimensionalisasi, sehingga persamaan tetap merepresentasikan hubungan antarvariabel biologis dalam sistem sesuai dengan satuan masing-masing variabel dan parameter.

3.3 Tahapan Penelitian

Tahapan penelitian yang dilakukan dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Tahap pertama adalah analisis dinamik. Analisis dinamik dilakukan untuk mengetahui perilaku sistem berdasarkan model matematika yang telah disusun.

Tahapan analisis yang dilakukan meliputi:

- a. Titik kesetimbangan diperoleh dengan menyubstitusikan seluruh turunan terhadap waktu sama dengan nol, sehingga diperoleh sistem persamaan nonlinier yang kemudian diselesaikan secara analitik.

- b. Menyusun matriks Jacobian dan menentukan nilai eigen

Matriks Jacobian dibentuk dari sistem persamaan diferensial, kemudian nilai eigen dihitung untuk mengetahui karakteristik sistem di sekitar titik kesetimbangan.

- c. Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan

Kestabilan ditentukan berdasarkan nilai eigen yang diperoleh. Jika seluruh nilai eigen memiliki bagian real negatif, maka sistem dikatakan stabil. Sebaliknya, jika terdapat nilai eigen dengan bagian real positif, maka sistem dikatakan tidak stabil.

2. Tahap kedua adalah simulasi numerik. Simulasi numerik dilakukan untuk menggambarkan perilaku sistem secara visual serta mendukung hasil analisis dinamik yang telah diperoleh sebelumnya. Melalui simulasi ini, dinamika interaksi antara *interleukin-2* (IL-2), sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel tumor dapat diamati terhadap waktu. Tahapan simulasi numerik yang dilakukan meliputi:

a. Menentukan nilai parameter dan kondisi awal

Nilai parameter dan kondisi awal ditentukan berdasarkan literatur yang relevan, khususnya mengacu pada Dixon dkk. (2024), serta disesuaikan dengan kebutuhan simulasi numerik dalam penelitian.

b. Menyelesaikan sistem persamaan secara numerik

Sistem persamaan diferensial diselesaikan menggunakan metode numerik dengan bantuan perangkat lunak *Python* atau *Maple*.

c. Menyajikan hasil dalam bentuk grafik

Hasil simulasi ditampilkan dalam bentuk grafik untuk menunjukkan perubahan konsentrasi interleukin-2 (IL-2), populasi sel T CD4⁺, populasi sel T CD8⁺, serta populasi sel tumor terhadap waktu. Selain itu, hasil simulasi juga disajikan dalam bentuk phase portrait untuk menggambarkan lintasan sistem dalam ruang fase serta kecenderungan solusi menuju titik kesetimbangan. Selain itu, dilakukan pula visualisasi pengaruh perubahan parameter s (laju pemberian IL-2) terhadap dinamika sistem, serta hubungan respons sistem terhadap perubahan parameter

d. Menginterpretasikan hasil simulasi

Hasil simulasi digunakan untuk menjelaskan perilaku sistem terhadap waktu serta mendukung hasil analisis kestabilan pada model. Interpretasi juga mencakup respons sistem terhadap perubahan parameter, khususnya parameter s , yang berperan sebagai variabel kontrol biologis dalam model.

3. Tahap ketiga adalah analisis sensitivitas parameter. Analisis sensitivitas parameter dilakukan untuk mengetahui parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem. Analisis ini bertujuan untuk melihat pengaruh perubahan parameter terhadap populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem, yaitu T^* . Tahapan analisis sensitivitas parameter yang dilakukan meliputi:

a. Menentukan variabel yang dianalisis

Variabel yang dianalisis adalah populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem T^* , yang dipilih sebagai keluaran model karena merepresentasikan kondisi jangka panjang sistem.

b. Menentukan parameter yang mempengaruhi variabel sistem

Parameter yang dianalisis dipilih dari parameter yang terdapat dalam bentuk analitik titik kesetimbangan populasi sel tumor T^* dan berpengaruh terhadap nilai titik kesetimbangan tersebut.

c. Menyusun indeks sensitivitas parameter

Indeks sensitivitas dihitung menggunakan *normalized sensitivity index* untuk mengetahui besar pengaruh relatif parameter terhadap variabel yang diamati.

d. Menghitung nilai sensitivitas parameter

Nilai sensitivitas diperoleh dengan menghitung turunan parsial variabel terhadap parameter yang dianalisis, kemudian disubstitusikan dengan nilai parameter model.

e. Menganalisis pengaruh perubahan parameter terhadap sistem

Pengaruh parameter dianalisis berdasarkan tanda dan besar nilai sensitivitas. Nilai sensitivitas positif menunjukkan bahwa peningkatan parameter menyebabkan peningkatan populasi sel tumor, sedangkan nilai sensitivitas negatif menunjukkan bahwa peningkatan parameter menyebabkan penurunan populasi sel tumor.

f. Menginterpretasikan hasil analisis sensitivitas

Hasil analisis sensitivitas digunakan untuk mengidentifikasi parameter yang paling dominan memengaruhi populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem. Selain itu, hasil analisis sensitivitas juga digunakan untuk menjelaskan makna biologis dari parameter-parameter yang memengaruhi populasi sel tumor pada titik kesetimbangan sistem.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Analisis Dinamik Model Matematika

Berdasarkan model matematika yang dikembangkan oleh Dixon dkk. (2024) dalam jurnal berjudul *Mathematical Model for IL-2-Based Cancer Immunotherapy*, model yang digunakan dalam penelitian ini menggambarkan interaksi antara *interleukin-2* (IL-2), sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel tumor dalam konteks imunoterapi berbasis IL-2. Pada penelitian tersebut, model disusun dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa yang memuat empat komponen utama, yaitu konsentrasi IL-2, populasi sel T CD4⁺, populasi sel T CD8⁺, serta populasi sel tumor. Dalam penelitian ini, model dikaji dalam bentuk dimensional tanpa proses nondimensionalisasi agar setiap variabel dan parameter tetap merepresentasikan hubungan biologis sesuai satuannya masing-masing. Model matematika yang digunakan adalah sebagai berikut:

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s \quad (4.1)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - a C_2 T$$

Model (4.1) disertai dengan syarat awal, yaitu:

$$I(0) = I_0, \quad C_1(0) = C_{1,0}, \quad C_2(0) = C_{2,0}, \quad T(0) = T_0$$

Dimana $I_0, C_{1,0}, C_{2,0}, T_0 \geq 0$, yang menyatakan kondisi awal masing-masing variabel pada saat $t = 0$. Syarat awal tersebut diperlukan untuk menentukan perkembangan sistem dari kondisi awal tertentu sehingga solusi model dapat ditentukan.

Model (4.1) bersifat dimensional, artinya setiap variabel dan parameter memiliki satuan fisik yang konsisten. Variabel-variabel dalam model didefinisikan sebagai berikut.

Tabel 4.1 Definisi Variabel pada Model

Variabel	Keterangan	Satuan
$I(t)$	Konsentrasi <i>interleukin-2</i>	IU (<i>International Unit</i>)
$C_1(t)$	Populasi sel T CD4 ⁺	Sel
$C_2(t)$	Populasi sel T CD8 ⁺	Sel
$T(t)$	Populasi sel tumor	Sel
t	Waktu	Hari

Satuan IU (*International Unit*) pada variabel $I(t)$ digunakan untuk menyatakan aktivitas biologis interleukin-2 (IL-2). Selain variabel, model juga melibatkan sejumlah parameter biologis yang merepresentasikan laju produksi, stimulasi, kematian, serta pertumbuhan komponen-komponen dalam sistem. Deskripsi parameter tersebut disajikan pada Tabel 4.2. Rentang nilai parameter mengacu pada parameter dimensional yang diberikan oleh Dixon dkk. (2024).

Tabel 4.2 Rentang Nilai Parameter Model

Parameter	Deskripsi	Rentang Nilai	Satuan
β	Laju produksi IL-2 oleh sel T CD4 ⁺	[0, 1]	IU per sel per hari
μ_0	Laju degradasi IL-2	[0, 10]	Per hari
s	Sumber eksternal IL-2	Disesuaikan	IU per hari
k_1	Laju stimulasi sel T CD4 ⁺ oleh sel tumor	$[3 \times 10^{-11}, 1.1 \times 10^{-7}]$	Per sel per hari
μ_1	Laju kematian sel T CD4 ⁺	[0.03, 0.33]	Per hari
k_2	Laju stimulasi sel T CD8 ⁺ oleh sel tumor	$[3 \times 10^{-11}, 1.1 \times 10^{-7}]$	Per sel per hari

μ_2	Laju kematian sel T CD8 ⁺	[0.01, 0.93]	Per hari
σ	Laju proliferasi maksimum sel T CD8 ⁺ oleh IL-2	[0.124, 2.971]	Per hari
g	Konstanta setengah saturasi IL-2	$[10^3, 2 \times 10^7]$	IU
λ	Laju pertumbuhan sel tumor	[0.01, 0.52]	Per hari
K	Kapasitas dukung sel tumor	$[10^4, 10^{14}]$	Jumlah sel
a	Laju penghancuran tumor oleh sel T CD8 ⁺	$[3.4 \times 10^{-10}, 3 \times 10^{-7}]$	Per sel per hari

Dalam penelitian ini, digunakan satu set parameter tertentu untuk analisis titik kesetimbangan, analisis kestabilan, dan simulasi numerik. Nilai parameter dipilih berdasarkan rentang parameter dimensional pada Tabel 4.2 serta disesuaikan untuk memperoleh titik kesetimbangan yang layak secara biologis pada model dimensional. Nilai parameter yang digunakan disajikan pada Tabel 4.3.

Tabel 4.3 Nilai Parameter Untuk Simulasi

Parameter	Nilai Parameter	Satuan
β	0.1	IU per sel per hari
μ_0	10	Per hari
s	0.05	IU per hari
k_1	6.174×10^{-10}	Per sel per hari
μ_1	0.1674	Per hari
k_2	1×10^{-9}	Per sel per hari
μ_2	0.01	Per hari
σ	2.971	Per hari
g	10^3	IU
λ	0.25	Per hari
K	10^9	Jumlah sel
a	1×10^{-7}	Per sel per hari

Parameter yang berkaitan dengan IL-2 terdiri atas β , μ_0 , s , σ , dan g . Parameter $\beta = 0.1$ IU per sel per hari menunjukkan laju produksi IL-2 oleh sel T CD4⁺. Nilai ini berarti bahwa keberadaan sel T CD4⁺ berkontribusi terhadap

peningkatan konsentrasi IL-2 dalam sistem. Parameter $\mu_0 = 10$ per hari menunjukkan laju degradasi IL-2, sehingga menggambarkan bahwa IL-2 mengalami peluruhan atau penurunan konsentrasi dalam sistem. Selanjutnya, parameter $s = 0,05$ IU per hari menunjukkan pemberian IL-2 dari luar sebagai bentuk terapi, sehingga IL-2 dalam model tidak hanya berasal dari produksi sel T CD4⁺, tetapi juga dari perlakuan terapi. Parameter $\sigma = 2.971$ per hari menunjukkan laju maksimum peningkatan aktivitas atau proliferasi sel T CD8⁺ akibat pengaruh IL-2, sedangkan parameter $g = 10^3$ IU menunjukkan konstanta setengah jenuh IL-2, yaitu tingkat konsentrasi IL-2 yang diperlukan agar efek stimulasi IL-2 terhadap sel T CD8⁺ mencapai setengah dari efek maksimumnya.

Parameter yang berkaitan dengan sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ terdiri atas k_1 , μ_1 , k_2 , dan μ_2 . Parameter $k_1 = 6.174 \times 10^{-10}$ per sel per hari menunjukkan laju stimulasi sel T CD4⁺ oleh sel tumor. Nilai ini menggambarkan seberapa besar keberadaan sel tumor dapat merangsang atau merekrut sel T CD4⁺ dalam sistem. Parameter $\mu_1 = 0.1674$ per hari menunjukkan laju kematian atau pembersihan sel T CD4⁺, sehingga menggambarkan bahwa populasi sel T CD4⁺ dapat berkurang akibat proses kematian alami atau *clearance*. Selanjutnya, parameter $k_2 = 1 \times 10^{-9}$ per sel per hari menunjukkan laju stimulasi sel T CD8⁺ oleh sel tumor. Nilai ini menggambarkan kemampuan sel tumor dalam merangsang atau merekrut sel T CD8⁺ sebagai sel efektor. Parameter $\mu_2 = 0.01$ per hari menunjukkan laju kematian atau pembersihan sel T CD8⁺ dalam sistem. Nilai μ_2 yang lebih kecil dibandingkan μ_1 menunjukkan bahwa pada parameter yang digunakan, sel T CD8⁺ memiliki laju penurunan yang lebih lambat dibandingkan sel T CD4⁺.

Parameter yang berkaitan dengan sel tumor terdiri atas λ , K , dan a . Parameter $\lambda = 0.25$ per hari menunjukkan laju pertumbuhan alami sel tumor. Nilai ini menggambarkan kemampuan sel tumor untuk bertambah jumlahnya ketika tidak ada pengaruh pembunuhan oleh sel imun. Parameter $K = 10^9$ sel menunjukkan kapasitas dukung maksimum pertumbuhan sel tumor dalam model. Secara biologis, nilai ini tidak dimaknai bahwa sel tumor pasti tumbuh sampai tepat 10^9 sel, tetapi menunjukkan adanya batas pertumbuhan karena lingkungan memiliki keterbatasan, seperti ruang, nutrisi, oksigen, dan kondisi jaringan. Dengan adanya parameter K , pertumbuhan sel tumor tidak diasumsikan berlangsung tanpa batas, melainkan dibatasi oleh kapasitas lingkungan dalam model. Sementara itu, parameter $a = 1 \times 10^{-7}$ per sel per hari menunjukkan laju pembunuhan sel tumor oleh sel T CD8⁺. Nilai ini menggambarkan kemampuan sel T CD8⁺ dalam menekan atau menghancurkan sel tumor.

4.1.1 Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan menggambarkan kondisi ketika nilai setiap variabel dalam sistem tidak mengalami perubahan terhadap waktu. Dalam model ini, variabel yang diamati adalah konsentrasi IL-2 $I(t)$, populasi sel T CD4⁺ $C_1(t)$, populasi sel T CD8⁺ $C_2(t)$, dan populasi sel tumor $T(t)$. Secara matematis, kondisi ini dinyatakan sebagai:

$$\frac{dI}{dt} = 0, \quad \frac{dC_1}{dt} = 0, \quad \frac{dC_2}{dt} = 0, \quad \frac{dT}{dt} = 0$$

Jika kondisi kesetimbangan tersebut diterapkan pada model (4.1), maka diperoleh sistem persamaan berikut.

$$\beta C_1 - \mu_0 I + s = 0 \quad (4.2)$$

$$k_1 C_1 T - \mu_1 C_1 = 0 \quad (4.3)$$

$$k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2 = 0 \quad (4.4)$$

$$\lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - a C_2 T = 0 \quad (4.5)$$

1. Titik Kesetimbangan E_1

Titik kesetimbangan E_1 menggambarkan kondisi bebas tumor, yaitu ketika populasi sel tumor tidak terdapat dalam sistem, sehingga interaksi antara sel tumor dan komponen lainnya tidak terjadi. Secara matematis, kondisi ini dinyatakan sebagai:

$$T = 0$$

Pada persamaan Sel T $CD4^+$ diperoleh:

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

Substitusikan $T = 0$:

$$\frac{dC_1}{dt} = -\mu_1 C_1$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$-\mu_1 C_1 = 0$$

Bagi kedua ruas dengan $-\mu_1$:

$$\frac{-\mu_1 C_1}{-\mu_1} = \frac{0}{-\mu_1}$$

$$C_1 = 0$$

Sehingga:

$$C_1 = 0$$

Kemudian, pada persamaan sel T CD8⁺ diperoleh:

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

Substitusikan $T = 0$:

$$\frac{dC_2}{dt} = \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

Faktorkan C_2 :

$$C_2 \left(\frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 \right)$$

Sehingga diperoleh:

$$C_2 \left(\frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 \right) = 0$$

Diperoleh dua kemungkinan:

$$C_2 = 0 \text{ atau } \frac{\sigma I}{g + I} = \mu_2$$

Pada titik kesetimbangan bebas tumor, dipilih $C_2 = 0$. Kondisi ini merepresentasikan tidak adanya sel T CD8⁺ dalam pada keadaan bebas tumor. Sehingga pilihan $C_2 = 0$ memenuhi persamaan $C_2 \left(\frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 \right) = 0$.

Selanjutnya, pada persamaan *interleukin-2*, diperoleh:

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s$$

Substitusikan $C_1 = 0$:

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_0 I + s$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$-\mu_0 I + s = 0$$

Pindah ruas:

$$\mu_0 I = s$$

Bagi kedua ruas dengan μ_0 :

$$\frac{\mu_0 I}{\mu_0} = \frac{s}{\mu_0}$$

$$I = \frac{s}{\mu_0}$$

Sehingga:

$$I = \frac{s}{\mu_0}$$

Dari persamaan sel tumor diperoleh:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - aC_2 T$$

Substitusi $T = 0$:

$$\frac{dT}{dt} = 0$$

Persamaan ini selalu terpenuhi untuk $T = 0$.

Sehingga diperoleh titik kesetimbangan E_1 :

$$E_1 = \left(\frac{s}{\mu_0}, 0, 0, 0\right)$$

Karena $s > 0$ dan $\mu_0 > 0$, maka $\frac{s}{\mu_0} > 0$. Dengan demikian, titik kesetimbangan E_1 selalu eksis untuk setiap nilai parameter yang digunakan dalam model.

Untuk memperoleh nilai numerik dari titik kesetimbangan tersebut, langkah selanjutnya adalah menyubstitusikan nilai parameter yang telah ditetapkan.

Setelah substitusi, kita memperoleh:

$$I = \frac{s}{\mu_0} = \frac{0.05}{10} = 0.005$$

Dengan demikian, pada titik kesetimbangan E_1 , nilai IL-2 bernilai 0.005, sedangkan populasi sel T CD4⁺, populasi sel T CD8⁺ serta populasi sel tumor bernilai nol. Kondisi ini menunjukkan keadaan bebas tumor, yaitu hanya terdapat IL-2 dalam sistem tanpa keberadaan populasi sel tumor maupun populasi sel T CD4⁺ dan populasi sel T CD8⁺.

2. Titik Kesetimbangan E_2

Titik kesetimbangan E_2 menggambarkan kondisi ketika populasi sel tumor masih ada dalam sistem, sedangkan populasi sel T CD4⁺ beserta populasi sel T CD8⁺. Secara matematis, kondisi ini dinyatakan sebagai:

$$C_1 = 0, \quad C_2 = 0, \quad T \neq 0$$

Pada persamaan IL-2 diperoleh:

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s$$

Substitusikan $C_1 = 0$, sehingga:

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_0 I + s$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$-\mu_0 I + s = 0$$

Persamaan ini sama seperti pada titik kesetimbangan E_1 , sehingga diperoleh:

$$I = \frac{S}{\mu_0}$$

Kemudian, pada persamaan sel tumor:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - aC_2T$$

Substitusikan $C_2 = 0$:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right)$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$\lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) = 0$$

Karena $\lambda \neq 0$, maka:

$$T \left(1 - \frac{T}{K}\right) = 0$$

Diperoleh dua kemungkinan:

$$T = 0 \text{ atau } 1 - \frac{T}{K} = 0$$

Pada titik kesetimbangan E_2 , populasi sel tumor diasumsikan tidak bernilai nol, sehingga dipilih $T \neq 0$. Oleh karena itu, solusi yang digunakan adalah:

$$1 - \frac{T}{K} = 0$$

Pindah ruas:

$$\frac{T}{K} = 1$$

Kalikan kedua ruas dengan K :

$$T = K$$

Sehingga diperoleh:

$$T = K$$

Kemudian, pada persamaan sel T CD4⁺:

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

Substitusikan $C_1 = 0$ dan $T = K$:

$$\frac{dC_1}{dt} = 0$$

Kemudian, pada persamaan populasi gabungan sel T CD8⁺:

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

Substitusikan $C_2 = 0$, $I = \frac{s}{\mu_0}$ dan $T = K$. Maka diperoleh:

$$\frac{dC_2}{dt} = 0$$

Sehingga, diperoleh titik kesetimbangan E_2 :

$$E_2 = \left(\frac{s}{\mu_0}, 0, 0, K \right)$$

Karena $s > 0$ dan $\mu_0 > 0$, dan $K > 0$, maka $\frac{s}{\mu_0} > 0$ dan $K > 0$. Dengan demikian, titik kesetimbangan E_2 selalu eksis untuk setiap nilai parameter yang digunakan dalam model.

Untuk memperoleh nilai numerik dari titik kesetimbangan tersebut, langkah selanjutnya adalah menyubstitusikan nilai parameter yang telah ditetapkan.

Setelah substitusi, diperoleh:

$$I = \frac{s}{\mu_0} = \frac{0.05}{10} = 0.005$$

Dengan demikian, pada titik kesetimbangan E_2 , Konsentrasi IL-2 bernilai 0.005, sedangkan populasi sel T CD4⁺, populasi sel T CD8⁺ bernilai nol, dan sel tumor berada pada kapasitas maksimum $T = K = 10^9$.

Kondisi ini menggambarkan keadaan ketika sel tumor tetap bertahan dan berkembang hingga mencapai kapasitas maksimum lingkungan tanpa adanya respons imun dari sel T CD4⁺ maupun sel T CD8⁺.

3. Titik Kesetimbangan E_3

Titik kesetimbangan E_3 menggambarkan kondisi ketika populasi sel T CD8⁺ serta populasi sel tumor masih terdapat dalam sistem, sedangkan populasi sel T CD4⁺ tidak ada. Secara matematis, kondisi ini dinyatakan sebagai:

$$C_1 = 0, \quad C_2 \neq 0, \quad T \neq 0$$

Pada persamaan IL-2:

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s$$

Substitusi $C_1 = 0$:

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_0 I + s$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$-\mu_0 I + s = 0$$

Persamaan ini sama seperti pada titik kesetimbangan E_1 , sehingga diperoleh:

$$I^* = \frac{s}{\mu_0}$$

Kemudian, pada persamaan populasi gabungan sel T CD8⁺ diperoleh:

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2 = 0$$

Faktorkan C_2 :

$$C_2 \left(k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 \right) = 0$$

Diperoleh dua kemungkinan:

$$C_2 = 0 \text{ atau } k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 = 0$$

Dipilih kemungkinan kedua karena $C_2 \neq 0$, sehingga:

$$k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 = 0$$

Substitusikan $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, sehingga diperoleh:

$$k_2 T + \frac{\sigma \left(\frac{s}{\mu_0} \right)}{g + \left(\frac{s}{\mu_0} \right)} - \mu_2 = 0$$

Samakan penyebut pada $\frac{\sigma \left(\frac{s}{\mu_0} \right)}{g + \left(\frac{s}{\mu_0} \right)}$:

$$\frac{\frac{\sigma s}{\mu_0}}{\frac{\mu_0 g + s}{\mu_0}} = \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$$

Lalu, substitusikan kembali ke dalam persamaan. Maka, diperoleh:

$$k_2 T + \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} - \mu_2 = 0$$

Pindah ruas:

$$k_2 T = \mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$$

Bagi kedua ruas dengan k_2 :

$$\frac{k_2 T}{k_2} = \frac{\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}}{k_2}$$

Sehingga diperoleh:

$$T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$$

Kemudian, pada persamaan Sel Tumor:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K} \right) - aC_2 T$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$\lambda T \left(1 - \frac{T}{K} \right) - aC_2 T = 0$$

Faktorkan T :

$$T \left(\lambda \left(1 - \frac{T}{K} \right) - aC_2 \right) = 0$$

Diperoleh dua kemungkinan:

$$T = 0 \text{ atau } \lambda \left(1 - \frac{T}{K} \right) - aC_2 = 0$$

Karena $T \neq 0$, maka:

$$\lambda \left(1 - \frac{T}{K} \right) - aC_2 = 0$$

Pindah ruas:

$$aC_2 = \lambda \left(1 - \frac{T}{K} \right)$$

Bagi kedua ruas dengan a :

$$\frac{aC_2}{a} = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{T}{K} \right)$$

Maka, diperoleh:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{T^*}{K} \right)$$

Substitusikan dengan $T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$, maka diperoleh:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)}{K} \right)$$

Sehingga diperoleh titik kesetimbangan E_3 :

$$E_3 = \left(\frac{s}{\mu_0}, 0, \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)}{K} \right), \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$$

Titik kesetimbangan tidak selalu eksis untuk setiap nilai parameter. Agar titik kesetimbangan E_3 eksis, komponen T^* dan C_2^* harus bernilai positif.

Karena $k_2 > 0$, maka dari titik kesetimbangan $T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$ diperoleh syarat $\mu_2 > \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$. Selanjutnya, agar $C_2^* > 0$, maka harus berlaku

$\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} < k_2 K$. Dengan demikian, titik kesetimbangan E_3 eksis apabila kedua syarat tersebut terpenuhi.

Karena syarat eksistensi titik kesetimbangan E_3 adalah $\mu_2 > \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$, maka

kondisi batas diperoleh ketika $\mu_2 = \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$. Dengan menyelesaikan

persamaan tersebut terhadap parameter s , maka diperoleh:

$$\mu_2(\mu_0 g + s) = \sigma s$$

$$\mu_2 \mu_0 g = (\sigma - \mu_2) s$$

Sehingga didapatkan s^* yaitu:

$$s^* = \frac{\mu_2 \mu_0 g}{\sigma - \mu_2}$$

Berdasarkan nilai parameter pada Tabel 4.3 yang kemudian akan disubstitusikan dengan s^* , maka diperoleh:

$$s^* = \frac{(0.01)(10)(1 \times 10^3)}{2.971 - 0.01} \approx 33.7724$$

Nilai s^* merupakan nilai kritis parameter s yang memisahkan daerah eksistensi dan non-eksistensi titik kesetimbangan E_3 . Untuk $0 < s < s^*$, diperoleh $T^* > 0$ sehingga titik kesetimbangan E_3 eksis secara biologis. Sebaliknya, untuk $s > s^*$, diperoleh $T^* < 0$, sehingga titik kesetimbangan E_3 tidak lagi memiliki makna biologis.

Karena nilai parameter yang digunakan dalam penelitian adalah $s = 0.05$, sedangkan diperoleh nilai kritis $s^* = 33.7724$, maka berlaku $s < s^*$. Dengan demikian, syarat eksistensi titik kesetimbangan E_3 terpenuhi. Selanjutnya, substitusi nilai parameter ke dalam bentuk titik kesetimbangan E_3 dengan bantuan perangkat lunak *Maple* menghasilkan:

Untuk memperoleh nilai numerik dari titik kesetimbangan tersebut, nilai parameter yang telah ditetapkan disubstitusikan ke dalam bentuk titik kesetimbangan E_3 dengan bantuan perangkat lunak *Maple*. Setelah dilakukan perhitungan, diperoleh:

$$I^* = 0.005000000000$$

$$C_1^* = 0$$

$$C_2^* = 2.475037137 \times 10^6$$

$$T^* = 9.985145074 \times 10^6$$

Karena diperoleh $I^* > 0$, $C_1^* = 0$, $C_2^* > 0$, dan $T^* > 0$, maka syarat eksistensi titik kesetimbangan E_3 terpenuhi. Kondisi ini merepresentasikan keadaan ketika populasi sel tumor tetap bertahan dalam sistem, tetapi pertumbuhannya ditekan oleh populasi sel T CD8⁺, sementara populasi sel T CD4⁺ tidak terdapat dalam sistem.

4. Titik Kesetimbangan E_4

Titik kesetimbangan E_4 merupakan titik kesetimbangan *coexistence* atau interior, yaitu kondisi ketika konsentrasi IL-2, populasi sel T CD4⁺, populasi sel T CD8⁺, serta populasi sel tumor semuanya ada dalam sistem. Secara matematis, kondisi ini dinyatakan sebagai:

$$I > 0, \quad C_1 > 0, \quad C_2 > 0, \quad T > 0$$

Pada persamaan sel T CD4⁺:

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$k_1 C_1 T - \mu_1 C_1 = 0$$

Faktorkan C_1 , sehingga menjadi:

$$C_1 (k_1 T - \mu_1) = 0$$

Diperoleh dua kemungkinan yaitu:

$$C_1 = 0 \text{ atau } k_1 T - \mu_1 = 0$$

Karena pada titik kesetimbangan E_4 berlaku $C_1 > 0$, maka dipilih:

$$k_1 T - \mu_1 = 0$$

Pindah ruas:

$$k_1 T = \mu_1$$

Bagi kedua ruas dengan k_1 :

$$\frac{k_1 T}{k_1} = \frac{\mu_1}{k_1}$$

Maka, diperoleh:

$$T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$$

Kemudian, pada persamaan sel T CD8⁺:

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2 = 0$$

Faktorkan C_2 :

$$C_2 \left(k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 \right) = 0$$

Diperoleh dua kemungkinan:

$$C_2 = 0 \text{ atau } k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 = 0$$

Karena pada titik kesetimbangan E_4 berlaku $C_2 > 0$, maka dipilih:

$$k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 = 0$$

Substitusikan $T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$:

$$k_2 \left(\frac{\mu_1}{k_1} \right) + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 = 0$$

$$\frac{k_2 \mu_1}{k_1} + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 = 0$$

Pindah ruas:

$$\frac{\sigma I}{g + I} = \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1}$$

Misalkan:

$$A = \mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}$$

Maka:

$$\frac{\sigma I}{g + I} = A$$

Kalikan silang:

$$\sigma I = A(g + I)$$

Karena $A = \mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}$, maka:

$$\sigma I = \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right) (g + I)$$

Berdasarkan sifat distributif:

$$\sigma I = g \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right) + I \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)$$

Pindahkan suku yang memuat I ke ruas kiri:

$$\sigma I - I \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right) = g \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)$$

Faktorkan I pada ruas kiri:

$$I \left[\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right) \right] = g \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)$$

Bagi kedua ruas dengan $\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)$, sehingga diperoleh:

$$\frac{I \left[\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right) \right]}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)} = \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)}$$

$$I^* = \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1} \right)}$$

Kemudian, pada persamaan IL-2:

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$\beta C_1 - \mu_0 I + s = 0$$

Pindah ruas:

$$\beta C_1 = \mu_0 I - s$$

Bagi kedua ruas dengan β , sehingga diperoleh:

$$C_1 = \frac{\mu_0 I - s}{\beta}$$

Substitusikan $I = I^*$:

$$C_1^* = \frac{\mu_0 I^* - s}{\beta}$$

$$C_1^* = \frac{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}{\beta}$$

Kemudian, pada persamaan sel tumor:

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K} \right) - a C_2 T$$

Pada kondisi kesetimbangan:

$$\lambda T \left(1 - \frac{T}{K} \right) - a C_2 T = 0$$

Faktorkan T :

$$T \left(\lambda \left(1 - \frac{T}{K} \right) - a C_2 \right) = 0$$

Maka, diperoleh dua kemungkinan:

$$T = 0 \text{ atau } \lambda \left(1 - \frac{T}{K} \right) - a C_2 = 0$$

Karena $T > 0$, maka dipilih:

$$\lambda \left(1 - \frac{T}{K}\right) - aC_2 = 0$$

Pindah ruas:

$$aC_2 = \lambda \left(1 - \frac{T}{K}\right)$$

Bagi kedua ruas dengan a , sehingga diperoleh:

$$\frac{aC_2}{a} = \frac{\lambda \left(1 - \frac{T}{K}\right)}{a}$$

$$C_2 = \frac{\lambda \left(1 - \frac{T}{K}\right)}{a}$$

Sederhanakan:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{T^*}{K}\right)$$

Substitusikan $T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\frac{\mu_1}{k_1}}{K}\right)$$

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K}\right)$$

Dengan demikian, titik kesetimbangan E_4 :

$$E_4 = (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$$

Dengan:

$$T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$$

$$I^* = \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}$$

$$C_1^* = \frac{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}{\beta}$$

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)$$

Titik kesetimbangan E_4 tidak selalu eksis untuk setiap nilai parameter. Agar E_4 eksis, seluruh komponennya harus bernilai positif. Karena $T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$, maka $T^* > 0$ untuk $\mu_1 > 0$ dan $k_1 > 0$. Selanjutnya, agar $C_2^* > 0$, maka harus berlaku $k_1 K > \mu_1$. Selain itu, agar $I^* > 0$, diperoleh syarat $\frac{k_2 \mu_1}{k_1} < \mu_2 < \sigma + \frac{k_2 \mu_1}{k_1}$. Karena $C_1^* = \frac{\mu_0 I^* - s}{\beta}$, dengan $\beta > 0$, maka harus dipenuhi $I^* > \frac{s}{\mu_0}$. Dengan demikian, titik kesetimbangan E_4 eksis apabila syarat-syarat tersebut terpenuhi.

Untuk memperoleh nilai numerik dari titik kesetimbangan tersebut, nilai parameter yang telah ditetapkan di substitusikan ke dalam bentuk titik kesetimbangan E_4 dengan bantuan perangkat lunak maple. Setelah dilakukan perhitungan, maka diperoleh nilai sebagai berikut:

$$I^* = -80.79392182$$

$$C_1^* = -8079.892182$$

$$C_2^* = 1.822157434 \times 10^6$$

$$T^* = 2.711370262 \times 10^8$$

Karena diperoleh $I^* < 0$ dan $C_1^* < 0$, maka syarat eksistensi titik kesetimbangan E_4 tidak terpenuhi untuk nilai parameter yang digunakan

pada penelitian ini. Oleh karena itu, titik kesetimbangan E_4 tidak eksis untuk parameter pada Tabel 4.3.

4.1.2 Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan

Model matematika yang digunakan pada penelitian ini merupakan sistem persamaan diferensial nonlinier yang menggambarkan interaksi antara IL-2, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺ dan sel tumor. Sistem ini dapat dituliskan sebagai:

$$\frac{dI}{dt} = \beta C_1 - \mu_0 I + s \quad (4.6)$$

$$\frac{dC_1}{dt} = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

$$\frac{dC_2}{dt} = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

$$\frac{dT}{dt} = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - a C_2 T$$

Untuk menilai kestabilan titik kesetimbangan, sistem persamaan tersebut dilinierkan dengan menghitung matriks Jacobian. Matriks Jacobian menggambarkan pengaruh perubahan kecil pada variabel-variabel sistem (I, C_1, C_2, T) terhadap perubahan sistem di sekitar titik kesetimbangan.

Matriks Jacobian J untuk sistem persamaan diferensial ini dihitung dengan mengambil turunan parsial setiap komponen fungsi f_1, f_2, f_3, f_4 terhadap masing-masing variabel I, C_1, C_2, T yang akan dituliskan sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial C_1} & \frac{\partial f_1}{\partial C_2} & \frac{\partial f_1}{\partial T} \\ \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial C_1} & \frac{\partial f_2}{\partial C_2} & \frac{\partial f_2}{\partial T} \\ \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial C_1} & \frac{\partial f_3}{\partial C_2} & \frac{\partial f_3}{\partial T} \\ \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial C_1} & \frac{\partial f_4}{\partial C_2} & \frac{\partial f_4}{\partial T} \end{bmatrix}$$

Dimana:

$$f_1 = \beta C_1 - \mu_0 I + s$$

$$f_2 = k_1 C_1 T - \mu_1 C_1$$

$$f_3 = k_2 C_2 T + \frac{\sigma C_2 I}{g + I} - \mu_2 C_2$$

$$f_4 = \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - a C_2 T$$

Sehingga diperoleh matriks jacobian umum:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 T - \mu_1 & 0 & k_1 C_1 \\ \frac{\sigma C_2 g}{(g + I)^2} & 0 & k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 & k_2 C_2 \\ 0 & 0 & -a T & \lambda \left(1 - \frac{2T}{K}\right) - a C_2 \end{bmatrix}$$

1. Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan E_1

Titik kesetimbangan $E_1 = \left(\frac{s}{\mu_0}, 0, 0, 0\right)$ menggambarkan kondisi ketika sel T

CD4⁺, sel T CD8⁺, serta sel tumor tidak ada dalam sistem, sedangkan

konsentrasi IL-2 berada pada nilai konstan akibat adanya suplai s .

Matriks Jacobian umum:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 T - \mu_1 & 0 & k_1 C_1 \\ \frac{\sigma C_2 g}{(g + I)^2} & 0 & k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 & k_2 C_2 \\ 0 & 0 & -aT & \lambda \left(1 - \frac{2T}{K}\right) - aC_2 \end{bmatrix}$$

Kemudian, substitusikan E_1 ke dalam matriks jacobian umum. Sehingga diperoleh:

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\sigma I^*}{g + I^*} - \mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix}$$

Lalu, persamaan karakteristik diperoleh dari:

$$\det (J(E_1) - rI) = 0$$

$$\begin{bmatrix} -\mu_0 - r & \beta & 0 & 0 \\ 0 & -\mu_1 - r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\sigma I^*}{g + I^*} - \mu_2 - r & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda - r \end{bmatrix} = 0$$

Karena matriks berbentuk diagonal, maka nilai eigen merupakan elemen diagonal:

$$r_1 = -\mu_0$$

$$r_2 = -\mu_1$$

$$r_3 = \frac{\sigma I^*}{g + I^*} - \mu_2$$

$$r_4 = \lambda$$

Selanjutnya, substitusi nilai parameter ke dalam matriks jacobian $J(E_1)$.

Perhitungan nilai eigen dilakukan dengan bantuan Maple. Dengan nilai parameter yang digunakan dalam penelitian ini, diperoleh:

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} -10 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & -0.1674 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.009985145 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.25 \end{bmatrix}$$

Lalu, substitusi nilai parameter ke dalam persamaan karakteristik:

$$\begin{bmatrix} -10 - r & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & -0.1674 - r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.009985145 - r & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.25 - r \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh nilai eigen:

$$r_1 = -10$$

$$r_2 = -0.1674$$

$$r_3 = -0.009985145$$

$$r_4 = 0.25$$

Karena terdapat satu nilai eigen positif ($r_4 = 0.25 > 0$), maka titik kesetimbangan E_1 bersifat tidak stabil. Kondisi ini menunjukkan bahwa gangguan kecil pada populasi sel tumor dapat menyebabkan sistem menjauhi titik kesetimbangan E_1 . Dengan demikian, keadaan bebas tumor pada E_1 tidak dapat dipertahankan dalam jangka panjang.

2. Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan E_2

Titik kesetimbangan $E_2 = \left(\frac{s}{\mu_0}, 0, 0, K\right)$ menggambarkan kondisi ketika sel T CD4+ serta sel T CD8+ tidak ada dalam sistem, sedangkan populasi sel tumor berada pada kapasitas dukung lingkungan K . Pada keadaan ini, konsentrasi IL-2 berada pada nilai konstan sebesar $I^* = \frac{s}{\mu_0}$ akibat adanya suplai s .

Matriks Jacobian umum:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 T - \mu_1 & 0 & k_1 C_1 \\ \frac{\sigma C_2 g}{(g + I)^2} & 0 & k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 & k_2 C_2 \\ 0 & 0 & -aT & \lambda \left(1 - \frac{2T}{K}\right) - aC_2 \end{bmatrix}$$

Kemudian, substitusikan E_2 ke dalam matriks jacobian umum. Sehingga diperoleh:

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 K - \mu_1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_2 K + \frac{\sigma I^*}{g + I^*} - \mu_2 & 0 \\ 0 & 0 & -aK & -\lambda \end{bmatrix}$$

Lalu, persamaan karakteristik diperoleh dari:

$$\det (J(E_2) - rI) = 0$$

$$\begin{bmatrix} -\mu_0 - r & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 K - \mu_1 - r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & k_2 K + \frac{\sigma I^*}{g + I^*} - \mu_2 - r & 0 \\ 0 & 0 & -aK & -\lambda - r \end{bmatrix} = 0$$

Karena matriks $J(E_2)$ berbentuk segitiga atas, maka nilai eigen diperoleh dari elemen-elemen diagonalnya, yaitu:

$$r_1 = -\mu_0$$

$$r_2 = k_1 K - \mu_1$$

$$r_3 = k_2 K + \frac{\sigma I^*}{g + I^*} - \mu_2$$

$$r_4 = -\lambda$$

Selanjutnya, substitusi nilai parameter ke dalam matriks jacobian $J(E_2)$. Perhitungan nilai eigen dilakukan dengan bantuan Maple. Dengan nilai parameter yang digunakan dalam penelitian ini, diperoleh:

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} -10 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & 0.45 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.990014855 & 0 \\ 0 & 0 & -100 & -0.25 \end{bmatrix}$$

Lalu, substitusi nilai parameter ke dalam persamaan karakteristik:

$$\begin{bmatrix} -10 - r & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & 0.45 - r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.990014855 - r & 0 \\ 0 & 0 & -100 & -0.25 - r \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh nilai eigen:

$$r_1 = -10$$

$$r_2 = 0.45$$

$$r_3 = 0.990014855$$

$$r_4 = -0.25$$

Karena terdapat dua nilai eigen positif, yaitu $r_2 = 0.45 > 0$ $r_3 = 0.990014855 > 0$, maka titik kesetimbangan E_2 bersifat tidak stabil.

Kondisi ini menunjukkan bahwa meskipun populasi sel tumor berada pada kapasitas maksimum, titik kesetimbangan E_2 tidak stabil terhadap gangguan kecil. Secara biologis, keadaan ini menggambarkan bahwa tanpa keberadaan sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, sistem tidak mampu membentuk respon imun yang stabil untuk mengendalikan dinamika sel tumor. Analisis

3. Kestabilan Titik Kesetimbangan E_3

Titik kesetimbangan $E_3 = (I^*, 0^*, C_2^*, T^*)$ menggambarkan kondisi ketika sel T CD4⁺ tidak ada dalam sistem, namun sel T CD8⁺ dan sel tumor tetap bertahan dalam sistem.

Matriks Jacobian umum:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 T - \mu_1 & 0 & k_1 C_1 \\ \frac{\sigma C_2 g}{(g + I)^2} & 0 & k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 & k_2 C_2 \\ 0 & 0 & -aT & \lambda \left(1 - \frac{2T}{K}\right) - aC_2 \end{bmatrix}$$

Kemudian, substitusikan E_3 ke dalam matriks jacobian umum. Dengan:

$$I^* = \frac{s}{\mu_0}$$

$$C_1^* = 0$$

$$T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$$

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{T^*}{K} \right)$$

Maka diperoleh:

$$J(E_3) = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 T^* - \mu_1 & 0 & 0 \\ \frac{\sigma C_2^* g}{(g + I^*)^2} & 0 & 0 & k_2 C_2^* \\ 0 & 0 & -aT^* & \lambda \left(1 - \frac{2T^*}{K}\right) - aC_2^* \end{bmatrix}$$

Lalu, persamaan karakteristik diperoleh dari:

$$\det (J(E_3) - rI) = 0$$

$$\begin{bmatrix} -\mu_0 - r & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 T^* - \mu_1 - r & 0 & 0 \\ \frac{\sigma C_2^* g}{(g + I)^2} & 0 & -r & k_2 C_2^* \\ 0 & 0 & -a T^* \lambda \left(1 - \frac{2T^*}{K}\right) - a C_2^* - r & \end{bmatrix} = 0$$

Selanjutnya, substitusi nilai parameter ke dalam matriks jacobian $J(E_3)$

Perhitungan nilai eigen dilakukan dengan bantuan Maple. Dengan nilai

parameter yang digunakan dalam penelitian ini, maka diperoleh $J(E_3)$:

$$= \begin{bmatrix} -10 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & -0.1612351714 & 0 & 0 \\ 7353.261801 & 0 & 0 & 0.002475037137 \\ 0 & 0 & -0.9985145074 & -0.0024962863 \end{bmatrix}$$

Lalu, substitusi nilai parameter ke dalam persamaan karakteristik:

$$\begin{bmatrix} -10 - r & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & -0.1612351714 - r & 0 & 0 \\ 7353.261801 & 0 & -r & 0.002475037137 \\ 0 & 0 & -0.9985145074 & -0.0024962863 - r \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh nilai eigen:

$$r_1 = -10$$

$$r_2 = -0.1612351714$$

$$r_{3,4} = -0.00124814315 \pm 0.04969710883i$$

Berdasarkan hasil analisis diperoleh bahwa seluruh nilai eigen dari matriks

Jacobian pada titik kesetimbangan E_3 memiliki bagian real bernilai negatif,

termasuk pasangan nilai eigen kompleks yang memenuhi $Re(r_{3,4}) < 0$.

Oleh karena itu, titik kesetimbangan E_3 bersifat stabil asimtotik lokal.

Keberadaan pasangan nilai eigen kompleks dengan bagian real negatif

menunjukkan bahwa sistem memiliki respon transien yang meredam sebelum akhirnya menuju titik kesetimbangan E_3 .

4. Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan E_4

Titik kesetimbangan $E_4 = (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$ menggambarkan kondisi ketika seluruh komponen dalam sistem, yaitu IL-2, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺ serta sel tumor berada dalam keadaan tidak nol (koeksistensi).

Matriks Jacobian umum:

$$J = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 T - \mu_1 & 0 & k_1 C_1 \\ \frac{\sigma C_2 g}{(g + I)^2} & 0 & k_2 T + \frac{\sigma I}{g + I} - \mu_2 & k_2 C_2 \\ 0 & 0 & -aT & \lambda \left(1 - \frac{2T}{K}\right) - aC_2 \end{bmatrix}$$

Kemudian, substitusikan E_4 ke dalam matriks jacobian umum.

Dengan:

$$I^* = \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}$$

$$C_1^* = \frac{\mu_0 I^* - s}{\beta}$$

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)$$

$$T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$$

Maka diperoleh $J(E_4)$:

$$= \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & k_1 T^* - \mu_1 & 0 & k_1 C_1^* \\ \frac{\sigma C_2^* g}{(g + I^*)^2} & 0 & k_2 T^* + \frac{\sigma I^*}{g + I^*} - \mu_2 & k_2 C_2^* \\ 0 & 0 & -aT^* & \lambda \left(1 - \frac{2T^*}{K} \right) - aC_2^* \end{bmatrix}$$

Karena:

$$T^* = \frac{\mu_1}{k_1} \Rightarrow k_1 T^* - \mu_1 = 0$$

Selain itu, berdasarkan syarat kesetimbangan pada persamaan C_2 , diperoleh:

$$k_2 T^* + \frac{\sigma I^*}{g + I^*} - \mu_2 = 0$$

Dengan demikian, matriks Jacobian pada titik kesetimbangan E_4 dapat dituliskan menjadi:

$$J(E_4) = \begin{bmatrix} -\mu_0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & k_1 C_1^* \\ \frac{\sigma C_2^* g}{(g + I^*)^2} & 0 & 0 & k_2 C_2^* \\ 0 & 0 & -a T^* & \lambda \left(1 - \frac{2 T^*}{K}\right) - a C_2^* \end{bmatrix}$$

Lalu, persamaan karakteristik diperoleh dari:

$$\det (J(E_4) - rI) = 0$$

$$\begin{bmatrix} -\mu_0 - r & \beta & 0 & 0 \\ 0 & -r & 0 & k_1 C_1^* \\ \frac{\sigma C_2^* g}{(g + I^*)^2} & 0 & -r & k_2 C_2^* \\ 0 & 0 & -a T^* & \lambda \left(1 - \frac{2 T^*}{K}\right) - a C_2^* - r \end{bmatrix} = 0$$

Selanjutnya, substitusi nilai parameter ke dalam matriks jacobian:

$$J(E_4) = \begin{bmatrix} -10 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.000004988525433 \\ 6407.118762 & 0 & 0 & 0.001822157434 \\ 0 & 0 & -27.11370262 & -0.0677842566 \end{bmatrix}$$

Lalu, substitusi nilai parameter ke dalam persamaan karakteristik:

$$\begin{bmatrix} -10 - r & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & -r & 0 & -0.000004988525433 \\ 6407.118762 & 0 & -r & 0.001822157434 \\ 0 & 0 & -27.11370262 & -0.0677842566 - r \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh nilai eigen:

$$r_1 = -10.0000872072035$$

$$r_{2,3} = -0.0935314637974169 \pm 0.252690320664726i$$

$$r_4 = 0.119365878197648$$

Berdasarkan hasil analisis diperoleh bahwa tidak semua nilai eigen memiliki bagian real negatif, karena terdapat satu nilai eigen positif yaitu $r_4 = 0.119365878197648 > 0$. Oleh karena itu, titik kesetimbangan E_4 bersifat tidak stabil. Meskipun terdapat pasangan nilai eigen kompleks dengan bagian real negatif, yaitu $Re(r_{2,3}) < 0$, keberadaan nilai eigen positif menyebabkan sistem menjauhi titik kesetimbangan ketika terjadi gangguan kecil, sehingga kondisi koeksistensi tidak dapat dipertahankan secara dinamik.

4.2 Simulasi Numerik

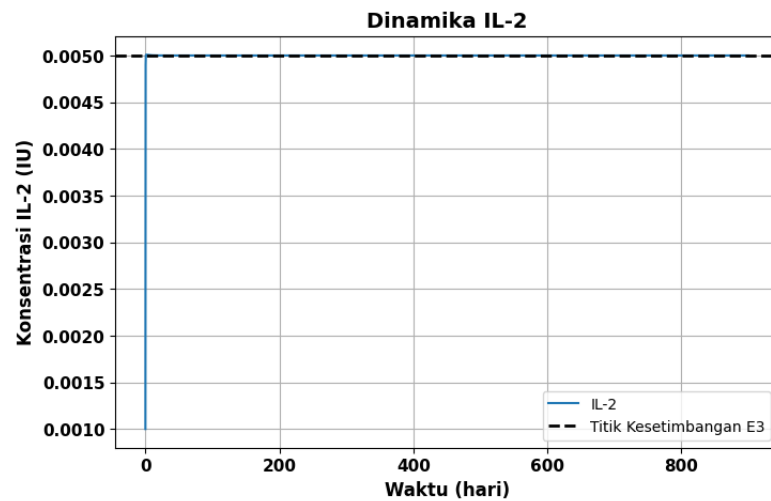
Simulasi numerik dilakukan untuk melihat perilaku dinamik dari sistem pada model interaksi sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, interleukin-2, dan sel tumor terhadap waktu, serta memverifikasi kestabilan titik kesetimbangan E_3 yang telah diperoleh secara analitik. Seluruh simulasi yang dilakukan berlaku berdasarkan nilai parameter yang diberikan pada Tabel 4.3. Simulasi dilakukan pada interval waktu $t \in [0,900]$ dengan kondisi awal sebagai berikut:

$$IL(0) = 0.001, \quad C_1(0) = 0, \quad C_2(0) = 2,5 \times 10^6, \quad T(0) = 10^7$$

Nilai parameter yang digunakan dalam simulasi disajikan pada Tabel 4.3. Berdasarkan parameter tersebut, diperoleh titik kesetimbangan E_3 secara analitik sebagai berikut:

$$E_3 = (0.005, 0, 2.475037137 \times 10^6, 9.985145074 \times 10^6)$$

Hasil analisis pada subbab sebelumnya menunjukkan bahwa titik kesetimbangan E_3 bersifat stabil asimtotik. Oleh karena itu, solusi numerik sistem diperkirakan akan bergerak menuju titik kesetimbangan tersebut seiring bertambahnya waktu. Perilaku masing-masing variabel model yang diperoleh dari simulasi numerik ditampilkan pada gambar-gambar berikut.

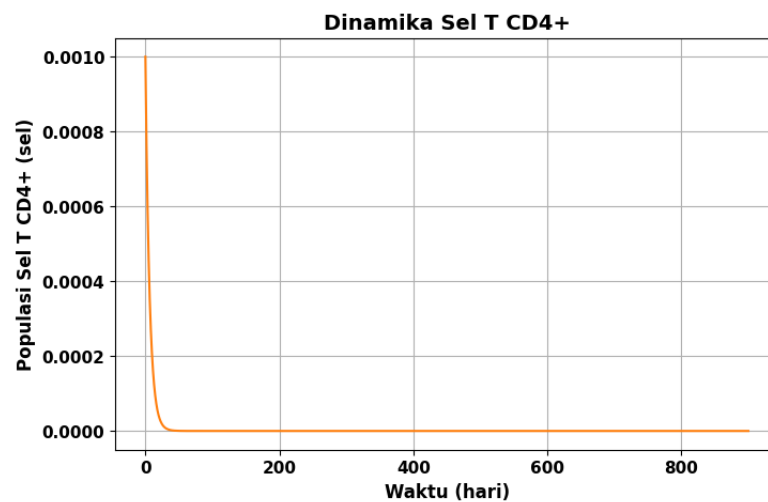


Gambar 4.1 Plot Dinamika Konsentrasi Interleukin-2 $I(t)$ untuk $t \in [0,900]$

Berdasarkan Gambar 4.1, konsentrasi IL-2 pada awal simulasi dimulai dari nilai 0.001 IU. Selanjutnya, IL-2 mengalami peningkatan secara bertahap hingga mencapai keadaan tunak (steady state) dan berkonvergensi menuju nilai kesetimbangan $I^* = 0.005$ IU yang ditunjukkan oleh garis horizontal titik kesetimbangan E_3 . Perilaku ini menunjukkan bahwa sistem mengalami konvergensi menuju keadaan kesetimbangan tanpa adanya fluktuasi jangka panjang. Hal tersebut mengindikasikan bahwa variabel IL-2 bersifat stabil asimtotik, di mana gangguan pada awal simulasi hanya menyebabkan perubahan transien sebelum sistem kembali menuju titik kesetimbangannya. Konvergensi

yang relatif cepat menunjukkan bahwa dinamika IL-2 berlangsung pada skala waktu yang lebih singkat dibandingkan komponen lain dalam sistem.

Dalam konteks biologis, kondisi ini menggambarkan bahwa IL-2 berada pada tingkat basal yang stabil, yang ditentukan oleh keseimbangan antara produksi konstan s dan degradasi μ_0 . Dengan demikian, IL-2 tidak menjadi variabel dominan dalam dinamika sistem, melainkan berada pada keadaan keseimbangan yang dipertahankan secara internal oleh sistem.



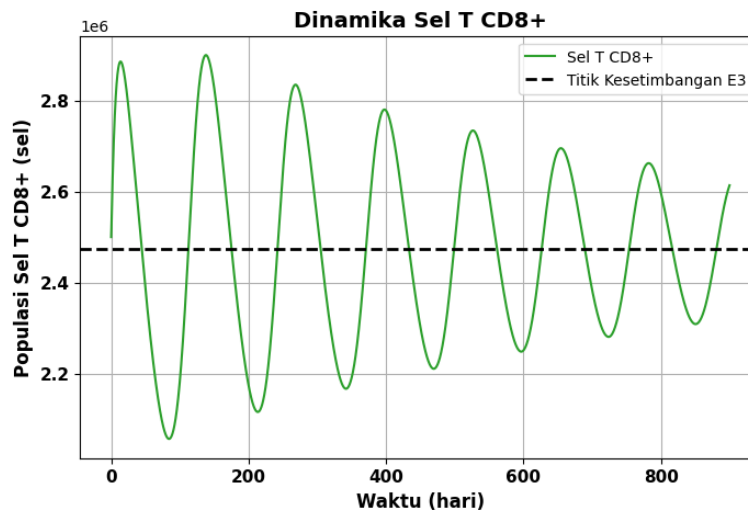
Gambar 4.2 Plot Dinamika Sel T CD4⁺ $C_1(t)$ untuk $t \in [0,900]$

Berdasarkan Gambar 4.2, populasi sel T CD4⁺ mengalami penurunan secara eksponensial dari nilai awal hingga konvergensi menuju keadaan kesetimbangan C_1^* . Perilaku ini menunjukkan bahwa sistem menuju titik kesetimbangan trivial untuk komponen sel T CD4⁺, sebagaimana ditunjukkan oleh hasil analisis kestabilan pada titik E_3 .

Konvergensi menuju nilai nol mengindikasikan bahwa laju kematian sel T CD4⁺ lebih dominan dibandingkan laju proliferasinya dalam sistem, sehingga populasi tersebut tidak dapat bertahan dalam jangka panjang. Kondisi ini

merupakan karakteristik dari keadaan eliminasi pada komponen sel T CD4⁺ dalam dinamika sistem.

Dalam konteks biologis, hilangnya populasi sel T CD4⁺ mengakibatkan terganggunya regulasi respon imun adaptif, karena sel ini berperan sebagai pengatur utama aktivasi sel imun lainnya. Namun, dalam kerangka model E_3 , kondisi ini merupakan bagian dari keadaan kesetimbangan sistem yang telah kehilangan kontribusi dari komponen tersebut, sehingga dinamika selanjutnya didominasi oleh interaksi antara IL-2, sel T CD8⁺, dan sel tumor.

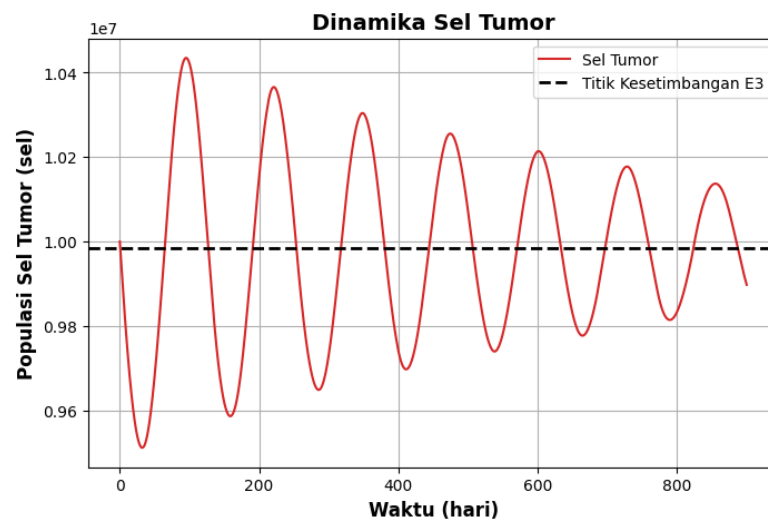


Gambar 4.3 Plot Dinamika Sel T CD8⁺ $C_2(t)$ untuk $t \in [0,900]$

Berdasarkan Gambar 4.3, populasi sel T CD8⁺ menunjukkan pola osilasi teredam pada fase awal simulasi. Amplitudo osilasi semakin mengecil seiring bertambahnya waktu hingga akhirnya konvergen menuju titik kesetimbangan E_3 . Hasil simulasi ini konsisten dengan analisis kestabilan yang menunjukkan bahwa titik kesetimbangan E_3 bersifat stabil asimtotik, sehingga setiap gangguan awal akan semakin berkurang dan sistem kembali menuju keadaan setimbang.

Secara biologis, pola tersebut menunjukkan bahwa populasi sel T CD8⁺ mengalami fase transien sebagai respons terhadap interaksi dengan sel tumor, sel T

$CD4^+$, dan IL-2. Pada fase awal terjadi fluktuasi populasi akibat proses aktivasi dan regulasi sistem imun, kemudian amplitudo fluktuasi berangsur-angsur menurun hingga mencapai keadaan tunak. Kondisi ini mencerminkan tercapainya keseimbangan antara proses proliferasi, aktivasi, dan kematian alami sel T $CD8^+$ sehingga populasi akhirnya bertahan pada nilai konstan di sekitar titik kesetimbangan.

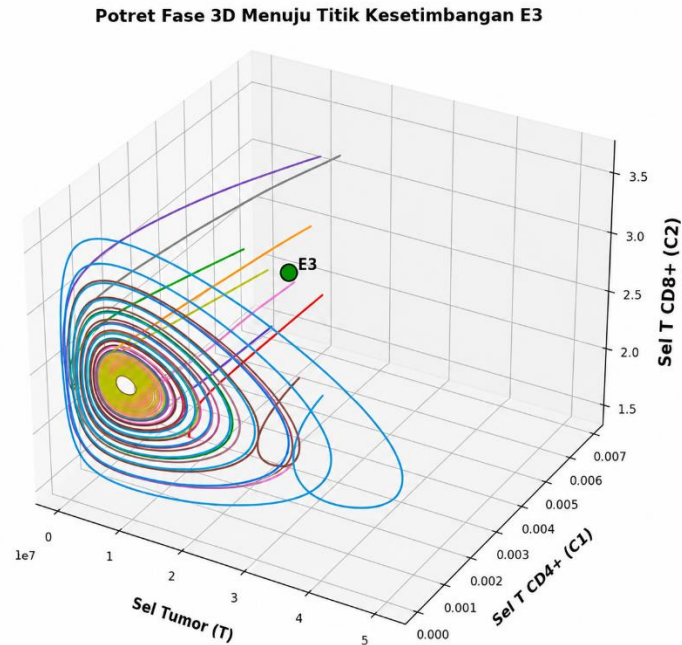


Gambar 4.4 Plot Dinamika Sel Tumor $T(t)$ untuk $t \in [0,900]$

Pada Gambar 4.4 populasi sel tumor menunjukkan osilasi teredam sebelum akhirnya konvergen menuju nilai kesetimbangan positif. Hal ini menunjukkan bahwa sistem memiliki titik kesetimbangan stabil di mana pertumbuhan eksponensial tumor berhasil dikompensasi oleh mekanisme eliminasi imun. Perubahan awal yang terjadi mencerminkan interaksi nonlinier antara pertumbuhan tumor dan respons imun sebelum sistem mencapai keadaan stabil.

Secara biologis, hasil ini menunjukkan bahwa sel T $CD8^+$ mampu memberikan tekanan terhadap pertumbuhan tumor, namun tidak cukup kuat untuk mengeliminasi seluruh populasi tumor. Oleh karena itu, sistem mencapai kondisi

keseimbangan dinamis, di mana tumor tetap eksis tetapi berada pada level yang terkendali (*tumor dormancy / tumor control state*).



Gambar 4.5 Potret Fase 3D Menuju Titik Keseimbangan E_3

Hasil simulasi numerik dan potret fase menunjukkan bahwa sistem cenderung menuju titik kesetimbangan E_3 , yaitu keadaan ketika sel T CD8⁺ dan sel tumor tetap bertahan dalam sistem, sedangkan sel T CD4⁺ menghilang. Meskipun demikian, titik kesetimbangan E_3 masih menunjukkan keberadaan populasi sel tumor $T^* > 0$, sehingga diperlukan kajian lebih lanjut mengenai pengaruh parameter yang dapat diintervensi terhadap dinamika sistem. Dalam model ini, parameter s yang merepresentasikan laju pemberian IL-2 merupakan parameter yang dapat dikendalikan melalui terapi. Oleh karena itu, dilakukan simulasi variasi parameter s untuk mengamati pengaruh perubahan dosis IL-2 terhadap dinamika sistem, khususnya pada populasi sel T CD8⁺ dan sel tumor.

Berdasarkan syarat eksistensi titik kesetimbangan E_3 adalah $\mu_2 > \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$,

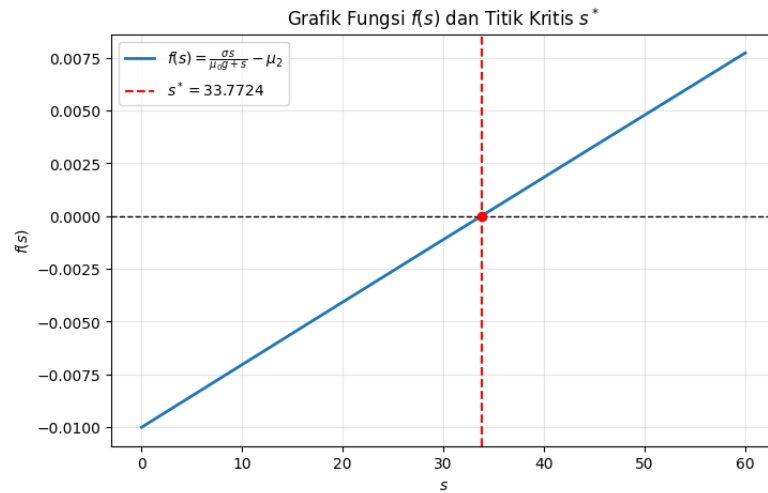
maka kondisi batas diperoleh ketika $\mu_2 = \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$. Sehingga didapatkan s^* yaitu:

$$s^* = \frac{\mu_2 \mu_0 g}{\sigma - \mu_2} = \frac{(0.01)(10)(1 \times 10^3)}{2.971 - 0.01} \approx 33.7724$$

Dari nilai $s^* \approx 33.7724$, dipilih tiga nilai parameter s , yaitu $s = 30$, $s = 33.7724$ dan $s = 40$. Pemilihan nilai tersebut bertujuan untuk merepresentasikan kondisi ketika laju pemberian IL-2 berada di bawah, tepat pada, dan di atas nilai kritis yang diperoleh secara analitik. Untuk memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai pengaruh parameter s terhadap sistem, terlebih dahulu ditinjau grafik fungsi yaitu:

$$f(s) = \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} - \mu_2$$

Yang kemudian akan digunakan dalam penentuan nilai s^* .

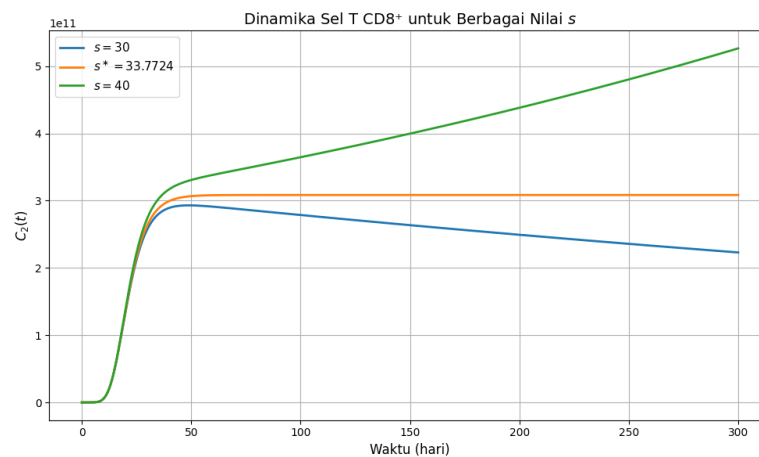


Gambar 4.6 Grafik Fungsi $f(s)$ dan titik kritis s^*

Berdasarkan Gambar 4.6, nilai fungsi $f(s)$ menunjukkan perubahan monoton dan memiliki titik potong sumbu horizontal pada s^* . Grafik memotong sumbu horizontal pada $s^* \approx 33.7724$, yang menunjukkan nilai kritis parameter s . Untuk $s < s^*$, diperoleh $f(s) < 0$, sedangkan untuk $s > s^*$, diperoleh $f(s) > 0$. Dengan

demikian, nilai s^* menjadi batas yang memisahkan perubahan kondisi eksistensi titik kesetimbangan E_3 . Oleh karena itu, nilai $s = 30$, $s = 33.7724$, dan $s = 40$ dipilih untuk merepresentasikan kondisi di bawah, tepat pada, dan di atas nilai kritis tersebut.

Selanjutnya dilakukan simulasi numerik untuk mengamati pengaruh variasi parameter s terhadap populasi sel T CD8⁺ (C_2). Variabel C_2 dipilih karena parameter s merepresentasikan laju pemberian IL-2 yang secara langsung memengaruhi proliferasi sel T CD8⁺ melalui suku $\frac{\sigma C_2 I}{g+I}$. Oleh karena itu, perubahan nilai s akan lebih jelas tercermin pada dinamika populasi sel T CD8⁺, yang berperan dalam menekan pertumbuhan sel tumor.



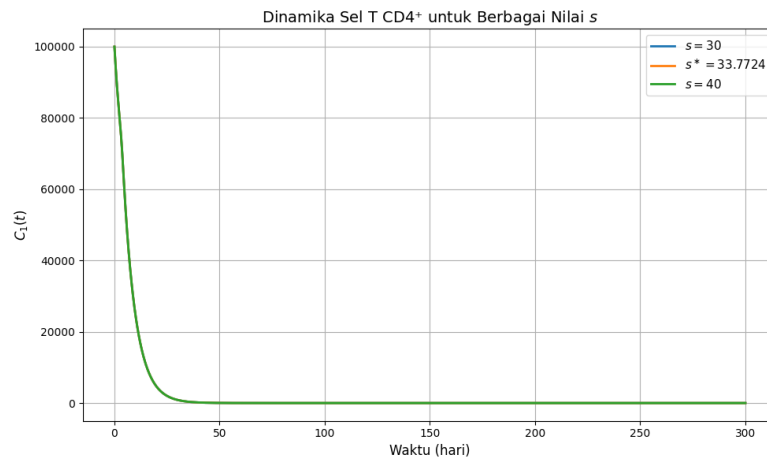
Gambar 4.7 Plot Pengaruh variasi parameter s terhadap dinamika populasi sel T CD8⁺ (C_2)

Berdasarkan Gambar 4.7, terlihat bahwa perubahan nilai parameter s memengaruhi dinamika populasi sel T CD8⁺ (C_2). Pada nilai $s = 30$, yang berada di bawah nilai kritis $s < s^*$, populasi sel T CD8⁺ meningkat pada awal simulasi, kemudian menurun secara bertahap. Ketika $s = s^* = 33.7724$, populasi sel T CD8⁺ meningkat pada fase awal dan selanjutnya cenderung stabil hingga akhir waktu simulasi. Sementara itu, pada nilai $s = 40$, yang berada di atas nilai kritis

$s > s^*$, populasi sel T CD8⁺ terus meningkat selama waktu simulasi dan belum menunjukkan kecenderungan menuju keadaan tunak.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa peningkatan nilai parameter s , yang merepresentasikan laju pemberian IL-2, berpengaruh terhadap kemampuan sistem dalam mempertahankan populasi sel T CD8⁺. Semakin besar nilai s , populasi sel T CD8⁺ cenderung dapat dipertahankan pada tingkat yang lebih tinggi. Mengingat sel T CD8⁺ berperan sebagai sel efektor yang menekan pertumbuhan sel tumor, peningkatan pemberian IL-2 berpotensi memperkuat respons imun terhadap tumor melalui peningkatan populasi sel T CD8⁺.

Selain memengaruhi populasi sel T CD8⁺ (C_2), variasi parameter s juga diamati terhadap populasi sel T CD4⁺ (C_1). Simulasi dilakukan menggunakan nilai parameter yang sama, yaitu $s = 30$, $s^* = 33.7724$, dan $s = 40$.



Gambar 4.8 Plot Pengaruh variasi parameter s terhadap dinamika populasi sel T CD4⁺ (C_1)

Berdasarkan Gambar 4.8, ketiga kurva populasi sel T CD4⁺ hampir saling berhimpit dan menunjukkan pola dinamika yang serupa. Pada awal simulasi populasi sel T CD4⁺ mengalami penurunan yang cepat, kemudian mendekati nol seiring bertambahnya waktu. Perubahan nilai parameter s tidak menghasilkan perbedaan yang berarti terhadap dinamika populasi sel T CD4⁺.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa parameter s tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap populasi sel T CD4⁺ pada model yang dikaji. Hal ini karena parameter s hanya muncul pada persamaan IL-2 dan tidak terlibat secara langsung dalam persamaan dinamika sel T CD4⁺. Oleh karena itu, perubahan nilai s tidak menyebabkan perubahan yang berarti pada perilaku populasi sel T CD4⁺. Dengan demikian, pengaruh utama peningkatan laju pemberian IL-2 dalam model ini lebih terlihat pada populasi sel T CD8⁺ dibandingkan populasi sel T CD4⁺.

4.3 Analisis Sensitivitas Parameter

Analisis sensitivitas parameter dilakukan untuk mengetahui tingkat pengaruh perubahan parameter model terhadap perubahan nilai variabel keluaran pada keadaan setimbang. Metode yang digunakan adalah normalized sensitivity index, yang didefinisikan sebagai

$$C_p^{Y^*} = \frac{\partial Y^*}{\partial p} \times \frac{p}{Y^*}$$

Dengan Y^* menyatakan variabel keluaran pada titik kesetimbangan dan p menyatakan parameter yang dianalisis.

Nilai indeks sensitivitas positif menunjukkan bahwa peningkatan nilai parameter akan meningkatkan nilai variabel keluaran. Sebaliknya, nilai indeks sensitivitas negatif menunjukkan bahwa peningkatan nilai parameter akan menurunkan nilai variabel keluaran (Malorung dkk., 2018).

Pada penelitian ini, parameter yang dianalisis dipilih berdasarkan hasil penelitian Dixon dkk. (2024) yang menyatakan bahwa keberhasilan terapi terutama dipengaruhi oleh tiga parameter utama, yaitu laju kematian relatif sel T CD4⁺ (μ_1), laju kematian relatif sel T CD8⁺ (μ_2), serta dosis pemberian IL-2 (s). Oleh karena

itu, analisis sensitivitas dilakukan terhadap ketiga parameter tersebut. Variabel keluaran yang digunakan adalah komponen-komponen titik kesetimbangan yang bernilai positif, yaitu

$$E_i = (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$$

Apabila suatu komponen titik kesetimbangan bernilai nol, maka indeks sensitivitas tidak dihitung karena menyebabkan pembagian dengan nol pada rumus normalized sensitivity index.

Analisis sensitivitas dilakukan pada seluruh titik kesetimbangan, yaitu E_1, E_2, E_3, E_4 .

4.3.1 Analisis Sensitivitas pada Titik Kesetimbangan E_1

Diketahui titik kesetimbangan $E_1 = (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*) = \left(\frac{s}{\mu_0}, 0, 0, 0\right)$. Karena $C_1^* = 0, C_2^* = 0$, dan $T^* = 0$, maka indeks sensitivitas hanya dapat dihitung untuk komponen IL-2, yaitu $I^* = \frac{s}{\mu_0}$.

Indeks sensitivitas I^* terhadap parameter s :

$$C_s^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial s} \times \frac{s}{I^*}$$

Rumus di atas diperoleh dari (Malorung dkk., 2018). Diketahui bahwa $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka untuk menghitung indeks sensitivitas, akan ditentukan turunan parsial I^* terhadap parameter s . Karena μ_0 merupakan konstanta terhadap s , maka turunan parsial diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial s} = \frac{\partial}{\partial s} \left(\frac{s}{\mu_0} \right) = \frac{1}{\mu_0}$$

Selanjutnya, substitusikan nilai $\frac{\partial I^*}{\partial s}$ ke dalam persamaan indeks sensitivitas sehingga diperoleh:

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \frac{s}{I^*}$$

Substitusikan asumsi bahwa nilai $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka diperoleh:

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \frac{s}{\frac{s}{\mu_0}}$$

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \mu_0$$

$$C_s^{I^*} = 1$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018). Berdasarkan perhitungan titik kesetimbangan E_1 , nilai titik kesetimbangan $I^* = 0.005$. Selanjutnya, apabila nilai pada parameter s meningkat sebesar 10%, maka diperoleh:

$$s_{naik} = s + 10\%(s) = 0.05 + 10\%(0.05) = 0.055$$

Akibatnya nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I_{naik}^* = \frac{s_{naik}}{\mu_0} = \frac{0.055}{10} = 0.0055$$

Maka persentase perubahan I^* adalah:

$$\frac{I_{naik}^* - I^*}{I^*} = \frac{0.0055 - 0.005}{0.005} \times 100\% = 10\%$$

Sebaliknya, apabila nilai pada parameter s menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$s_{turun} = s - 10\%(s) = 0.05 - 10\%(0.05) = 0.045$$

Akibatnya nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I_{turun}^* = \frac{s_{turun}}{\mu_0} = \frac{0.045}{10} = 0.0045$$

Maka persentase perubahan I^* adalah:

$$\frac{I_{turun}^* - I^*}{I^*} = \frac{0.0045 - 0.005}{0.005} \times 100\% = -10\%$$

Hasil verifikasi numerik tersebut konsisten dengan nilai indeks sensitivitas 1, yang menunjukkan bahwa perubahan parameter s berbanding lurus dengan perubahan konsentrasi IL-2 pada keadaan setimbang. Dengan demikian, parameter s memiliki pengaruh positif terhadap konsentrasi IL-2 pada titik kesetimbangan E_1 . Secara biologis, semakin besar laju pemberian IL-2, maka semakin tinggi konsentrasi IL-2 yang dicapai pada keadaan setimbang.

4.3.2 Analisis Sensitivitas pada Titik Kesetimbangan E_2

Diketahui titik kesetimbangan $E_2 = (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*) = \left(\frac{s}{\mu_0}, 0, 0, K\right)$. Karena $C_1^* = 0$ dan $C_2^* = 0$, maka indeks sensitivitasnya hanya dihitung untuk komponen konsentrasi IL-2 (I^*) dan sel tumor (T^*).

1. Analisis sensitivitas I^* terhadap parameter s :

$$C_s^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial s} \times \frac{s}{I^*}$$

Rumus di atas diperoleh dari (Malorung dkk., 2018). Diketahui bahwa $I^* =$

$\frac{s}{\mu_0}$, maka untuk menghitung indeks sensitivitas, akan ditentukan turunan

parsial I^* terhadap parameter s . Karena μ_0 merupakan konstanta terhadap s , maka turunan parsial diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial s} = \frac{\partial}{\partial s} \left(\frac{s}{\mu_0} \right) = \frac{1}{\mu_0}$$

Selanjutnya, substitusikan nilai $\frac{\partial I^*}{\partial s}$ ke dalam persamaan indeks sensitivitas sehingga diperoleh:

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \frac{s}{I^*}$$

Substitusikan asumsi bahwa nilai $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka diperoleh:

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \frac{s}{\frac{s}{\mu_0}}$$

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \mu_0$$

$$C_s^{I^*} = 1$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan perhitungan titik kesetimbangan E_2 , nilai titik kesetimbangan $I^* = 0.005$. Selanjutnya, apabila nilai pada parameter s meningkat sebesar 10%, maka diperoleh:

$$s_{naik} = s + 10\%(s) = 0.05 + 10\%(0.05) = 0.055$$

Akibatnya nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I_{naik}^* = \frac{s_{naik}}{\mu_0} = \frac{0.055}{10} = 0.0055$$

Maka persentase perubahan I^* adalah:

$$\frac{I_{naik}^* - I^*}{I^*} = \frac{0.0055 - 0.005}{0.005} \times 100\% = 10\%$$

Sebaliknya, apabila nilai pada parameter s menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$s_{turun} = s - 10\%(s) = 0.05 - 10\%(0.05) = 0.045$$

Akibatnya nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I_{turun}^* = \frac{s_{turun}}{\mu_0} = \frac{0.045}{10} = 0.0045$$

Maka persentase perubahan I^* adalah:

$$\frac{I_{turun}^* - I^*}{I^*} = \frac{0.0045 - 0.005}{0.005} \times 100\% = -10\%$$

Hasil verifikasi numerik tersebut konsisten dengan nilai indeks sensitivitas 1, yang menunjukkan bahwa perubahan parameter s berbanding lurus dengan perubahan konsentrasi IL-2 pada keadaan setimbang. Dengan demikian, parameter s memiliki pengaruh positif terhadap konsentrasi IL-2 pada titik kesetimbangan E_2 . Secara biologis, semakin besar laju pemberian IL-2, maka semakin tinggi konsentrasi IL-2 yang dicapai pada keadaan setimbang.

2. Analisis sensitivitas I^* terhadap parameter μ_1 :

Indeks sensitivitas parameter μ_1 terhadap I^* didefinisikan sebagai:

$$C_{\mu_1}^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} \times \frac{\mu_1}{I^*}$$

Karena parameter μ_1 tidak muncul dalam titik kesetimbangan $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} = 0$$

Akibatnya indeks sensitivitas I^* terhadap parameter μ_1 diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{I^*} = 0 \times \frac{\mu_1}{I^*}$$

$$C_{\mu_1}^{I^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan parameter μ_1 tidak menyebabkan perubahan pada konsentrasi IL-2 di keadaan setimbang. Dengan demikian, parameter μ_1 tidak berpengaruh terhadap nilai titik kesetimbangan I^* pada titik kesetimbangan E_2 .

3. Analisis sensitivitas I^* terhadap parameter μ_2 :

Indeks sensitivitas parameter μ_2 terhadap I^* didefinisikan sebagai:

$$C_{\mu_2}^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial \mu_2} \times \frac{\mu_2}{I^*}$$

Karena parameter μ_2 tidak muncul dalam titik kesetimbangan $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_2} = 0$$

Akibatnya indeks sensitivitas I^* terhadap parameter μ_2 diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{I^*} = 0 \times \frac{\mu_2}{I^*}$$

$$C_{\mu_2}^{I^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan laju kematian sel T CD8⁺ tidak memengaruhi konsentrasi IL-2 pada keadaan setimbang.

4. Analisis sensitivitas T^* terhadap parameter s, μ_1, μ_2

Pada titik kesetimbangan E_2 , diperoleh nilai titik kesetimbangan populasi sel tumor $T^* = K$.

Terlihat bahwa parameter s, μ_1, μ_2 tidak muncul dalam ekspresi T^* .

Sehingga:

$$\frac{\partial T^*}{\partial s} = 0$$

$$\frac{\partial T^*}{\partial \mu_1} = 0$$

$$\frac{\partial T^*}{\partial \mu_2} = 0$$

Akibatnya diperoleh:

$$C_s^{T^*} = 0$$

$$C_{\mu_1}^{T^*} = 0$$

$$C_{\mu_2}^{T^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan dosis IL-2, laju kematian sel T CD4⁺, maupun laju kematian sel T CD8⁺ tidak menyebabkan perubahan ukuran tumor pada titik kesetimbangan E_2 .

Berdasarkan hasil analisis sensitivitas pada titik kesetimbangan E_2 , hanya parameter s yang memengaruhi komponen I^* dengan nilai indeks sensitivitas sebesar 1. Sementara itu, parameter μ_1 dan μ_2 tidak memengaruhi nilai I^* . Selain itu, ketiga parameter yang dianalisis tidak memengaruhi ukuran tumor T^* karena

pada titik kesetimbangan ini populasi tumor hanya ditentukan oleh kapasitas dukung lingkungan K . Dengan demikian, parameter yang paling berpengaruh pada titik kesetimbangan E_2 adalah parameter s , yaitu dosis pemberian IL-2.

4.3.3 Analisis Sensitivitas pada Titik Kesetimbangan E_3

Diketahui titik kesetimbangan $E_3 = (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*)$ adalah:

$$E_3 = \left(\frac{s}{\mu_0}, 0, \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)}{K} \right), \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$$

Karena $C_1^* = 0$, maka indeks sensitivitas hanya dihitung untuk komponen I^* , C_2^* , T_1^* .

1. Analisis sensitivitas I^* terhadap parameter μ_1 :

Indeks sensitivitas parameter μ_1 terhadap I^* didefinisikan sebagai:

$$C_{\mu_1}^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} \times \frac{\mu_1}{I^*}$$

Karena parameter μ_1 tidak muncul dalam titik kesetimbangan $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} = 0$$

Akibatnya indeks sensitivitas I^* terhadap parameter μ_1 diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{I^*} = 0 \times \frac{\mu_1}{I^*}$$

$$C_{\mu_1}^{I^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan laju kematian sel T $CD4^+$ tidak menyebabkan perubahan konsentrasi IL-2 pada

titik kesetimbangan E_3 . Dengan demikian, parameter μ_1 tidak berpengaruh terhadap I^* pada titik kesetimbangan E_3 .

2. Analisis sensitivitas I^* terhadap parameter μ_2 :

Indeks sensitivitas parameter μ_2 terhadap I^* didefinisikan sebagai:

$$C_{\mu_2}^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial \mu_2} \times \frac{\mu_2}{I^*}$$

Karena parameter μ_2 tidak muncul dalam titik kesetimbangan $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_2} = 0$$

Akibatnya indeks sensitivitas I^* terhadap parameter μ_2 diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{I^*} = 0 \times \frac{\mu_2}{I^*}$$

$$C_{\mu_2}^{I^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan laju kematian sel T CD8⁺ tidak menyebabkan perubahan konsentrasi IL-2 pada titik kesetimbangan E_3 .

3. Analisis sensitivitas I^* terhadap parameter s :

$$C_s^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial s} \times \frac{s}{I^*}$$

Diketahui bahwa $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka untuk menghitung indeks sensitivitas, akan ditentukan turunan parsial I^* terhadap parameter s . Karena μ_0 merupakan konstanta terhadap s , maka turunan parsial diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial s} = \frac{\partial}{\partial s} \left(\frac{s}{\mu_0} \right) = \frac{1}{\mu_0}$$

Selanjutnya, substitusikan nilai $\frac{\partial I^*}{\partial s}$ ke dalam persamaan indeks sensitivitas sehingga diperoleh:

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \frac{s}{I^*}$$

Substitusikan asumsi bahwa nilai $I^* = \frac{s}{\mu_0}$, maka diperoleh:

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \frac{s}{\frac{s}{\mu_0}}$$

$$C_s^{I^*} = \frac{1}{\mu_0} \times \mu_0$$

$$C_s^{I^*} = 1$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan perhitungan titik kesetimbangan E_3 , nilai titik kesetimbangan $I^* = 0.005$. Selanjutnya, apabila nilai pada parameter s meningkat sebesar 10%, maka diperoleh:

$$s_{naik} = s + 10\%(s) = 0.05 + 10\%(0.05) = 0.055$$

Akibatnya nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I_{naik}^* = \frac{s_{naik}}{\mu_0} = \frac{0.055}{10} = 0.0055$$

Maka persentase perubahan I^* adalah:

$$\frac{I_{naik}^* - I^*}{I^*} = \frac{0.0055 - 0.005}{0.005} \times 100\% = 10\%$$

Sebaliknya, apabila nilai pada parameter s menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$s_{turun} = s - 10\%(s) = 0.05 - 10\%(0.05) = 0.045$$

Akibatnya nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I_{turun}^* = \frac{s_{turun}}{\mu_0} = \frac{0.045}{10} = 0.0045$$

Maka persentase perubahan I^* adalah:

$$\frac{I_{turun}^* - I^*}{I^*} = \frac{0.0045 - 0.005}{0.005} \times 100\% = -10\%$$

Hasil verifikasi numerik tersebut konsisten dengan nilai indeks sensitivitas 1, yang menunjukkan bahwa perubahan parameter s berbanding lurus dengan perubahan konsentrasi IL-2 pada keadaan setimbang. Dengan demikian, parameter s memiliki pengaruh positif terhadap konsentrasi IL-2 pada titik kesetimbangan E_3 . Secara biologis, semakin besar laju pemberian IL-2, maka semakin tinggi konsentrasi IL-2 yang dicapai pada keadaan setimbang.

4. Analisis sensitivitas C_2^* terhadap parameter μ_1 :

Indeks sensitivitas parameter μ_1 terhadap C_2^* didefinisikan sebagai:

$$C_{\mu_1}^{C_2^*} = \frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_1} \times \frac{\mu_1}{C_2^*}$$

Diketahui titik kesetimbangan C_2^* adalah:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)}{K} \right)$$

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{k_2 K} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$$

Karena parameter μ_1 tidak muncul dalam persamaan C_2^* , maka:

$$\frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_1} = 0$$

Akibatnya, diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{C_2^*} = 0 \times \frac{\mu_1}{C_2^*}$$

$$C_{\mu_1}^{C_2^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan laju kematian sel T CD4⁺ tidak memengaruhi populasi sel T CD8⁺ pada titik kesetimbangan E_3 .

5. Analisis sensitivitas C_2^* terhadap parameter μ_2 :

Indeks sensitivitas parameter μ_2 terhadap C_2^* didefinisikan sebagai:

$$C_{\mu_2}^{C_2^*} = \frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_2} \times \frac{\mu_2}{C_2^*}$$

Diketahui titik kesetimbangan C_2^* adalah:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$$

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{K k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$$

Untuk menghitung indeks sensitivitas, terlebih dahulu ditentukan turunan parsial C_2^* terhadap parameter μ_2 .

Karena λ , a , K , k_2 , σ , μ_0 , g , dan s merupakan konstanta terhadap μ_2 , maka diperoleh:

$$\frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_2} = \frac{\lambda}{a} \frac{\partial}{\partial \mu_2} \left(1 - \frac{1}{K k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$$

Dengan menggunakan sifat linier turunan $\frac{\partial(u-v)}{\partial x} = \frac{\partial u}{\partial x} - \frac{\partial v}{\partial x}$, diperoleh:

$$\frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_2} = \frac{\lambda}{a} \left[\frac{\partial}{\partial \mu_2} (1) - \frac{1}{Kk_2} \frac{\partial}{\partial \mu_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right]$$

Karena 1 adalah konstanta terhadap μ_2 , maka diperoleh:

$$\frac{\partial}{\partial \mu_2} (1) = 0$$

Sedangkan $\frac{\partial}{\partial \mu_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$ menjadi:

$$\begin{aligned} \frac{\partial}{\partial \mu_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) &= \frac{\partial}{\partial \mu_2} (\mu_2) - \frac{\partial}{\partial \mu_2} \left(\frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \\ &= 1 - 0 \\ &= 1 \end{aligned}$$

Karena $\frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$ juga konstanta terhadap μ_2 .

Dengan mensubstitusikan hasil tersebut dalam persamaan $\frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_2}$, maka diperoleh:

$$\begin{aligned} \frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_2} &= \frac{\lambda}{a} \left[0 - \frac{1}{k_2 K} (1) \right] \\ &= -\frac{\lambda}{a K k_2} \end{aligned}$$

Selanjutnya, substitusikan hasil turunan parsial tersebut ke dalam persamaan indeks sensitivitas, sehingga diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{C_2^*} = -\frac{\lambda}{a K k_2} \times \frac{\mu_2}{C_2^*}$$

Substitusikan titik kesetimbangan $C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{Kk_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$ ke

dalam persamaan indeks, sehingga diperoleh:

$$\frac{\mu_2}{C_2^*} = \frac{\mu_2}{\frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{Kk_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)}$$

$$C_{\mu_2}^{C_2^*} = \left(-\frac{\lambda}{aKk_2} \right) \left[\frac{\mu_2}{\frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{Kk_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)} \right]$$

$$C_{\mu_2}^{C_2^*} = -\frac{\mu_2}{Kk_2 \left(1 - \frac{1}{Kk_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)}$$

Substitusikan nilai parameter pada Tabel 4.3, yaitu:

$$\mu_2 = 0.01, K = 10^9, k_2 = 1 \times 10^{-9}, \sigma = 2.971, s = 0.05, \mu_0 = 10, g = 10^3$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{C_2^*} = -0.010101$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan $C_2^* = 2.475037 \times 10^6$ pada E_3 , maka ketika μ_2 meningkat 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{2naik} = \mu_2 + 10\% (\mu_2) = 0.01 + 10\%(0.01) = 0.011$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_2^* menjadi:

$$C_{2naik}^* = 2.472537 \times 10^6$$

Maka, persentase perubahan C_2^* adalah:

$$\begin{aligned}\frac{C_{2naik}^* - C_2^*}{C_2^*} &= \frac{2.472537 \times 10^6 - 2.475037 \times 10^6}{2.475037 \times 10^6} \times 100\% \\ &= -0.101009\%\end{aligned}$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter μ_2 menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{2turun} = \mu_2 - 10\% (\mu_2) = 0.01 - 10\%(0.01) = 0.009$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_2^* menjadi:

$$\begin{aligned}C_{2turun}^* &= 2.477537 \times 10^6 \\ \frac{C_{2turun}^* - C_2^*}{C_2^*} &= \frac{2.477537 \times 10^6 - 2.475037 \times 10^6}{2.475037 \times 10^6} \times 100\% \\ &= 0.101009\%\end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas -0.010101 menunjukkan bahwa parameter μ_2 memiliki pengaruh negatif terhadap populasi sel T CD8⁺. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter μ_2 sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai C_2^* sebesar 0.101009%, sedangkan penurunan parameter μ_2 sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai C_2^* sebesar 0.101009%. Secara biologis, peningkatan laju kematian sel T CD8⁺ akan menurunkan populasi sel T CD8⁺ pada keadaan setimbang, sedangkan penurunan laju kematian sel T CD8⁺ akan meningkatkan populasi sel T CD8⁺ pada keadaan setimbang. Dengan demikian, parameter μ_2 memiliki pengaruh negatif terhadap populasi sel T CD8⁺ pada titik kesetimbangan E_3 .

6. Analisis sensitivitas C_2^* terhadap parameter s :

Indeks sensitivitas parameter s terhadap C_2^* didefinisikan sebagai:

$$C_s^{C_2^*} = \frac{\partial C_2^*}{\partial s} \times \frac{s}{C_2^*}$$

Diketahui titik kesetimbangan C_2^* adalah:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)}{K} \right)$$

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{K k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$$

Untuk menghitung turunan parsial terhadap s , terlebih dahulu turunkan suku

$$\frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}.$$

Dengan pengaturan hasil bagi, maka diperoleh:

$$\frac{\partial}{\partial s} \left(\frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) = \frac{\sigma \mu_0 g}{(\mu_0 g + s)^2}$$

Sehingga, didapatkan turunan parsial C_2^* terhadap parameter s yaitu:

$$\frac{\partial C_2^*}{\partial s} = \frac{\lambda \sigma \mu_0 g}{a K k_2 (\mu_0 g + s)^2}$$

Karena titik kesetimbangan $C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{K k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$, maka

substitusikan ke dalam indeks sensitivitas, sehingga diperoleh:

$$C_s^{C_2^*} = \frac{\lambda \sigma \mu_0 g}{a K k_2 (\mu_0 g + s)^2} \times \frac{s}{C_2^*}$$

Karena titik kesetimbangan $C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{1}{K k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)$, maka

diperoleh:

$$C_s^{C_2^*} = - \frac{\sigma \mu_0 g s}{K k_2 (\mu_0 g + s)^2 \left(1 - \frac{1}{K k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) \right)}$$

Substitusikan nilai parameter pada Tabel 4.3, yaitu:

$$\mu_2 = 0.01, K = 10^9, k_2 = 1 \times 10^{-9}, \sigma = 2.971, s = 0.05, \mu_0 = 10, g = 10^3$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_s^{C_2^*} = -0.000015$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan $C_2^* = 2.475037 \times 10^6$ pada E_3 , maka ketika s meningkat 10%, maka diperoleh:

$$s_{naik} = s + 10\%(s) = 0.05 + 10\%(0.05) = 0.055$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_2^* menjadi:

$$C_2^* = 2.475041 \times 10^6$$

Maka, persentase perubahan C_2^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{C_{2naik}^* - C_2^*}{C_2^*} &= \frac{2.475041 \times 10^6 - 2.475037 \times 10^6}{2.475037 \times 10^6} \times 100\% \\ &= 0.000150\% \end{aligned}$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter s menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$s_{turun} = s - 10\%(s) = 0.05 - 10\%(0.05) = 0.045$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_2^* menjadi:

$$C_s^{C_2^*} = 2.475033 \times 10^6$$

$$\frac{C_{2_{turun}}^* - C_2^*}{C_2^*} = \frac{2.475033 \times 10^6 - 2.475037 \times 10^6}{2.475037 \times 10^6} \times 100\%$$

$$= -0.000150\%$$

Nilai -0.000015 indeks sensitivitas menunjukkan bahwa parameter s memiliki pengaruh negatif yang sangat kecil terhadap populasi sel T $CD8^+$. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter s sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai C_2^* sebesar 0.000150%, sedangkan penurunan parameter s sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai C_2^* sebesar 0.000150%. Secara biologis, parameter s merepresentasikan laju pemberian IL-2. Namun, nilai indeks sensitivitas yang sangat kecil menunjukkan bahwa perubahan dosis pemberian IL-2 memberikan pengaruh yang relatif kecil terhadap populasi sel T $CD8^+$ pada keadaan setimbang. Dengan demikian, parameter s memiliki pengaruh positif yang sangat lemah terhadap populasi sel T $CD8^+$ pada titik kesetimbangan E_3 .

7. Analisis sensitivitas T^* terhadap parameter μ_1 :

Indeks sensitivitas T^* terhadap parameter μ_1 didefinisikan sebagai:

$$C_{\mu_1}^{T^*} = \frac{\partial T^*}{\partial \mu_1} \times \frac{\mu_1}{T^*}$$

Diketahui nilai T^* pada titik kesetimbangan E_3 adalah:

$$T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$$

Karena parameter μ_1 tidak muncul dalam persamaan T^* , maka:

$$\frac{\partial T^*}{\partial \mu_1} = 0$$

Sehingga indeks sensitivitas T^* terhadap parameter μ_1 diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{T^*} = 0 \times \frac{\mu_1}{T^*}$$

$$C_{\mu_1}^{T^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan laju kematian sel T CD4⁺ tidak memengaruhi ukuran sel tumor pada titik kesetimbangan E_3 .

8. Analisis sensitivitas T^* terhadap parameter μ_2 :

Indeks sensitivitas T^* terhadap parameter μ_2 didefinisikan sebagai:

$$C_{\mu_2}^{T^*} = \frac{\partial T^*}{\partial \mu_2} \times \frac{\mu_2}{T^*}$$

Diketahui nilai T^* pada titik kesetimbangan E_3 adalah:

$$T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$$

Karena k_2, σ, s, μ_0, g merupakan konstanta terhadap μ_2 maka diperoleh:

$$\frac{\partial T^*}{\partial \mu_2} = \frac{1}{k_2}$$

Selanjutnya, substitusikan hasil turunan parsial tersebut ke dalam persamaan indeks sensitivitas sehingga diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{T^*} = \frac{1}{k_2} \times \frac{\mu_2}{T^*}$$

Karena nilai kesetimbangan T^* pada titik kesetimbangan E_3 adalah:

$$T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$$

Maka, indeks sensitivitas T^* terhadap parameter μ_2 adalah:

$$C_{\mu_2}^{T^*} = \frac{\mu_2}{\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}}$$

Substitusikan nilai parameter pada Tabel 4.3, yaitu:

$$\mu_2 = 0.01, \sigma = 2.971, s = 0.05, \mu_0 = 10, g = 10^3$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{T^*} = 1.001488$$

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan $T^* = 9.985145 \times 10^6$ pada E_3 , maka ketika μ_2 meningkat 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{2naik} = \mu_2 + 10\%(\mu_2) = 0.01 + 10\%(0.01) = 0.011$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan T^* menjadi:

$$T_{naik}^* = 1.098515 \times 10^7$$

Maka, persentase perubahan T^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{T_{naik}^* - T^*}{T^*} &= \frac{1.098515 \times 10^7 - 9.985145 \times 10^6}{9.985145 \times 10^6} \times 100\% \\ &= 10.014877\% \end{aligned}$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter μ_2 menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{2turun} = \mu_2 - 10\%(\mu_2) = 0.01 - 10\%(0.01) = 0.009$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan T^* menjadi:

$$T_{turun}^* = 8.985145 \times 10^6$$

$$\begin{aligned}\frac{T_{turun}^* - T^*}{T^*} &= \frac{8.985145 \times 10^6 - 9.985145 \times 10^6}{9.985145 \times 10^6} \times 100\% \\ &= -10.014877\%\end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 1.001488 menunjukkan bahwa parameter μ_2 memiliki pengaruh positif terhadap populasi sel tumor pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter μ_2 sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai T^* sebesar 10.014877%, sedangkan penurunan parameter μ_2 sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai T^* sebesar -10.014877% . Secara biologis, parameter μ_2 merepresentasikan laju kematian sel T CD8⁺. Meningkatnya laju kematian sel T CD8⁺ mengurangi kemampuan sistem imun dalam membunuh sel tumor sehingga populasi sel tumor pada keadaan setimbang meningkat. Dengan demikian, parameter μ_2 memiliki pengaruh positif terhadap populasi sel tumor pada titik kesetimbangan E_3 .

9. Analisis sensitivitas T^* terhadap parameter s

Indeks sensitivitas T^* terhadap parameter s didefinisikan sebagai:

$$C_s^{T^*} = \frac{\partial T^*}{\partial s} \times \frac{s}{T^*}$$

Diketahui nilai T^* pada titik kesetimbangan E_3 adalah:

$$T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$$

Untuk menghitung turunan parsial terhadap s , terlebih dahulu diturunkan fungsi $\frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}$.

Dengan pengaturan hasil bagi, maka diperoleh:

$$\frac{\partial}{\partial s} \left(\frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) = \frac{\sigma(\mu_0 g + s) - \sigma s}{(\mu_0 g + s)^2}$$

Sehingga menjadi:

$$\frac{\partial}{\partial s} \left(\frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right) = \frac{\sigma \mu_0 g}{(\mu_0 g + s)^2}$$

Akibatnya diperoleh turunan parsial T^* terhadap parameter s yaitu:

$$\frac{\partial T^*}{\partial s} = - \frac{\sigma \mu_0 g}{k_2 (\mu_0 g + s)^2}$$

Substitusikan hasil turunan parsial tersebut ke dalam persamaan indeks sensitivitas sehingga diperoleh:

$$C_s^{T^*} = - \frac{\sigma \mu_0 g}{k_2 (\mu_0 g + s)^2} \times \frac{s}{T^*}$$

Karena nilai T^* pada titik kesetimbangan E_3 adalah:

$$T^* = \frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)$$

Maka indeks sensitivitas T^* terhadap parameter s menjadi:

$$C_s^{T^*} = - \frac{\sigma \mu_0 g}{k_2 (\mu_0 g + s)^2} \times \frac{s}{\frac{1}{k_2} \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)}$$

$$C_s^{T^*} = - \frac{\sigma \mu_0 g s}{(\mu_0 g + s)^2 \left(\mu_2 - \frac{\sigma s}{\mu_0 g + s} \right)}$$

Substitusi dengan nilai parameter pada Tabel 4.3

$$\mu_2 = 0.01, K = 10^9, k_2 = 1 \times 10^{-9}, \sigma = 2.971, s = 0.05, \mu_0 = 10, g = 10^3$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_s^{T^*} = -0.001488$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun

mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan $T^* = 9.985145 \times 10^6$ pada E_3 , maka ketika s meningkat 10%, maka diperoleh:

$$s_{naik} = s + 10\%(s) = 0.05 + 10\%(0.05) = 0.055$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan T^* menjadi:

$$T_{naik}^* = 9.983660 \times 10^6$$

Maka, persentase perubahan T^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{T_{naik}^* - T^*}{T^*} &= \frac{9.983660 \times 10^6 - 9.985145 \times 10^6}{9.985145 \times 10^6} \times 100\% \\ &= -0.014877\% \end{aligned}$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter s menurun sebesar 1%, maka diperoleh:

$$s_{turun} = s - 10\%(s) = 0.05 - 10\%(0.05) = 0.045$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan T^* menjadi:

$$\begin{aligned} T_{turun}^* &= 9.986631 \times 10^6 \\ \frac{T_{turun}^* - T^*}{T^*} &= \frac{9.986631 \times 10^6 - 9.985145 \times 10^6}{9.985145 \times 10^6} \times 100\% \\ &= 0.014877\% \end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar -0.001488 menunjukkan bahwa parameter s memiliki pengaruh negatif yang sangat kecil terhadap populasi sel tumor pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter s sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai

T^* sebesar sekitar 0.01488%, sedangkan penurunan parameter s sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai T^* sebesar sekitar 0.01488

Secara biologis, parameter s merepresentasikan laju pemberian IL-2. Peningkatan laju pemberian IL-2 akan meningkatkan aktivasi dan proliferasi sel T $CD8^+$ sehingga kemampuan sistem imun dalam mengeliminasi sel tumor menjadi lebih baik. Akibatnya, populasi sel tumor pada keadaan setimbang menurun. Namun, nilai indeks sensitivitas yang relatif kecil menunjukkan bahwa perubahan laju pemberian IL-2 hanya memberikan pengaruh yang lemah terhadap populasi sel tumor pada keadaan setimbang. Dengan demikian, parameter s memiliki pengaruh negatif yang sangat lemah terhadap populasi sel tumor pada titik kesetimbangan E_3 .

Berdasarkan hasil analisis sensitivitas pada titik kesetimbangan E_3 , diperoleh bahwa parameter μ_1 tidak berpengaruh terhadap seluruh variabel keluaran karena memiliki nilai indeks sensitivitas sebesar 0. Parameter s berpengaruh positif terhadap konsentrasi IL-2 dengan nilai indeks sensitivitas sebesar 1, serta berpengaruh negatif terhadap populasi sel T $CD8^+$ dan populasi sel tumor, meskipun dengan pengaruh yang relatif kecil. Sementara itu, parameter μ_2 berpengaruh negatif terhadap populasi sel T $CD8^+$ dan berpengaruh positif terhadap populasi sel tumor. Berdasarkan nilai absolut indeks sensitivitas yang diperoleh, parameter yang paling berpengaruh pada titik kesetimbangan E_3 adalah μ_2 terhadap populasi sel tumor dengan nilai indeks sensitivitas sebesar 1.001488. Hasil ini menunjukkan bahwa laju kematian sel T $CD8^+$ merupakan parameter yang

paling sensitif dalam memengaruhi dinamika sistem pada titik kesetimbangan E_3 , sejalan dengan hasil penelitian Dixon dkk. (2024).

4.3.4 Analisis Sensitivitas pada Titik Kesetimbangan E_4

Berdasarkan penelitian Dixon dkk. (2024), parameter yang paling berpengaruh terhadap hasil terapi adalah laju kematian sel T CD4⁺ (μ_1), laju kematian sel T CD8⁺ (μ_2), dan dosis pemberian IL-2 (s). Oleh karena itu, pada penelitian ini analisis sensitivitas dilakukan terhadap ketiga parameter tersebut untuk mengetahui pengaruhnya terhadap setiap komponen pada titik kesetimbangan E_4 .

Titik kesetimbangan E_4 dinyatakan sebagai (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*) ,

Dengan:

$$I^* = \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}$$

$$C_1^* = \frac{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}{\beta}$$

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)$$

$$T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$$

Diketahui titik kesetimbangan E_4 adalah (I^*, C_1^*, C_2^*, T^*) yang merepresentasikan keadaan ketika seluruh populasi dalam model, yaitu IL-2, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel tumor, tetap bertahan dalam sistem. Pada titik kesetimbangan ini, populasi sel tumor yaitu:

Karena seluruh komponen pada titik kesetimbangan E_4 bernilai positif, maka indeks sensitivitas dihitung terhadap variabel I^* , C_1^* , C_2^* , T^* .

1. Analisis Sensitivitas I^* terhadap s

Indeks sensitivitas parameter s terhadap I^* :

$$C_s^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial s} \times \frac{s}{I^*}$$

Diketahui nilai I^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$I^* = \frac{g\left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}\right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}\right)}$$

Karena parameter s tidak muncul dalam persamaan I^* , maka diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial s} = 0$$

Sehingga diperoleh:

$$C_s^{I^*} = 0 \times \frac{s}{I^*}$$

$$C_s^{I^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan dosis pemberian IL-2 tidak memengaruhi konsentrasi IL-2 pada titik kesetimbangan E_4 .

2. Analisis Sensitivitas I^* terhadap μ_1

Indeks sensitivitas parameter μ_1 terhadap I^* :

$$C_{\mu_1}^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} \times \frac{\mu_1}{I^*}$$

Diketahui nilai I^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$I^* = \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}$$

Untuk mempermudah perhitungan, dimisalkan:

$$A = \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1}$$

Sehingga dapat disederhanakan menjadi:

$$I^* = \frac{gA}{\sigma - A}$$

Turunan parsial I^* terhadap μ_1 diperoleh dengan aturan rantai. Karena

$$\frac{\partial A}{\partial \mu_1} = -\frac{k_2}{k_1}$$

Maka, terlebih dahulu ditentukan turunan I^* terhadap A . Dengan

menggunakan aturan hasil bagi, diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial A} = \frac{(\sigma - A) - gA(-1)}{(\sigma - A)^2}$$

Menyederhanakan pembilang, kemudian diperoleh:

$$\begin{aligned} \frac{\partial I^*}{\partial A} &= \frac{g(\sigma - A) + gA}{(\sigma - A)^2} \\ &= \frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2} \end{aligned}$$

Oleh karena itu, berdasarkan aturan rantai, maka diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} = \frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2} \cdot \frac{\partial A}{\partial \mu_1}$$

Sehingga diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} = \frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2} \left(-\frac{k_2}{k_1} \right)$$

$$= -\frac{g\sigma k_2}{k_1(\sigma - A)^2}$$

Selanjutnya, substitusikan hasil turunan parsial tersebut ke dalam persamaan indeks sensitivitas sehingga diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{I^*} = \left(-\frac{g\sigma k_2}{k_1(\sigma - A)^2} \right) \left(\frac{\mu_1}{I^*} \right)$$

Karena $I^* = \frac{gA}{\sigma - A}$, maka:

$$\frac{\mu_1}{I^*} = \frac{\mu_1(\sigma - A)}{gA}$$

Dengan mensubstitusikan hubungan tersebut ke dalam persamaan indeks sensitivitas diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{I^*} = -\frac{g\sigma k_2}{k_1(\sigma - A)^2} \cdot \frac{\mu_1(\sigma - A)}{gA}$$

Kemudian disederhanakan, sehingga diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{I^*} = -\frac{\sigma k_2 \mu_1}{k_1 A (\sigma - A)}$$

Karena $A = \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1}$, maka indeks sensitivitas parameter μ_1 terhadap I^* :

$$C_{\mu_1}^{I^*} = -\frac{\sigma k_2 \mu_1}{k_1 \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right) \left[\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right) \right]}$$

Substitusi dengan nilai parameter pada Tabel 4.3

$$\mu_2 = 0.01, \mu_1 = 0.1674, k_2 = 1 \times 10^{-9}, \sigma = 2.971, k_1 = 6.174 \times 10^{-10}$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software Python, maka diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{I^*} = 0.954406$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun

mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan variabel $I^* = -80.79392182$ pada titik kesetimbangan E_4 , maka ketika μ_1 meningkat 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{1 \text{ naik}} = \mu_1 + 10\%(\mu_1) = 0.1674 + 10\%(0.1674) = 0.18414$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I^* = -88.440796$$

Maka, persentase perubahan I^* adalah:

$$\frac{I_{\text{naik}}^* - I^*}{I^*} = \frac{-88.440796 - (-80.79392182)}{-80.79392182} \times 100\% = 9.464665\%$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter μ_1 menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{1 \text{ turun}} = \mu_1 - 10\%(\mu_1) = 0.1674 - 10\%(0.1674) = 0.15066$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

Maka, persentase perubahan I^* adalah:

$$\begin{aligned} I^* &= -73.017666 \\ \frac{I_{\text{turun}}^* - I^*}{I^*} &= \frac{-73.017662 - (-80.79392182)}{-80.79392182} \times 100\% \\ &= -9.624086 \end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0.954406 menunjukkan bahwa parameter μ_1 memiliki pengaruh positif yang cukup besar terhadap konsentrasi IL-2 pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter μ_1 sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai I^*

sebesar sekitar 9.464665%. Sedangkan penurunan parameter μ_1 sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai I^* sebesar sekitar 9.624086%.

Secara biologis, parameter μ_1 merepresentasikan laju kematian sel T CD4⁺. Nilai indeks sensitivitas yang positif menunjukkan bahwa peningkatan laju kematian sel T CD4⁺ diikuti oleh peningkatan konsentrasi IL-2 pada keadaan setimbang, sedangkan penurunan laju kematian sel T CD4⁺ menyebabkan penurunan konsentrasi IL-2. Selain itu, nilai indeks sensitivitas yang mendekati satu menunjukkan bahwa μ_1 merupakan parameter yang cukup sensitif dalam memengaruhi konsentrasi IL-2 pada titik kesetimbangan E_4 .

3. Analisis Sensitivitas I^* terhadap μ_2

Indeks sensitivitas parameter μ_2 terhadap I^* :

$$C_{\mu_2}^{I^*} = \frac{\partial I^*}{\partial \mu_2} \times \frac{\mu_2}{I^*}$$

Diketahui nilai I^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$I^* = \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}$$

Untuk mempermudah perhitungan, dimisalkan:

$$A = \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1}$$

Sehingga dapat disederhanakan menjadi:

$$I^* = \frac{gA}{\sigma - A}$$

Turunan parsial I^* terhadap μ_2 diperoleh dengan aturan rantai. Karena

$$\frac{\partial A}{\partial \mu_2} = 1$$

Maka, terlebih dahulu ditentukan turunan I^* terhadap A . Dengan

menggunakan aturan hasil bagi, diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial A} = \frac{(\sigma - A)(g) - gA(-1)}{(\sigma - A)^2}$$

Menyederhanakan pembilang, kemudian diperoleh:

$$\begin{aligned} \frac{\partial I^*}{\partial A} &= \frac{g(\sigma - A) + gA}{(\sigma - A)^2} \\ &= \frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2} \end{aligned}$$

Oleh karena itu, berdasarkan aturan rantai, maka diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_2} = \frac{\partial I^*}{\partial A} \cdot \frac{\partial A}{\partial \mu_2}$$

Sehingga diperoleh:

$$\begin{aligned} \frac{\partial I^*}{\partial \mu_2} &= \frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2} (1) \\ &= \frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2} \end{aligned}$$

Selanjutnya, substitusikan hasil turunan parsial tersebut ke dalam

persamaan indeks sensitivitas sehingga diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{I^*} = \left(\frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2} \right) \left(\frac{\mu_2}{I^*} \right)$$

Karena $I^* = \frac{gA}{\sigma - A}$, maka:

$$\frac{\mu_2}{I^*} = \frac{\mu_2(\sigma - A)}{gA}$$

Dengan mensubstitusikan hubungan tersebut ke dalam persamaan indeks sensitivitas diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{I^*} = \frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2} \cdot \frac{\mu_2(\sigma - A)}{gA}$$

Kemudian disederhanakan, sehingga diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{I^*} = \frac{\sigma\mu_2}{A(\sigma - A)}$$

Karena $A = \mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}$, maka indeks sensitivitas parameter μ_2 terhadap I^* :

$$C_{\mu_2}^{I^*} = \frac{\sigma\mu_2}{\left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}\right) \left[\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}\right)\right]}$$

Substitusi dengan nilai parameter pada Tabel 4.3

$$\mu_2 = 0.01, \mu_1 = 0.1674, k_2 = 1 \times 10^{-9}, \sigma = 2.971, k_1 = 6.174 \times 10^{-10}$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{I^*} = -0.035200$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan variabel $I^* = -80.50943$ pada titik kesetimbangan E_4 , maka ketika μ_2 meningkat 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{2 \text{ naik}} = \mu_2 + 10\%(\mu_2) = 0.01 + 10\%(0.01) = 0.18414$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I^* = -80.509438$$

Maka, persentase perubahan I^* adalah:

$$\frac{I_{naik}^{**} - I^*}{I^*} = \frac{-80.509438 - (-80.79392182)}{-80.747857} \times 100 = 0.35211\%$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter μ_2 menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{2turun} = \mu_2 + 10\%(\mu_2) = 0.01 + 10\%(0.01) = 0.18414$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$I^* = -81.078230$$

Maka, persentase perubahan I^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{I_{turun}^{**} - I^*}{I^*} &= \frac{-81.078230 - (-80.79392182)}{-80.79392182} \times 100\% \\ &= 0.351893\% \end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar -0.035200 menunjukkan bahwa parameter μ_2 memiliki pengaruh negatif yang relatif kecil terhadap konsentrasi IL-2 pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter μ_2 sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai I^* sebesar sekitar 0.352110%, sedangkan penurunan parameter μ_2 sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai I^* sebesar sekitar 0.351893%.

Secara biologis, parameter μ_2 merepresentasikan laju kematian sel T CD8⁺.

Nilai indeks sensitivitas yang negatif menunjukkan bahwa peningkatan laju kematian sel T CD8⁺ akan menurunkan konsentrasi IL-2 pada keadaan setimbang, sedangkan penurunan laju kematian sel T CD8⁺ akan meningkatkan konsentrasi IL-2. Namun, karena nilai absolut indeks

sensitivitas hanya sebesar 0.035200, pengaruh parameter μ_2 terhadap konsentrasi IL-2 pada titik kesetimbangan E_4 relatif kecil dibandingkan pengaruh parameter μ_1 yang memiliki nilai indeks sensitivitas mendekati satu.

4. Analisis Sensitivitas C_1^* terhadap s

Indeks sensitivitas parameter s terhadap C_1^* :

$$C_s^{C_1^*} = \frac{\partial C_1^*}{\partial s} \times \frac{s}{C_1^*}$$

Diketahui nilai C_1^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$C_1^* = \frac{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}{\beta}$$

Untuk mempermudah perhitungan, misalkan:

$$I^* = \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}$$

Kemudian, disederhanakan menjadi:

$$C_1^* = \frac{\mu_0 I^* - s}{\beta}$$

Karena μ_0 , I^* , β merupakan konstanta terhadap parameter s , maka turunan parsial C_1^* terhadap s diperoleh sebagai:

$$\frac{\partial C_1^*}{\partial s} = -\frac{1}{\beta}$$

Selanjutnya, substitusikan hasil turunan parsial tersebut ke dalam persamaan indeks sensitivitas sehingga diperoleh:

$$C_s^{C_1^*} = \left(-\frac{1}{\beta}\right) \left(\frac{s}{C_1^*}\right)$$

Karena

$$C_1^* = \frac{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}{\beta}$$

Maka:

$$\frac{s}{C_1^*} = \frac{s\beta}{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}$$

Dengan mensubstitusikan hubungan tersebut ke dalam persamaan indeks sensitivitas diperoleh:

$$C_s^{C_1^*} = -\frac{1}{\beta} \cdot \frac{s\beta}{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}$$

Selanjutnya disederhanakan, kemudian diperoleh:

$$C_s^{C_1^*} = -\frac{s}{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}$$

Substitusi nilai parameter pada Tabel 4.3:

$$s = 0.05, \mu_0 = 10, I^* = -80.79392182, \mu_2 = 0.01, \mu_1 = 0.1674, k_2 = 1 \times 10^{-9}, \sigma = 2.971, k_1 = 6.174 \times 10^{-10}, \beta = 0.1.$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_s^{C_1^*} = 0.00006188$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan variabel $C_1^* = -8079.892182$ pada titik kesetimbangan E_4 , maka ketika s meningkat 10%, maka diperoleh:

$$s_{naik} = s + 10\%(s) = 0.05 + 10\%(0.05) = 0.055$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_1^* menjadi:

$$C_1^* = -8079.942183$$

Maka, persentase perubahan C_1^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{C_{1naik}^* - C_1^*}{C_1^*} &= \frac{-8079.942183 - (-8079.892182)}{-8079.892182} \times 100\% \\ &= 0.00061882\% \end{aligned}$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter s menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$s_{turun} = s - 10\%(s) = 0.05 - 10\%(0.05) = 0.045$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_1^* menjadi:

$$C_1^* = -8079.842183$$

Maka, persentase perubahan C_1^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{C_{1turun}^* - C_1^*}{C_1^*} &= \frac{-8079.842183 - (-8079.892182)}{-8079.892182} \times 100\% \\ &= -0.00061882\% \end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0.00006188% menunjukkan bahwa parameter s memiliki pengaruh positif yang sangat kecil terhadap populasi sel T CD4⁺ pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter s sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai C_1^* sebesar sekitar 0.00061882%, sedangkan penurunan parameter s sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai C_1^* sebesar sekitar 0.00061882

Secara biologis, parameter s merepresentasikan dosis pemberian IL-2 dari luar sistem. Nilai indeks sensitivitas yang positif menunjukkan bahwa peningkatan dosis IL-2 diikuti oleh peningkatan populasi sel T CD4⁺ pada keadaan setimbang, sedangkan penurunan dosis IL-2 menyebabkan penurunan populasi sel T CD4⁺. Namun, karena nilai absolut indeks sensitivitas yang diperoleh sangat kecil, pengaruh parameter s terhadap populasi sel T CD4⁺ pada titik kesetimbangan E_4 tergolong sangat lemah.

5. Analisis Sensitivitas C_1^* terhadap μ_1

Indeks sensitivitas parameter μ_1 terhadap C_1^* :

$$C_{\mu_1}^{C_1^*} = \frac{\partial C_1^*}{\partial \mu_1} \times \frac{\mu_1}{C_1^*}$$

Diketahui nilai C_1^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$C_1^* = \frac{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}{\beta}$$

Untuk mempermudah perhitungan, misalkan:

$$C_1^* = \frac{\mu_0 I^* - s}{\beta}$$

Dengan $I^* = \frac{gA}{\sigma - A}$ dan $A = \mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}$. Sehingga menjadi:

$$C_1^* = \frac{1}{\beta} \left(\mu_0 \frac{gA}{\sigma - A} - s \right)$$

Turunan parsial C_1^* terhadap μ_1 diperoleh dengan aturan rantai. Karena s dan β merupakan konstanta terhadap μ_1 , maka:

$$\frac{\partial C_1^*}{\partial \mu_1} = \frac{\mu_0}{\beta} \frac{\partial I^*}{\partial \mu_1}$$

Pada perhitungan sebelumnya telah diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} = - \frac{g\sigma k_2}{k_1(\sigma - A)^2}$$

Sehingga:

$$\frac{\partial C_1^*}{\partial \mu_1} = - \frac{\mu_0 g \sigma k_2}{\beta k_1 (\sigma - A)^2}$$

Selanjutnya substitusikan ke dalam rumus indeks sensitivitas:

$$C_{\mu_1}^{C_1^*} = \left(- \frac{\mu_0 g \sigma k_2}{\beta k_1 (\sigma - A)^2} \right) \left(\frac{\mu_1}{C_1^*} \right)$$

Karena $C_1^* = \frac{\mu_0 I^* - s}{\beta}$ dengan $I^* = \frac{gA}{\sigma - A}$ dan $A = \mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}$, maka:

$$\frac{\mu_1}{C_1^*} = \frac{\mu_1 \beta}{\mu_0 \frac{gA}{\sigma - A} - s}$$

Dengan mensubstitusikan hubungan tersebut diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{C_1^*} = - \frac{\mu_0 g \sigma k_2}{\beta k_1 (\sigma - A)^2} \cdot \frac{\mu_1 \beta}{\mu_0 \frac{gA}{\sigma - A} - s}$$

Faktor β saling menghilangkan sehingga:

$$C_{\mu_1}^{C_1^*} = - \frac{\mu_0 g \sigma k_2 \mu_1}{k_1 (\sigma - A)^2 \left(\mu_0 \frac{gA}{\sigma - A} - s \right)}$$

Dengan mengembalikan bentuk $A = \mu_2 - \frac{k_2\mu_1}{k_1}$, maka diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{C_1^*} = - \frac{\mu_0 g \sigma k_2 \mu_1}{k_1 \left[\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right) \right]^2 \left[\mu_0 \frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} - s \right]}$$

Substitusi nilai parameter pada Tabel 4.3:

$$s = 0.05, \mu_0 = 10, \mu_2 = 0.01, \mu_1 = 0.1674, k_2 = 1 \times 10^{-9}, \sigma = 2.971, \\ k_1 = 6.174 \times 10^{-10}, g = 10^3.$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{C_1^*} = 0.95434716$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan variabel $C_1^* = -8079.892182$ pada titik kesetimbangan E_4 , maka ketika μ_1 meningkat 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{1 \text{ naik}} = \mu_1 + 10\%(\mu_1) = 0.1674 + 10\%(0.1674) = 0.18414$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_1^* menjadi:

$$C_{1 \text{ naik}}^* = -8844.57960$$

Maka, persentase perubahan C_1^* adalah:

$$\frac{C_{1 \text{ naik}}^* - C_1^*}{C_1^*} = \frac{-8844.57960 - (-8079.892182)}{-8079.892182} \times 100\% \\ = 9.46407948\%$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter μ_1 menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{1_{turun}} = \mu_1 - 10\%(\mu_1) = 0.1674 - 10\%(0.1674) = 0.15066$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_1^* menjadi:

$$C_{1_{turun}}^* = -7302.266633$$

Maka, persentase perubahan C_1^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{C_{1_{turun}}^* - C_1^*}{C_1^*} &= \frac{-7302.266633 - (-8079.892182)}{-8079.892182} \times 100\% \\ &= -9.62420701\% \end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0.95434716 menunjukkan bahwa parameter μ_1 memiliki pengaruh positif yang cukup besar terhadap populasi sel T CD4⁺ pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter μ_1 sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai C_1^* sebesar sekitar 9.46407948%, sedangkan penurunan parameter μ_1 sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai C_1^* sebesar sekitar 9.62420701%.

Secara biologis, parameter μ_1 merepresentasikan laju kematian sel T CD4⁺. Nilai indeks sensitivitas yang positif menunjukkan bahwa peningkatan laju kematian sel T CD4⁺ diikuti oleh peningkatan populasi sel T CD4⁺ pada keadaan setimbang, sedangkan penurunan laju kematian sel T CD4⁺ menyebabkan penurunan populasi sel T CD4⁺. Selain itu, nilai absolut indeks sensitivitas yang mendekati satu menunjukkan bahwa parameter μ_1

merupakan salah satu parameter yang cukup sensitif dalam memengaruhi populasi sel T CD4⁺ pada titik kesetimbangan E_4 .

6. Analisis Sensitivitas C_1^* terhadap μ_2

Indeks sensitivitas parameter μ_2 terhadap C_1^* :

$$C_{\mu_2}^{C_1^*} = \frac{\partial C_1^*}{\partial \mu_2} \times \frac{\mu_2}{C_1^*}$$

Diketahui nilai C_1^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$C_1^* = \frac{\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s}{\beta}$$

Untuk mempermudah perhitungan, misalkan:

$$C_1^* = \frac{\mu_0 I^* - s}{\beta}$$

Dengan $I^* = \frac{gA}{\sigma - A}$ dan $A = \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1}$.

Turunan parsial C_1^* terhadap μ_2 diperoleh dengan aturan rantai. Karena s dan β merupakan konstanta terhadap μ_2 , maka:

$$\frac{\partial C_1^*}{\partial \mu_2} = \frac{\mu_0}{\beta} \frac{\partial I^*}{\partial \mu_2}$$

Pada perhitungan sebelumnya telah diperoleh:

$$\frac{\partial I^*}{\partial \mu_1} = \frac{g\sigma}{(\sigma - A)^2}$$

Sehingga:

$$\frac{\partial C_1^*}{\partial \mu_2} = - \frac{\mu_0 g \sigma}{\beta (\sigma - A)^2}$$

Selanjutnya substitusikan ke dalam rumus indeks sensitivitas:

$$C_{\mu_2}^{C_1^*} = \left(-\frac{\mu_0 g \sigma}{\beta (\sigma - A)^2} \right) \left(\frac{\mu_2}{C_1^*} \right)$$

Karena $C_1^* = \frac{\mu_0 I^* - s}{\beta}$ dengan $I^* = \frac{gA}{\sigma - A}$ dan $A = \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1}$, maka:

$$\frac{\mu_2}{C_1^*} = \frac{\mu_2 \beta}{\mu_0 \frac{gA}{\sigma - A} - s}$$

Dengan mensubstitusikan hubungan tersebut diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{C_1^*} = \frac{\mu_0 g \sigma}{\beta (\sigma - A)^2} \cdot \frac{\mu_2 \beta}{\mu_0 \frac{gA}{\sigma - A} - s}$$

Faktor β saling menghilangkan sehingga:

$$C_{\mu_2}^{C_1^*} = -\frac{\mu_0 g \sigma \mu_2}{(\sigma - A)^2 \left(\mu_0 \frac{gA}{\sigma - A} - s \right)}$$

Dengan mengembalikan bentuk $A = \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1}$, maka diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{C_1^*} = -\frac{\mu_0 g \sigma \mu_2}{\left[\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right) \right]^2 \left[\mu_0 \left(\frac{g \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \left(\mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)} \right) - s \right]}$$

Substitusi nilai parameter pada Tabel 4.3:

$s = 0.05$, $\mu_0 = 10$, $\mu_2 = 0.01$, $\mu_1 = 0.1674$, $k_2 = 1 \times 10^{-9}$, $\sigma = 2.971$,

$k_1 = 6.174 \times 10^{-10}$, $g = 10^3$.

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_{\mu_2}^{C_1^*} = -0.03519797$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun

mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan variabel $C_1^* = -8079.892182$ pada titik kesetimbangan E_4 , maka ketika μ_2 meningkat 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{2naik} = \mu_2 + 10\%(\mu_2) = 0.01 + 10\%(0.01) = 0.011$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_1^* menjadi:

$$C_{1naik}^* = -8051.443805$$

Maka, persentase perubahan C_1^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{C_{1naik}^* - C_1^*}{C_1^*} &= \frac{-8051.443805 - (-8079.892182)}{-8079.892182} \times 100\% \\ &= -0.35208859\% \end{aligned}$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter μ_2 menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{2turun} = \mu_2 - 10\%(\mu_2) = 0.01 - 10\%(0.01) = 0.009$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_1^* menjadi:

$$C_{1turun}^* = -8108.322963$$

Maka, persentase perubahan C_1^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{C_{1turun}^* - C_1^*}{C_1^*} &= \frac{-8108.322963 - (-8079.892182)}{-8079.892182} \times 100\% \\ &= 0.35187079\% \end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar -0.03519797 menunjukkan bahwa parameter μ_2 memiliki pengaruh negatif yang relatif kecil terhadap populasi

sel T CD4⁺ pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter μ_2 sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai C_1^* sebesar sekitar 0.35208859%, sedangkan penurunan parameter μ_2 sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai C_1^* sebesar sekitar 0.35187079%.

Secara biologis, parameter μ_2 merepresentasikan laju kematian sel T CD8⁺. Nilai indeks sensitivitas yang negatif menunjukkan bahwa peningkatan laju kematian sel T CD8⁺ akan menurunkan populasi sel T CD4⁺ pada keadaan setimbang, sedangkan penurunan laju kematian sel T CD8⁺ akan meningkatkan populasi sel T CD4⁺. Namun, karena nilai absolut indeks sensitivitas hanya sebesar 0.03519797, pengaruh parameter μ_2 terhadap populasi sel T CD4⁺ pada titik kesetimbangan E_4 relatif kecil dibandingkan pengaruh parameter μ_1 yang memiliki nilai indeks sensitivitas mendekati satu.

7. Analisis Sensitivitas C_2^* terhadap s

Indeks sensitivitas parameter terhadap C_2^* :

$$C_s^{C_2^*} = \frac{\partial C_2^*}{\partial s} \times \frac{s}{C_2^*}$$

Diketahui nilai C_2^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)$$

Karena parameter s tidak muncul dalam persamaan C_2^* , maka diperoleh:

$$\frac{\partial C_2^*}{\partial s} = 0$$

Sehingga:

$$C_s^{C_2^*} = 0 \times \frac{S}{C_2^*}$$

$$C_s^{C_2^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan dosis pemberian IL-2 tidak memengaruhi populasi sel T CD8⁺ pada titik kesetimbangan E_4 .

8. Analisis Sensitivitas C_2^* terhadap μ_1

Indeks sensitivitas parameter μ_1 terhadap C_2^* :

$$C_{\mu_1}^{C_2^*} = \frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_1} \times \frac{\mu_1}{C_2^*}$$

Diketahui nilai C_2^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)$$

Turunan parsial C_2^* terhadap parameter μ_1 diperoleh sebagai berikut:

$$\frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_1} = \frac{\lambda}{a} \left(-\frac{1}{k_1 K} \right)$$

$$\frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_1} = -\frac{\lambda}{a k_1 K}$$

Substitusikan ke rumus indeks sensitivitas:

$$C_{\mu_1}^{C_2^*} = \left(-\frac{\lambda}{a k_1 K} \right) \left(\frac{\mu_1}{C_2^*} \right)$$

Karena $C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)$, maka menjadi:

$$\frac{\mu_1}{C_2^*} = \frac{a \mu_1}{\lambda \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)}$$

Sehingga:

$$C_{\mu_1}^{C_2^*} = \left(-\frac{\lambda}{ak_1K} \right) \cdot \left(\frac{a\mu_1}{\lambda \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1K} \right)} \right)$$

Setelah disederhanakan, maka diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{C_2^*} = -\frac{\mu_1}{k_1K - \mu_1}$$

Substitusi nilai parameter pada Tabel 4.3:

$$\mu_1 = 0.1674, k_1 = 6.174 \times 10^{-10}, K = 10^9.$$

Selanjutnya dihitung dengan bantuan software *Python*, maka diperoleh:

$$C_{\mu_1}^{C_2^*} = -0.372000$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan nilai titik kesetimbangan variabel $C_2^* = 1.822157434 \times 10^6$ pada titik kesetimbangan E_4 , maka ketika μ_1 meningkat 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{1 \text{ naik}} = \mu_1 + 10\%(\mu_1) = 0.1674 + 10\%(0.1674) = 0.18414$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_2^* menjadi:

$$C_{2 \text{ naik}}^* = 1.754373178 \times 10^6$$

Maka, persentase perubahan C_2^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{C_{2 \text{ naik}}^* - C_2^*}{C_2^*} &= \frac{1.754373178 \times 10^6 - 1.822157434 \times 10^6}{1.822157434 \times 10^6} \times 100\% \\ &= -3.720000\% \end{aligned}$$

Sebaliknya, apabila nilai parameter μ_1 menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{1_{turun}} = \mu_1 - 10\%(\mu_1) = 0.1674 - 10\%(0.1674) = 0.15066$$

Akibatnya dengan bantuan software *Python*, nilai titik kesetimbangan C_2^* menjadi:

$$C_{2_{turun}}^* = 1.889941691 \times 10^6$$

Maka, persentase perubahan C_2^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{C_{2_{turun}}^* - C_2^*}{C_2^*} &= \frac{1.889941691 \times 10^6 - 1.822157434 \times 10^6}{1.822157434 \times 10^6} \times 100\% \\ &= 3.720000\% \end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar -0.372000 menunjukkan bahwa parameter μ_1 memiliki pengaruh negatif terhadap populasi sel T CD8⁺ pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter μ_1 sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai C_2^* sebesar 3.720000%, sedangkan penurunan parameter μ_1 sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai C_2^* sebesar 3.720000%. Nilai perubahan tersebut sama dengan prediksi indeks sensitivitas, yaitu sebesar 3.720000% untuk perubahan parameter sebesar 10%. Dengan demikian, hasil perhitungan indeks sensitivitas konsisten dengan hasil simulasi numerik. Secara biologis, parameter μ_1 merepresentasikan laju kematian sel T CD8⁺. Nilai indeks sensitivitas yang negatif menunjukkan bahwa peningkatan laju kematian sel T CD4⁺ akan menurunkan populasi sel T CD8⁺ pada keadaan setimbang, sedangkan penurunan laju kematian sel T CD4⁺ akan meningkatkan populasi sel T CD8⁺. Hal ini menunjukkan bahwa keberadaan

sel T CD4⁺ berperan dalam mempertahankan populasi sel T CD8⁺ dalam sistem. Meskipun pengaruhnya tidak sebesar yang terlihat pada variabel I^* dan C_1^* , nilai absolut indeks sensitivitas sebesar 0.372000 menunjukkan bahwa parameter μ_1 tetap memberikan pengaruh yang cukup berarti terhadap dinamika populasi sel T CD8⁺ pada titik kesetimbangan E_4 .

9. Analisis Sensitivitas C_2^* terhadap μ_2

Indeks sensitivitas parameter μ_2 terhadap C_2^* :

$$C_{\mu_2}^{C_2^*} = \frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_2} \times \frac{\mu_2}{C_2^*}$$

Diketahui nilai C_2^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$C_2^* = \frac{\lambda}{a} \left(1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)$$

Karena parameter μ_2 tidak muncul dalam persamaan C_2^* , maka diperoleh:

$$\frac{\partial C_2^*}{\partial \mu_2} = 0$$

Sehingga:

$$C_{\mu_2}^{C_2^*} = 0 \times \frac{\mu_2}{C_2^*}$$

$$C_{\mu_2}^{C_2^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan laju kematian sel T CD8⁺ tidak memengaruhi nilai titik kesetimbangan C_2^* pada E_4 . Hal ini karena parameter μ_2 tidak terlibat secara langsung dalam persamaan titik kesetimbangan C_2^* , sehingga perubahan nilainya tidak mengubah populasi sel T CD8⁺ pada keadaan setimbang.

10. Analisis Sensitivitas T^* terhadap s

Indeks sensitivitas parameter s terhadap T^* :

$$C_s^{T^*} = \frac{\partial T^*}{\partial s} \times \frac{s}{T^*}$$

Diketahui nilai T^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$$

Karena parameter s tidak muncul dalam persamaan T^* , maka diperoleh:

$$\frac{\partial T^*}{\partial s} = 0$$

Sehingga:

$$C_s^{T^*} = 0 \times \frac{s}{T^*}$$

$$C_s^{T^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan dosis pemberian IL-2 tidak memengaruhi populasi sel tumor pada titik kesetimbangan E_4 .

11. Analisis Sensitivitas T^* terhadap μ_1

Indeks sensitivitas parameter μ_1 terhadap T^* :

$$C_{\mu_1}^{T^*} = \frac{\partial T^*}{\partial \mu_1} \times \frac{\mu_1}{T^*}$$

Diketahui nilai T^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$$

Turunan parsial T^* terhadap μ_1 , maka diperoleh:

$$\frac{\partial T^*}{\partial \mu_1} = \frac{1}{k_1}$$

Selanjutnya disubstitusikan ke dalam rumus indeks sensitivitas:

$$C_{\mu_1}^{T^*} = \frac{1}{k_1} \times \frac{\mu_1}{T^*}$$

$$C_{\mu_1}^{T^*} = \frac{1}{k_1} \times \frac{\mu_1}{\frac{\mu_1}{k_1}}$$

$$C_{\mu_1}^{T^*} = \frac{1}{k_1} \times k_1$$

$$C_{\mu_1}^{T^*} = 1$$

Untuk memverifikasi hasil indeks sensitivitas yang diperoleh, dilakukan perubahan nilai parameter sebesar 10%, baik dengan menambah maupun mengurangi nilai parameter, sebagaimana dilakukan oleh Malorung dkk. (2018).

Berdasarkan perhitungan titik kesetimbangan E_4 , nilai titik kesetimbangan $T^* = 2.711370262 \times 10^8$. Selanjutnya, apabila nilai pada parameter μ_1 meningkat sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{1 \text{ naik}} = \mu_1 + 10\%(\mu_1) = 0.1674 + 10\%(0.1674) = 0.18414$$

Akibatnya nilai titik kesetimbangan I^* menjadi:

$$T_{\text{naik}}^* = 2.982507288 \times 10^8$$

Maka persentase perubahan I^* adalah:

$$\begin{aligned} \frac{T_{\text{naik}}^* - T^*}{T^*} &= \frac{2.982507288 \times 10^8 - 2.711370262 \times 10^8}{2.711370262 \times 10^8} \times 100\% \\ &= 10\% \end{aligned}$$

Sebaliknya, apabila nilai pada parameter μ_1 menurun sebesar 10%, maka diperoleh:

$$\mu_{1 \text{ turun}} = \mu_1 - 10\%(\mu_1) = 0.1674 - 10\%(0.1674) = 0.15066$$

Akibatnya nilai titik kesetimbangan T^* menjadi:

$$T_{\text{turun}}^* = 2.44023323 \times 10^8$$

Maka persentase perubahan I^* adalah:

$$\begin{aligned}\frac{T_{turun}^* - T^*}{T^*} &= \frac{2.44023323 \times 10^8 - 2.711370262 \times 10^8}{2.711370262 \times 10^8} \times 100\% \\ &= -10\%\end{aligned}$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 1 menunjukkan bahwa parameter μ_1 memiliki pengaruh positif yang sangat kuat terhadap populasi sel tumor pada keadaan setimbang. Hasil verifikasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan parameter μ_1 sebesar 10% menyebabkan peningkatan nilai T^* sebesar 10%, sedangkan penurunan parameter μ_1 sebesar 10% menyebabkan penurunan nilai T^* sebesar 10%.

Secara biologis, parameter μ_1 merepresentasikan laju kematian sel T CD4⁺. Nilai indeks sensitivitas sebesar 1 menunjukkan bahwa parameter μ_1 memiliki pengaruh yang sangat kuat terhadap populasi sel tumor pada titik kesetimbangan E_4 . Setiap peningkatan laju kematian sel T CD4⁺ akan diikuti oleh peningkatan populasi sel tumor dalam proporsi yang sama, sedangkan setiap penurunan laju kematian sel T CD4⁺ akan menyebabkan penurunan populasi sel tumor dalam proporsi yang sama. Hal ini menunjukkan bahwa keberlangsungan sel T CD4⁺ berperan penting dalam pengendalian pertumbuhan sel tumor pada keadaan setimbang.

12. Analisis Sensitivitas T^* terhadap μ_2

Indeks sensitivitas parameter μ_2 terhadap T^* :

$$C_{\mu_2}^{T^*} = \frac{\partial T^*}{\partial \mu_2} \times \frac{\mu_2}{T^*}$$

Diketahui nilai T^* pada titik kesetimbangan E_4 adalah:

$$T^* = \frac{\mu_1}{k_1}$$

Karena parameter μ_2 tidak muncul dalam persamaan T^* , maka diperoleh:

$$\frac{\partial T^*}{\partial \mu_2} = 0$$

Sehingga:

$$C_{\mu_2}^{T^*} = 0 \times \frac{\mu_2}{T^*}$$

$$C_{\mu_2}^{T^*} = 0$$

Nilai indeks sensitivitas sebesar 0 menunjukkan bahwa perubahan laju kematian sel T CD8⁺ tidak memengaruhi populasi sel tumor pada titik kesetimbangan E_4 . Hal ini karena parameter μ_2 tidak terlibat secara langsung dalam persamaan titik kesetimbangan T^* , sehingga perubahan nilainya tidak menyebabkan perubahan pada populasi sel tumor dalam keadaan setimbang.

Berdasarkan hasil perhitungan indeks sensitivitas yang telah dilakukan pada setiap titik kesetimbangan, diperoleh nilai sensitivitas masing-masing variabel keluaran terhadap parameter s , μ_1 , dan μ_2 . Untuk mempermudah identifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap sistem, khususnya terhadap populasi sel tumor, seluruh hasil analisis sensitivitas dirangkum dalam Tabel 4.4.

Tabel 4.4 Nilai indeks sensitivitas parameter s , μ_1 , dan μ_2 terhadap variabel keluaran pada setiap titik kesetimbangan

Titik Tetap	Variabel Keluaran	C_s	C_{μ_1}	C_{μ_2}	Parameter Sensitif
E_1	I^*	1	0	0	s
E_2	I^*	1	0	0	s
E_3	I^*	1	0	0	s
E_3	C_2^*	-0.000015	0	-0.010101	μ_2
E_3	T^*	-0.001488	0	1.001488	μ_2

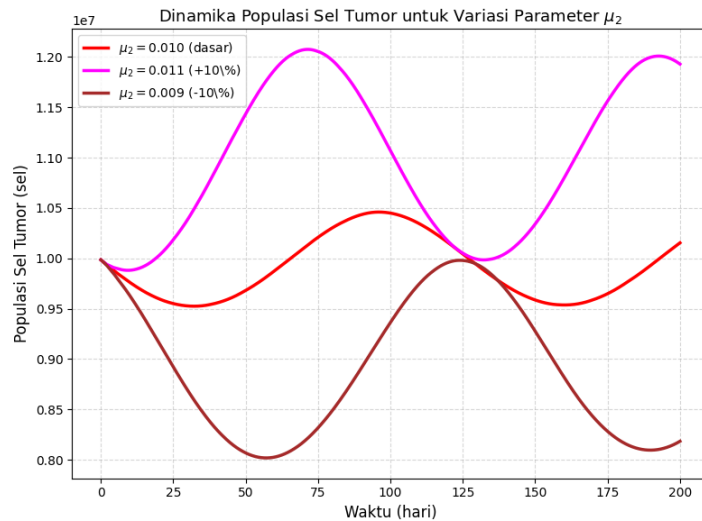
E_4	I^*	0	0.954406	-0.035200	μ_1
E_4	C_1^*	0.00006188	0.95434716	-0.035198	μ_1
E_4	C_2^*	0	-0.372000	0	μ_1
E_4	T^*	0	1	0	μ_1

Berdasarkan Tabel 4.4, parameter s merupakan parameter yang paling berpengaruh terhadap konsentrasi IL-2 (I^*) pada titik kesetimbangan E_1 , E_2 , dan E_3 dengan nilai indeks sensitivitas sebesar 1. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan sebesar 10% pada laju pemberian IL-2 akan meningkatkan konsentrasi IL-2 sebesar 10%. Akan tetapi, pengaruh parameter s terhadap populasi sel tumor relatif kecil karena nilai indeks sensitivitas terhadap T^* mendekati nol.

Pada titik kesetimbangan E_3 , parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor adalah laju kematian sel T CD8⁺ (μ_2) dengan nilai indeks sensitivitas sebesar 1,001488. Nilai tersebut merupakan nilai absolut terbesar yang diperoleh pada seluruh hasil analisis sensitivitas. Nilai sensitivitas yang positif menunjukkan bahwa peningkatan μ_2 akan menyebabkan peningkatan populasi sel tumor. Secara biologis, kondisi ini terjadi karena semakin tinggi laju kematian sel T CD8⁺, maka semakin sedikit sel efektor yang mampu mengeliminasi sel tumor sehingga pertumbuhan tumor menjadi lebih sulit dikendalikan.

Sementara itu, pada titik kesetimbangan E_4 , parameter yang paling berpengaruh terhadap populasi sel tumor adalah laju kematian sel T CD4⁺ (μ_1) dengan nilai indeks sensitivitas sebesar 1. Nilai tersebut menunjukkan bahwa perubahan pada laju kematian sel T CD4⁺ juga memberikan pengaruh yang signifikan terhadap dinamika sistem. Namun demikian, nilai absolut sensitivitas terbesar tetap diperoleh pada parameter μ_2 terhadap variabel T^* di titik kesetimbangan E_3 .

Oleh karena itu, parameter μ_2 dipilih sebagai parameter paling sensitif dalam model dan digunakan pada simulasi numerik untuk mengamati pengaruh perubahan parameter terhadap dinamika populasi sel tumor.



Gambar 4.9 Dinamika populasi sel tumor untuk variasi parameter laju kematian sel T $CD8^+$ (μ_2) sebesar -10% , nilai dasar, dan $+10\%$ untuk $t \in [0,200]$

Gambar 4.5 menunjukkan dinamika populasi sel tumor untuk variasi parameter laju kematian sel T $CD8^+$ (μ_2) sebesar -10% nilai dasar, dan $+10\%$. Terlihat bahwa perubahan nilai μ_2 memberikan pengaruh yang signifikan terhadap dinamika populasi sel tumor. Pada saat nilai μ_2 diturunkan menjadi 0.008, populasi sel tumor cenderung berada pada nilai yang lebih rendah dibandingkan kondisi dasar. Sebaliknya, ketika nilai μ_2 dinaikkan menjadi 0.012, populasi sel tumor meningkat dan mencapai nilai yang lebih tinggi dibandingkan dua kondisi lainnya.

Hasil tersebut menunjukkan bahwa peningkatan laju kematian sel T $CD8^+$ menyebabkan kemampuan sistem imun dalam mengendalikan pertumbuhan tumor menjadi berkurang. Sel T $CD8^+$ berperan sebagai sel efektor yang dapat mengenali dan membunuh sel tumor, sehingga peningkatan laju kematiannya mengakibatkan berkurangnya jumlah sel imun yang tersedia untuk melakukan eliminasi terhadap

sel tumor. Akibatnya, populasi sel tumor dapat berkembang lebih cepat. Sebaliknya, penurunan nilai μ_2 menyebabkan lebih banyak sel T CD8⁺ yang bertahan hidup sehingga respons imun terhadap tumor menjadi lebih efektif dan populasi sel tumor cenderung menurun.

Hasil simulasi numerik ini konsisten dengan hasil analisis sensitivitas yang menunjukkan bahwa parameter μ_2 memiliki nilai indeks sensitivitas terbesar terhadap populasi sel tumor, yaitu sebesar 1.001488. Nilai sensitivitas yang positif mengindikasikan bahwa peningkatan parameter μ_2 akan meningkatkan populasi sel tumor, sedangkan penurunan parameter tersebut akan menurunkan populasi sel tumor. Dengan demikian, parameter μ_2 dapat dikatakan sebagai parameter yang paling berpengaruh terhadap dinamika populasi sel tumor pada model yang dikaji.

Berdasarkan hasil analisis sensitivitas yang telah dilakukan, diperoleh bahwa parameter laju kematian sel T CD8⁺ (μ_2) merupakan parameter yang paling sensitif terhadap populasi sel tumor dengan nilai indeks sensitivitas sebesar 1,001488. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan nilai μ_2 menyebabkan peningkatan populasi sel tumor, sedangkan penurunan nilai μ_2 mampu menekan pertumbuhan tumor. Hasil tersebut mengonfirmasi bahwa keberlangsungan hidup sel T CD8⁺ memiliki peranan penting dalam mekanisme pengendalian tumor oleh sistem imun.

Dengan demikian, analisis sensitivitas berhasil mengidentifikasi parameter yang paling berpengaruh terhadap sistem serta menunjukkan hubungan antara perubahan parameter dan dinamika populasi sel tumor. Hasil ini mendukung temuan bahwa sel T CD8⁺ merupakan komponen penting dalam respons imun

antitumor dan menjadi faktor yang menentukan keberhasilan pengendalian pertumbuhan tumor pada model yang dikaji

4.4 Pemanfaatan Model Matematika Interaksi Sistem Imun dan Sel Tumor dalam Ikhtiar Penyembuhan Penyakit menurut Perspektif Islam

Dalam Islam, manusia diberikan akal dan pengetahuan untuk menjaga kesehatan serta mencari pengobatan sebagai bagian dari tanggung jawab dan amanah dari Allah SWT. Usaha manusia untuk memahami penyakit dan menemukan metode penyembuhan merupakan bentuk ikhtiar yang sejalan dengan ajaran Islam. Ikhtiar tersebut tidak hanya diwujudkan melalui doa, tetapi juga melalui usaha nyata, seperti mencari pengobatan, melakukan penelitian, dan memanfaatkan ilmu pengetahuan untuk kemaslahatan manusia. Salah satu bentuk ikhtiar modern dalam bidang kesehatan adalah pemanfaatan metode ilmiah, termasuk imunoterapi dan model matematika untuk menganalisis interaksi sistem imun dan pertumbuhan sel tumor. Pendekatan ini memungkinkan manusia memahami faktor-faktor yang memengaruhi perkembangan sel tumor serta strategi pengobatan yang lebih efektif. Allah SWT berfirman dalam Al-Qur'an (Kemenag, 2025c):

وَأَنْ لَّيْسَ لِلْإِنْسَانِ إِلَّا مَا سَعَى (٣٩)

Artinya: “Dan bahwa manusia hanya memperoleh apa yang telah diusahakannya.” (QS. An-Najm: 39).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa seseorang tidak akan menanggung dosa orang lain, sebagaimana ia juga tidak akan memperoleh pahala kecuali dari apa yang telah diusahakannya sendiri. Penjelasan ini menunjukkan bahwa Islam memberikan perhatian terhadap pentingnya usaha manusia dalam menjalani

kehidupan. Setiap manusia bertanggung jawab terhadap ikhtiar yang dilakukannya, termasuk dalam menjaga kesehatan, mencari pengobatan, serta mengembangkan ilmu pengetahuan untuk kemaslahatan. Dalam konteks penelitian ini, pemanfaatan imunoterapi dan model matematika untuk menganalisis interaksi sistem imun dan sel tumor dapat dipahami sebagai bagian dari ikhtiar manusia dalam memahami penyakit dan mencari strategi penyembuhan yang lebih baik. Meskipun hasil akhir tetap berada dalam ketentuan Allah SWT, manusia tetap diperintahkan untuk berusaha secara sungguh-sungguh melalui cara yang benar, rasional, dan bermanfaat (Ibnu Katsir, 2004).

Pendekatan ilmiah ini selaras dengan prinsip Islam tentang ikhtiar dan tawakkal. Ikhtiar dilakukan dengan menggunakan akal, ilmu pengetahuan, dan kemampuan yang telah diberikan Allah SWT, sedangkan tawakkal dilakukan dengan menyerahkan hasil akhirnya kepada Allah setelah usaha dilakukan secara maksimal. Analisis yang dilakukan dalam penelitian ini, baik melalui pemodelan matematika maupun analisis sensitivitas parameter, menunjukkan adanya usaha rasional untuk memahami faktor-faktor yang berpengaruh terhadap pertumbuhan sel tumor dan keberhasilan terapi. Hal ini memperlihatkan bahwa ilmu pengetahuan dapat digunakan sebagai sarana untuk membantu manusia mengambil langkah yang lebih tepat, terukur, dan bertanggung jawab dalam bidang kesehatan.

Selain itu, Islam mendorong manusia untuk memanfaatkan ilmu secara bijaksana dan tidak merugikan kehidupan. Melalui pemahaman ilmiah, manusia dapat meminimalkan risiko, merancang strategi pengobatan yang lebih aman dan efektif, serta memberikan manfaat bagi masyarakat. Upaya ilmiah yang diarahkan untuk kemaslahatan umat, apabila dilakukan dengan niat yang baik dan cara yang

benar, dapat bernilai ibadah. Dengan demikian, pemanfaatan imunoterapi dan model matematika untuk memahami interaksi sistem imun dan sel tumor merupakan wujud tanggung jawab ilmiah sekaligus spiritual yang sejalan dengan prinsip ikhtiar dalam Islam.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan model matematika interaksi antara IL-2, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel tumor, diperoleh beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan analisis dinamik model interaksi *interleukin-2* (IL-2), sel T CD4⁺, sel T CD8⁺, dan sel tumor dengan menggunakan nilai parameter pada Tabel 4.3, diperoleh empat titik kesetimbangan, yaitu E_1 , E_2 , E_3 , E_4 . Berdasarkan syarat eksistensi dan analisis kestabilan yang dilakukan, titik kesetimbangan E_3 bersifat stabil asimtotik local untuk nilai parameter Tabel 4.3, sedangkan titik kesetimbangan lainnya bersifat tidak stabil untuk nilai parameter Tabel 4.3. Simulasi numerik menunjukkan bahwa seluruh variabel sistem mendekati nilai keadaan setimbangnya seiring bertambahnya waktu. Selain itu, diperoleh parameter ambang sistem yang dapat digunakan untuk menggambarkan keberadaan titik kesetimbangan biologis pada model.
2. Berdasarkan hasil analisis sensitivitas dengan menggunakan nilai parameter pada Tabel 4.3, diperoleh bahwa parameter laju kematian sel T CD8⁺ (μ_2) merupakan parameter yang paling sensitif terhadap populasi sel tumor dengan nilai indeks sensitivitas sebesar 1,001488. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan nilai (μ_2) menyebabkan populasi sel tumor meningkat, sedangkan penurunannya mampu menekan pertumbuhan tumor. Dengan demikian, pada kondisi parameter yang digunakan dalam penelitian

ini, keberlangsungan hidup sel T CD8⁺ memegang peranan penting dalam pengendalian pertumbuhan tumor, sehingga upaya menekan laju kematian sel T CD8⁺ berpotensi meningkatkan efektivitas imunoterapi dalam mengendalikan perkembangan sel tumor.

5.2 Saran

Penelitian selanjutnya diharapkan dapat mengembangkan model dengan menambahkan komponen biologis lain yang berperan dalam respons imun terhadap tumor, seperti sel T regulator (Treg) atau sitokin selain IL-2. Pengembangan tersebut diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih rinci mengenai interaksi antara sel tumor dan sistem imun serta pengaruhnya terhadap efektivitas pengendalian pertumbuhan sel tumor.

DAFTAR PUSTAKA

- Al-Bukhari, A. A. M. bin I. (2011). *Ensiklopedia Hadits: Shahih al-Bukhari I, terj. Masyhar dan Muhammad Suhadi*. Almahira.
- Anton, H. (1987). *Elementary Linear Algebra Title 5th Edition* (5th ed.). Wiley.
- Ashi, H. A., & Simbawa, E. (2025). Mathematical modeling of cancer response to immunotherapy. *Applied Mathematics in Science and Engineering*, 33(1). <https://doi.org/10.1080/27690911.2025.2480370>
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2001). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems* (7th ed.). John Wiley & Sons, Inc.
- Chitnis, N., Hyman, J. M., & Cushing, J. M. (2008). *Determining Important Parameters in the Spread of Malaria*. <https://doi.org/10.1007/s11538-008-9299-0>
- Choo, G., & Radvanyi, L. (2014). Cytokine & Growth Factor Reviews The IL-2 cytokine family in cancer immunotherapy. *Cytokine and Growth Factor Reviews*, 25(4), 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.018>
- Choudhry, H., Helmi, N., Abdulaal, W. H., Zeyadi, M., Zamzami, M. A., Wu, W., Mahmoud, M. M., Warsi, M. K., Rasool, M., & Jamal, M. S. (2018). Prospects of IL-2 in Cancer Immunotherapy. *BioMed Research International*, 9056173. <https://doi.org/10.1155/2018/9056173>
- Creswell, J. W. C. & J. D. (2018). *Research design: Qualitative, quantitative, and mixed methods approaches* (5th ed.) (5th ed.). SAGE Publications.
- Dixon, M., Phan, T. A., Dallon, J. C., & Tian, J. P. (2024). Mathematical model for IL-2-based cancer immunotherapy. *Mathematical Biosciences*, 372, 109187. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mbs.2024.109187>
- Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002). *Cancer immunoediting : from immuno- surveillance to tumor escape*. 3(11), 991–998.
- Elkaranshaw, H. A., & Makhlouf, A. M. (2022). Parameter estimation and sensitivity analysis for a model of tumor – immune interaction in the presence of immunotherapy and chemotherapy. *Journal of the Egyptian Mathematical Society*, 0. <https://doi.org/10.1186/s42787-022-00143-0>
- Hanahan, D., & Weinberg, R. A. (2011). Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*, 144(5), 646–674. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
- Katsir, I. (2003). *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 5 (M. Abdul Ghoffar E.M Abu Ihsan al-Atsari, Terjemahan)* (Jilid 5). Pustaka Imam asy-Syafi' i.
- Katsir, I. (2004). *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 7 (M. Abdul Ghoffar E.M Abu Ihsan al-Atsari, Terjemahan)*. Pustaka Imam asy-Syafi' i.
- Katsir, I. (2005). *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 8 (M. Abdul Ghoffar E.M Abu Ihsan al-*

- Atsari, Terjemahan*) (Jilid 8). Pustaka Imam asy-Syafi' i.
- Kemenag. (2025a). *Qur'an Kemenag*. Lajnah Pentashihan mushaf Al-Qur'an. <https://quran.kemenag.go.id/3/159> Diakses pada Tanggal 10 Desember 2025
- Kemenag. (2025b). *Qur'an Kemenag*. Lajnah Pentashihan mushaf Al-Qur'an. <https://quran.kemenag.go.id/3/159> Diakses pada Tanggal 10 Desember 2025
- Kemenag. (2025c). *Qur'an Kemenag*. Lajnah Pentashihan mushaf Al-Qur'an. <https://quran.kemenag.go.id/3/159> Diakses pada Tanggal 18 Mei 2026
- Kirschner, D., & Panetta, J. C. (1998). Modeling immunotherapy of the tumor – immune interaction. *J Math Biol*, 37(3), 235–252. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s002850050127>
- Malorung, F. Y., Blegur, M. A., Pangaribuan, R. M., & Ndi, M. Z. (2018). *Analisis Sensitivitas Model Matematika Penyebaran Penyakit dengan Vaksinasi*. 14(1), 9–15. <https://doi.org/10.24198/jmi.v14.n1.16000.9-15>
- Marino, S., Hogue, I. B., Ray, C. J., & Å, D. E. K. (2008). *A methodology for performing global uncertainty and sensitivity analysis in systems biology*. 254, 178–196. <https://doi.org/10.1016/j.jtbi.2008.04.011>
- Murphy, K. M., & Weaver, C. (2016). *Janeway's Immunobiology (9th ed.)*. W. W. Norton & Company.
- Perko, L. (2001). *Equations and Dynamical Systems*.
- Rodrigues, H. S., Monteiro, M. T. T., & Torres, D. F. M. (2013). *Sensitivity Analysis in a Dengue Epidemiological Model*. 2013. <https://doi.org/10.1155/2013/721406>
- Strogatz, S. H. (2015). *Nonlinear dynamics and chaos: With applications to physics, biology, chemistry, and engineering* (2nd ed.). CRC Press, Taylor & Francis Group.
- Trench, W. F. (2013). Elementary differential equations. In *Elementary Differential Equations*. Trinity University. <https://doi.org/10.1201/9781315183138>
- Yunta, Akhmad & Alam, Putra & Mahmud, I. (2025). Tinjauan Hukum Islam terhadap Pengobatan Menggunakan Autonomous Sensory Meridian Response (ASMR) bagi Penderita Insomnia. *AL-QIBLAH: Jurnal Studi Islam Dan Bahasa Arab*, 4(3), 489–512. <https://doi.org/10.36701/qiblah.v4i3.2346>
- Zi, Z. (2011). *Sensitivity analysis approaches applied to systems biology models*. 5(March), 336–346. <https://doi.org/10.1049/iet-syb.2011.0015>

LAMPIRAN

Lampiran 1 Script *Maple* untuk Titik Keseimbangan

```

> restart:with(LinearAlgebra):
> IL := 'IL':
> C1 := 'C1':
> C2 := 'C2':
> T := 'T':
> dIL := beta*C1 - mu0*IL + s;
> dC1 := k1*C1*T - mu1*C1;
> dC2 := k2*C2*T + (sigma*C2*IL)/(g + IL) - mu2*C2;
> dT := lambda*T*(1 - T/K) - a*C2*T;


$$dIL := \beta C1 - \mu_0 IL + s$$


$$dC1 := k1 C1 T - \mu_1 C1$$


$$dC2 := k2 C2 T + \frac{\sigma C2 IL}{g + IL} - \mu_2 C2$$


$$dT := \lambda T \left(1 - \frac{T}{K}\right) - a C2 T$$


> # E1
E1 := [
  IL = s/mu0,
  C1 = 0,
  C2 = 0,
  T = 0
];


$$E1 := \left[ IL = \frac{s}{\mu_0}, C1 = 0, C2 = 0, T = 0 \right]$$


> # E2
E2 := [
  IL = s/mu0,
  C1 = 0,
  C2 = 0,
  T = K
];


$$E2 := \left[ IL = \frac{s}{\mu_0}, C1 = 0, C2 = 0, T = K \right]$$


> # E3
IL3 := s/mu0:
T3 := solve(
  k2*T + (sigma*IL3)/(g + IL3) - mu2 = 0,
  T
):
C2_3 := solve(
  lambda*(1 - T3/K) - a*C2 = 0,
  C2
):
E3 := [
  IL = IL3,
  C1 = 0,
  C2 = C2_3,
  T = T3
];


$$E3 := \left[ IL = \frac{s}{\mu_0}, C1 = 0, C2 = \frac{\lambda (K g k_2 \mu_0 + K k_2 s - g \mu_0 \mu_2 - \mu_2 s + \sigma s)}{(g \mu_0 + s) k_2 K a}, T = \frac{g \mu_0 \mu_2 + \mu_2 s - \sigma s}{(g \mu_0 + s) k_2} \right]$$


> # E4
T4 := mu1/k1:
A := mu2 - (k2*mu1)/k1:
IL4 := g*A/(sigma - A):
C1_4 := (mu0*IL4 - s)/beta:
C2_4 := (lambda/a)*(1 - T4/K):
E4 := [
  IL = IL4,
  C1 = C1_4,
  C2 = C2_4,
  T = T4
];


$$E4 := \left[ IL = \frac{g \left( \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right)}{\sigma - \mu_2 + \frac{k_2 \mu_1}{k_1}}, C1 = \frac{\frac{g \left( \mu_2 - \frac{k_2 \mu_1}{k_1} \right) \mu_0}{\sigma - \mu_2 + \frac{k_2 \mu_1}{k_1}} - s}{\beta}, C2 = \frac{\lambda \left( 1 - \frac{\mu_1}{k_1 K} \right)}{a}, T = \frac{\mu_1}{k_1} \right]$$


```

```

> params := {beta = 0.1, mu0 = 10, mu1 = 0.1674, mu2 = 0.01,
k1 = 6.174e-10, k2 = 1e-9, sigma = 2.971, g = 10^3,
|s = 0.05, lambda = 0.25, K = 10^9, a = 1e-7}:
sigma = 2.971, g = 10^3, s = 0.05, lambda = 0.25, K = 10^9, a = 1e-7}:
> E1numeric := evalf(subs(params, E1));
E1numeric := [IL=0.005000000000, CI=0., C2=0., T=0.]
> E2numeric := evalf(subs(params, E2));
E2numeric := [IL=0.005000000000, CI=0., C2=0., T=1.000000000 × 109]
> E3numeric := evalf(subs(params, E3));
E3numeric := [IL=0.005000000000, CI=0., C2=2.475037137 × 106, T=9.985145074 × 106]
> E4numeric := evalf(subs(params, E4));
E4numeric := [IL=-80.79392182, CI=-8079.892182, C2=1.822157434 × 106, T=2.711370262 × 108]

```

Lampiran 2 Script *Maple* untuk Kestabilan Titik Kesetimbangan

```

> J := Matrix(4,4,[
    diff(dIL, IL), diff(dIL, C1), diff(dIL, C2), diff(dIL, T),
    diff(dC1, IL), diff(dC1, C1), diff(dC1, C2), diff(dC1, T),
    diff(dC2, IL), diff(dC2, C1), diff(dC2, C2), diff(dC2, T),
    diff(dT, IL), diff(dT, C1), diff(dT, C2), diff(dT, T)
]);

J := 
$$\begin{bmatrix} -\mu 0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & T k l - \mu l & 0 & C l k l \\ \frac{\sigma C 2}{g + I L} - \frac{\sigma C 2 I L}{(g + I L)^2} & 0 & k 2 T + \frac{\sigma I L}{g + I L} - \mu 2 & k 2 C 2 \\ 0 & 0 & -a T & \lambda \left(1 - \frac{T}{K}\right) - \frac{\lambda T}{K} - a C 2 \end{bmatrix}$$


> JE1 := simplify(subs(E1, J));

JE1 := 
$$\begin{bmatrix} -\mu 0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & -\mu l & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{(-\mu 2 + \sigma) s - g \mu 0 \mu 2}{g \mu 0 + s} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix}$$


> JE2 := simplify(subs(E2, J));

JE2 := 
$$\begin{bmatrix} -\mu 0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & K k l - \mu l & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{(k 2 K - \mu 2 + \sigma) s + g \mu 0 (k 2 K - \mu 2)}{g \mu 0 + s} & 0 \\ 0 & 0 & -a K & -\lambda \end{bmatrix}$$


> JE3 := simplify(subs(E3, J));

JE3 := 
$$\left[ -\mu 0, \beta, 0, 0 \right],$$


$$\left[ 0, \frac{((\mu 2 - \sigma) k l - \mu l k 2) s + g \mu 0 (k l \mu 2 - \mu l k 2)}{(g \mu 0 + s) k 2}, 0, 0 \right],$$


$$\left[ \frac{\lambda g ((k 2 K - \mu 2 + \sigma) s + g \mu 0 (k 2 K - \mu 2)) \sigma \mu 0^2}{(g \mu 0 + s)^3 k 2 K a}, 0, 0, \frac{\lambda ((k 2 K - \mu 2 + \sigma) s + g \mu 0 (k 2 K - \mu 2))}{(g \mu 0 + s) K a} \right],$$


$$\left[ 0, 0, -\frac{((\mu 2 - \sigma) s + g \mu 0 \mu 2) a}{(g \mu 0 + s) k 2}, -\frac{((\mu 2 - \sigma) s + g \mu 0 \mu 2) \lambda}{(g \mu 0 + s) k 2 K} \right]$$


> JE4 := simplify(subs(E4, J));

JE4 := 
$$\begin{bmatrix} -\mu 0 & \beta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{((- \sigma s + \mu 2 (g \mu 0 + s)) k l - \mu l (g \mu 0 + s) k 2) k l}{((\mu 2 - \sigma) k l - \mu l k 2) \beta} \\ \frac{\lambda ((\mu 2 - \sigma) k l - \mu l k 2)^2 (K k l - \mu l)}{\sigma k l^3 g a K} & 0 & 0 & \frac{k 2 \lambda (K k l - \mu l)}{a K k l} \\ 0 & 0 & -\frac{a \mu l}{k l} & -\frac{\lambda \mu l}{k l K} \end{bmatrix}$$


> params := {beta = 0.1, mu0 = 10, mu1 = 0.1674, mu2 = 0.01,
    k1 = 6.174e-10, k2 = 1e-9, sigma = 2.971, g = 10^3,
    |s = 0.05, lambda = 0.25, K = 10^9, a = 1e-7};

```

```

> JacobianE1 := subs(params, JE1);
EigenvaluesE1 := Eigenvalues(JacobianE1);

JacobianE1 := 
$$\begin{bmatrix} -10 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & -0.1674 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0.009985145074 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0.25 \end{bmatrix}$$


EigenvaluesE1 := 
$$\begin{bmatrix} -10. + 0. I \\ -0.167400000000000 + 0. I \\ -0.00998514507400000 + 0. I \\ 0.250000000000000 + 0. I \end{bmatrix}$$


> JacobianE2 := subs(params, JE2);
EigenvaluesE2 := Eigenvalues(JacobianE2);

JacobianE2 := 
$$\begin{bmatrix} -10 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & 0.4500000000 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0.9900148549 & 0 \\ 0 & 0 & -100.0000000 & -0.25 \end{bmatrix}$$


EigenvaluesE2 := 
$$\begin{bmatrix} -10. + 0. I \\ 0.450000000000000 + 0. I \\ -0.250000000000000 + 0. I \\ 0.990014854900000 + 0. I \end{bmatrix}$$


> JacobianE3 := subs(params, JE3);
EigenvaluesE3 := Eigenvalues(JacobianE3);

JacobianE3 := 
$$\begin{bmatrix} -10 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & -0.1612351714 & 0 & 0 \\ 7353.261801 & 0 & 0 & 0.002475037137 \\ 0 & 0 & -0.9985145074 & -0.002496286269 \end{bmatrix}$$


EigenvaluesE3 := 
$$\begin{bmatrix} -9.99999999999165 + 0. I \\ -0.00124814313776012 + 0.0496971088017265 I \\ -0.00124814313776012 - 0.0496971088017265 I \\ -0.161235171400000 + 0. I \end{bmatrix}$$


> JacobianE4 := subs(params, JE4);
EigenvaluesE4 := Eigenvalues(JacobianE4);

JacobianE4 := 
$$\begin{bmatrix} -10 & 0.1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -4.988525434 \times 10^{-6} \\ 6407.118763 & 0 & 0 & 0.001822157434 \\ 0 & 0 & -27.11370262 & -0.06778425656 \end{bmatrix}$$


EigenvaluesE4 := 
$$\begin{bmatrix} -10.0000872063119 + 0. I \\ -0.0935314690086084 + 0.252690307279813 I \\ -0.0935314690086084 - 0.252690307279813 I \\ 0.119365887769796 + 0. I \end{bmatrix}$$


```

Lampiran 3 Script Python untuk Simulasi Numerik

```

import numpy as np
from scipy.integrate import solve_ivp
import matplotlib.pyplot as plt
from mpl_toolkits.mplot3d import Axes3D

beta = 0.1
mu0 = 10
mu1 = 0.1674
mu2 = 0.01
k1 = 6.174e-10
k2 = 1e-9
sigma = 2.971
g = 1e3
s = 0.05
lam = 0.25
K = 1e9
a = 1e-7
# SISTEM PERSAMAAN DIFERENSIAL
def model(t, y):
    IL, C1, C2, T = y

    dIL_dt = beta*C1 - mu0*IL + s
    dC1_dt = k1*C1*T - mu1*C1
    dC2_dt = k2*C2*T + (sigma*C2*IL)/(g + IL) - mu2*C2
    dT_dt = lam*T*(1 - T/K) - a*C2*T

    return [dIL_dt, dC1_dt, dC2_dt, dT_dt]

# KONDISI AWAL
IL0 = 0.001
C10 = 0.001
C20 = 2.5e6
T0 = 1.0e7
y0 = [IL0, C10, C20, T0]

# RENTANG WAKTU
t_span = (0, 900)
t_eval = np.linspace(0, 900, 5000)

# PENYELESAIAN NUMERIK
sol = solve_ivp(
    model,
    t_span,
    y0,
    method='Radau',
    t_eval=t_eval
)

# AMBIL HASIL
t = sol.t
IL = sol.y[0]
C1 = sol.y[1]
C2 = sol.y[2]
T = sol.y[3]

# Titik kesetimbangan E3
C2_star = 2.475037137e6
T_star = 9.985145074e6
IL_star = 0.005

```



```

# PLOT IL-2
plt.figure(figsize=(8,5))
plt.plot(t, IL, color='C0', label='IL-2')
plt.axhline(
    IL_star,
    linestyle='--',
    color='black',
    linewidth=2,
    label='Titik Kesetimbangan E3'
)

plt.xlabel('Waktu (hari)', fontsize=12, fontweight='bold')
plt.ylabel('Konsentrasi IL-2 (IU)', fontsize=12, fontweight='bold')
plt.title('Dinamika IL-2', fontsize=14, fontweight='bold')
plt.xticks(fontsize=11, fontweight='bold')
plt.yticks(fontsize=11, fontweight='bold')
plt.legend()
plt.grid(True)
plt.show()

# PLOT SEL T CD4+
plt.figure(figsize=(8,5))
plt.plot(t, C1, color='C1')
plt.xlabel('Waktu (hari)', fontsize=12, fontweight='bold')
plt.ylabel('Populasi Sel T CD4+ (sel)', fontsize=12, fontweight='bold')
plt.title('Dinamika Sel T CD4+', fontsize=14, fontweight='bold')
plt.xticks(fontsize=11, fontweight='bold')
plt.yticks(fontsize=11, fontweight='bold')
plt.grid(True)
plt.show()

# PLOT SEL T CD8+
plt.figure(figsize=(8,5))
plt.plot(t, C2, color='C2', label='Sel T CD8+')
plt.axhline(
    C2_star,
    linestyle='--',
    color='black',
    linewidth=2,
    label='Titik Kesetimbangan E3'
)

plt.xlabel('Waktu (hari)', fontsize=12, fontweight='bold')
plt.ylabel('Populasi Sel T CD8+ (sel)', fontsize=12, fontweight='bold')
plt.title('Dinamika Sel T CD8+', fontsize=14, fontweight='bold')
plt.xticks(fontsize=11, fontweight='bold')
plt.yticks(fontsize=11, fontweight='bold')
plt.legend()
plt.grid(True)
plt.show()

# PLOT SEL TUMOR
plt.figure(figsize=(8,5))
plt.plot(t, T, color='C3', label='Sel Tumor')
plt.axhline(
    T_star,
    linestyle='--',
    color='black',
    linewidth=2,
    label='Titik Kesetimbangan E3'
)

plt.xlabel('Waktu (hari)', fontsize=12, fontweight='bold')
plt.ylabel('Populasi Sel Tumor (sel)', fontsize=12, fontweight='bold')
plt.title('Dinamika Sel Tumor', fontsize=14, fontweight='bold')
plt.legend()
plt.grid(True)
plt.show()

```

```

# PHASE PORTRAIT 3D MENUJU TITIK KESETIMBANGAN E3
from mpl_toolkits.mplot3d import Axes3D

# Titik kesetimbangan E3
IL_star = 0.005
C1_star = 0.005
C2_star = 2.475037137e6
T_star = 9.985145074e6

# Faktor variasi kondisi awal
faktor = [
    (0.7,0.8,0.9,1.2),
    (0.8,1.2,1.1,0.9),
    (1.3,0.7,1.2,1.1),
    (1.1,1.3,0.8,0.8),
    (0.9,1.1,1.4,1.3),
    (1.2,0.9,0.7,1.4),
    (1.4,1.2,0.9,0.7),
    (0.6,1.4,1.3,1.0),
    (1.5,0.8,1.1,1.2),
    (1.0,1.0,0.6,1.5)
]

fig = plt.figure(figsize=(12,8), constrained_layout=True)
ax = fig.add_subplot(111, projection='3d')

# Warna lintasan
warna = plt.cm.tab10(np.linspace(0,1,len(faktor)))
for i,(f1,f2,f3,f4) in enumerate(faktor):

    y0 = [
        IL_star*f1,
        C1_star*f2,
        C2_star*f3,
        T_star*f4
    ]

    sol = solve_ivp(
        model,
        (0,900),
        y0,
        t_eval=np.linspace(0,900,2000),
        method='Radau'
    )

    IL = sol.y[0]
    C1 = sol.y[1]
    C2 = sol.y[2]
    T = sol.y[3]
    ax.plot(
        T,
        C1,
        C2,
        lw=2,
        color=warna[i],
        label=f'IC {i+1}'
    )

# panah arah lintasan
k = 300
ax.quiver(
    T[k],C1[k],C2[k],
    T[k+1]-T[k],
    C1[k+1]-C1[k],
    C2[k+1]-C2[k],
    length=0.6,
    normalize=True,
    color=warna[i]
)

```

```

# Titik kesetimbangan E3
ax.scatter(
    T_star,
    C1_star,
    C2_star,
    color='green',
    s=180,
    edgecolors='black'
)

ax.text(
    T_star,
    C1_star,
    C2_star,
    ' E3',
    fontsize=12,
    weight='bold'
)

ax.set_xlabel(
    'Sel Tumor (T)',
    fontsize=12,
    fontweight='bold',
    labelpad=10
)

ax.set_ylabel(
    'Sel T CD4+ (C1)',
    fontsize=12,
    fontweight='bold',
    labelpad=10
)

ax.set_zlabel(
    'Sel T CD8+ (C2)',
    fontsize=12,
    fontweight='bold',
    labelpad=25
)

ax.set_zlabel(
    'Sel T CD8+ (C2)',
    fontsize=12,
    fontweight='bold',
    labelpad=15
)

# Geser posisi label Z
ax.zaxis.set_rotate_label(False)
ax.zaxis.set_label_coords(1.03, 0.5)

ax.set_title(
    'Potret Fase 3D Menuju Titik Kesetimbangan E3',
    fontsize=14,
    fontweight='bold',
    pad=20
)

ax.view_init(elev=28, azim=-55)
ax.set_title(
    'Potret Fase 3D Menuju Titik Kesetimbangan E3',
    fontsize=14,
    fontweight='bold',
    pad=20
)

ax.view_init(elev=28, azim=-55)

ax.grid(True)
plt.tight_layout(rect=[0,0,0.88,1])
plt.show()

```

Lampiran 4 Script *Python* untuk Grafik Fungsi $f(s)$ dan Titik Kritis s^*

```
import numpy as np
import matplotlib.pyplot as plt

# Parameter
sigma = 2.971
mu0 = 10
mu2 = 0.01
g = 1000
# titik kritis s*
s_star = (mu2 * mu0 * g) / (sigma - mu2)
# domain s
s = np.linspace(0, 60, 1000)
# fungsi f(s)
f = (sigma * s) / (mu0 * g + s) - mu2
plt.figure(figsize=(8,5))
# plot fungsi
plt.plot(s, f, linewidth=2, label=r'$f(s)=\frac{\sigma s}{\mu_0 g + s}-\mu_2$')
# garis keseimbangan
plt.axhline(0, color='black', linestyle='--', linewidth=1)
# garis kritis s*
plt.axvline(s_star, color='red', linestyle='--',
            label=r'$s^* = \{s\_star:.4f\}$')
# titik potong (opsional biar jelas)
plt.scatter([s_star], [0], color='red', zorder=5)
# label
plt.xlabel(r'$s$')
plt.ylabel(r'$f(s)$')
plt.title('Grafik Fungsi $f(s)$ dan Titik Kritis $s^*$')
plt.legend()
plt.grid(True, alpha=0.3)
plt.show()
```

Lampiran 5 Script *Python* untuk Plot Dinamika Sel T CD8⁺ (C_2) untuk Variasi pada Parameter s

```
import numpy as np
from scipy.integrate import solve_ivp
import matplotlib.pyplot as plt

# Parameter
beta = 0.1
mu0 = 10
k1 = 6.174e-10
mu1 = 0.1674
k2 = 1e-9
mu2 = 0.01
sigma = 2.971
g = 1000
lam = 0.25
K = 1e9
a = 1e-7
# Model
def model(t, y, s):
    I, C1, C2, T = y
    dI = beta*C1 - mu0*I + s
    dC1 = k1*C1*T - mu1*C1
    dC2 = k2*C2*T + sigma*C2*I/(g+I) - mu2*C2
    dT = lam*T*(1 - T/K) - a*C2*T
    return [dI, dC1, dC2, dT]
# Waktu simulasi
tspan = (0, 300)
t_eval = np.linspace(0, 300, 3000)
# Kondisi awal
y0 = [0.001, 1e5, 1e5, 1e8]
# Variasi parameter s
s_values = [30, 33.7724, 40]
# Label untuk legend
labels = {
    30: r"$s=30$",
    33.7724: r"$s^{\ast}=33.7724$",
    40: r"$s=40$"
}
```

```

# Plot C2
plt.figure(figsize=(10,6))
for s in s_values:
    sol = solve_ivp(
        lambda t, y: model(t, y, s),
        t_span=tspan,
        y0=y0,
        t_eval=t_eval,
        method='LSODA',
        rtol=1e-8,
        atol=1e-10
    )
    plt.plot(sol.t, sol.y[2], linewidth=2, label=labels[s])
plt.xlabel("Waktu (hari)", fontsize=12)
plt.ylabel(r"$C_2(t)$", fontsize=12)
plt.title("Dinamika Sel T CD8+ untuk Berbagai Nilai  $s$ ", fontsize=14)
plt.legend(fontsize=11)
plt.grid(True)
plt.tight_layout()

```

Lampiran 6 Script Python untuk Plot Dinamika Sel T CD4⁺ (C_1) untuk Variasi pada Parameter s

```
import numpy as np
from scipy.integrate import solve_ivp
import matplotlib.pyplot as plt

# Parameter
beta = 0.1
mu0 = 10
k1 = 6.174e-10
mu1 = 0.1674
k2 = 1e-9
mu2 = 0.01
sigma = 2.971
g = 1000
lam = 0.25
K = 1e9
a = 1e-7

# Model
def model(t, y, s):
    I, C1, C2, T = y
    dI = beta*C1 - mu0*I + s
    dC1 = k1*C1*T - mu1*C1
    dC2 = k2*C2*T + sigma*C2*I/(g+I) - mu2*C2
    dT = lam*T*(1 - T/K) - a*C2*T
    return [dI, dC1, dC2, dT]

# Waktu simulasi
tspan = (0, 300)
t_eval = np.linspace(0, 300, 3000)

# Kondisi awal
y0 = [0.001, 1e5, 1e5, 1e8]

# Variasi parameter s
s_values = [25, 33.7724, 45]

# Label untuk legend
labels = {
    25: r"$s=30$",
    33.7724: r"$s^{\ast}=33.7724$",
    45: r"$s=40$"
}

# Plot C1
plt.figure(figsize=(10,6))

for s in s_values:
    sol = solve_ivp(
        lambda t, y: model(t, y, s),
        t_span=tspan,
        y0=y0,
        t_eval=t_eval,
        method='LSODA',
        rtol=1e-8,
        atol=1e-10
    )
```

```
plt.plot(sol.t, sol.y[1], linewidth=2, label=labels[s])

plt.xlabel("Waktu (hari)", fontsize=12)
plt.ylabel(r"$C_1(t)$", fontsize=12)
plt.title("Dinamika Sel T CD4+ untuk Berbagai Nilai $$", fontsize=14)
plt.legend(fontsize=11)
plt.grid(True)
plt.tight_layout()
plt.show()
```


Lampiran 7 Script Maple Indeks Sensitivitas Parameter

Analisis Sensitivitas pada Titik Keseimbangan E1

Analisis sensitivitas I* terhadap parameter s:

Parameter

s = 0.05

mu0 = 10

Titik kesetimbangan awal

I = s / mu0

Indeks sensitivitas

Cs_I = 1

print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")

print(f"C_s^(I*) = {Cs_I}")

print("\n=== NILAI AWAL ===")

print(f"I* = {I}")

s naik 10%

s_naik = s + 0.10 * s

I_naik = s_naik / mu0

perubahan_naik = ((I_naik - I) / I) * 100

print("\n=== s NAIK 10% ===")

print(f"s = {s_naik}")

print(f"I* = {I_naik}")

print(f"Perubahan = {perubahan_naik:.6f}%")

s turun 10%

s_turun = s - 0.10 * s

I_turun = s_turun / mu0

perubahan_turun = ((I_turun - I) / I) * 100

print("\n=== s TURUN 10% ===")

print(f"s = {s_turun}")

print(f"I* = {I_turun}")

print(f"Perubahan = {perubahan_turun:.6f}%")

Analisis Sensitivitas pada Titik Keseimbangan E2

Analisis sensitivitas I* terhadap parameter s:

Parameter

s = 0.05

mu0 = 10

Titik kesetimbangan awal

I = s / mu0

Indeks sensitivitas

Cs_I = 1

print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")

print(f"C_s^(I*) = {Cs_I}")

print("\n=== NILAI AWAL ===")

print(f"I* = {I}")

s naik 10%

s_naik = s + 0.10 * s

I_naik = s_naik / mu0

perubahan_naik = ((I_naik - I) / I) * 100

print("\n=== s NAIK 10% ===")

print(f"s = {s_naik}")

print(f"I* = {I_naik}")

print(f"Perubahan = {perubahan_naik:.6f}%")

```

# s turun 10%
s_turun = s - 0.10 * s
I_turun = s_turun / mu0
perubahan_turun = ((I_turun - I) / I) * 100
print("\n=== s TURUN 10% ===")
print(f"s = {s_turun}")
print(f"I* = {I_turun}")
print(f"Perubahan = {perubahan_turun:.6f}%")

Analisis Sensitivitas pada Titik Kesetimbangan E3

# Analisis sensitivitas I* terhadap parameter s:
# Parameter
s = 0.05
mu0 = 10
# Titik kesetimbangan awal
I = s / mu0
# Indeks sensitivitas
Cs_I = 1
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"C_s^(I*) = {Cs_I}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f"I* = {I}")
# s naik 10%
s_naik = s + 0.10 * s
I_naik = s_naik / mu0
perubahan_naik = ((I_naik - I) / I) * 100
print("\n=== s NAIK 10% ===")
print(f"s = {s_naik}")
print(f"I* = {I_naik}")
print(f"Perubahan = {perubahan_naik:.6f}%")
# s turun 10%
s_turun = s - 0.10 * s
I_turun = s_turun / mu0
perubahan_turun = ((I_turun - I) / I) * 100
print("\n=== s TURUN 10% ===")
print(f"s = {s_turun}")
print(f"I* = {I_turun}")
print(f"Perubahan = {perubahan_turun:.6f}%")
# Analisis sensitivitas  $C_2$  terhadap parameter  $\mu_2$ 
# Parameter
lamda = 0.25
a = 1e-7
mu2 = 0.01
K = 1e9
k2 = 1e-9
sigma = 2.971
s = 0.05
mu0 = 10
g = 1e3
# Fungsi titik kesetimbangan C2*
def C2_star(mu2):
    return (lamda/a) * (1 - (1/(k2*K)) * (mu2 - (sigma*s)/(mu0*g+s)))
# Nilai awal
C2_awal = C2_star(mu2)
#  $\mu_2$  naik 10%
mu2_naik = mu2 + 0.10 * mu2
C2_naik = C2_star(mu2_naik)

```

```

#  $\mu_2$  turun 10%
mu2_turun = mu2 - 0.10 * mu2
C2_turun = C2_star(mu2_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((C2_naik - C2_awal) / C2_awal) * 100
persen_turun = ((C2_turun - C2_awal) / C2_awal) * 100
# Output
print("=== Nilai Awal ===")
print(f"C2* = {C2_awal:.6e}")
print("\n===  $\mu_2$  Naik 10% ===")
print(f" $\mu_2$  = {mu2_naik:.6f}")
print(f"C2* = {C2_naik:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.6f}%")
print("\n===  $\mu_2$  Turun 10% ===")
print(f" $\mu_2$  = {mu2_turun:.6f}")
print(f"C2* = {C2_turun:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.6f}%")
# Analisis sensitivitas  $[[C_2]]$  terhadap parameter s
# Parameter
lamda = 1e-7
a = 0.25
mu2 = 0.01
K = 1e9
k2 = 1e-9
sigma = 2.971
s = 0.05
mu0 = 10
g = 1e3
# Fungsi C2*
def C2_star(s):
    return (a/lamda) * (
        1 - (1/(K*k2)) *
        (mu2 - (sigma*s)/(mu0*g + s))
    )
# Nilai awal
C2_awal = C2_star(s)
# Indeks sensitivitas analitik
Cs = -(
    sigma * mu0 * g * s
) / (
    K * k2 *
    (mu0*g + s)**2 *
    (
        1 - (1/(K*k2))
        * (mu2 - (sigma*s)/(mu0*g + s))
    )
)
# s naik 10%
s_naik = s + 0.10 * s
C2_naik = C2_star(s_naik)
# s turun 10%
s_turun = s - 0.10 * s
C2_turun = C2_star(s_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((C2_naik - C2_awal) / C2_awal) * 100
persen_turun = ((C2_turun - C2_awal) / C2_awal) * 100

```

```

# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"Cs^(C2*) = {Cs:.6f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f"C2* = {C2_awal:.6e}")
print("\n=== s NAIK 10% ===")
print(f"s = {s_naik:.6f}")
print(f"C2* = {C2_naik:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.6f}%")
print("\n=== s TURUN 10% ===")
print(f"s = {s_turun:.6f}")
print(f"C2* = {C2_turun:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.6f}%")
# Analisis sensitivitas T* terhadap parameter  $\mu_2$ :
# Parameter
mu2 = 0.01
sigma = 2.971
s = 0.05
mu0 = 10
g = 1e3
k2 = 1e-9
# Fungsi T*
def T_star(mu2):
    return (1/k2) * (
        mu2 - (sigma*s)/(mu0*g+s)
    )
# Nilai awal
T_awal = T_star(mu2)
# Indeks sensitivitas analitik
C_mu2 = mu2 / (
    mu2 - (sigma*s)/(mu0*g+s)
)
#  $\mu_2$  naik 10%
mu2_naik = mu2 + 0.10 * mu2
T_naik = T_star(mu2_naik)
#  $\mu_2$  turun 10%
mu2_turun = mu2 - 0.10 * mu2
T_turun = T_star(mu2_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((T_naik - T_awal)/T_awal)*100
persen_turun = ((T_turun - T_awal)/T_awal)*100
# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"Cmu2^(T*) = {C_mu2:.6f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f"T* = {T_awal:.6e}")
print("\n===  $\mu_2$  NAIK 10% ===")
print(f" $\mu_2$  = {mu2_naik:.6f}")
print(f"T* = {T_naik:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.6f}%")
print("\n===  $\mu_2$  TURUN 10% ===")
print(f" $\mu_2$  = {mu2_turun:.6f}")
print(f"T* = {T_turun:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.6f}%")

```

```

# Analisis sensitivitas T^* terhadap parameter s
# Parameter
mu2 = 0.01
sigma = 2.971
s = 0.05
mu0 = 10
g = 1e3
k2 = 1e-9
# Fungsi T*
def T_star(s):
    return (1/k2) * (
        mu2 - (sigma * s) / (mu0 * g + s)
    )
# Nilai awal
T_awal = T_star(s)
# Indeks sensitivitas analitik
Cs = -(
    sigma * mu0 * g * s
) / (
    (mu0 * g + s)**2 *
    (
        mu2 - (sigma * s)/(mu0 * g + s)
    )
)
# s naik 10%
s_naik = s + 0.10 * s
T_naik = T_star(s_naik)
# s turun 10%
s_turun = s - 0.10 * s
T_turun = T_star(s_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((T_naik - T_awal) / T_awal) * 100
persen_turun = ((T_turun - T_awal) / T_awal) * 100
# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"Cs^(T*) = {Cs:.6f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f"T* = {T_awal:.6e}")
print("\n=== s NAIK 10% ===")
print(f"s = {s_naik:.6f}")
print(f"T* = {T_naik:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.6f}%")
print("\n=== s TURUN 10% ===")
print(f"s = {s_turun:.6f}")
print(f"T* = {T_turun:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.6f}%")

```

Analisis Sensitivitas pada Titik Keseimbangan E4

```
# Analisis Sensitivitas I^* terhadap  $\mu_1$ 
# Parameter
mu2 = 0.01
mu1 = 0.1674
k2 = 1e-9
sigma = 2.971
k1 = 6.174e-10
# Indeks sensitivitas analitik
C_mu1 = -(sigma * k2 * mu1) / (
    k1 *
    (mu2 - (k2 * mu1) / k1) *
    (sigma - (mu2 - (k2 * mu1) / k1))
)
# Fungsi I*
def I_star(mu1):
    A = mu2 - (k2 * mu1) / k1
    return (1000 * A) / (sigma - A)    # g = 1000
# Nilai awal
I_awal = I_star(mu1)
#  $\mu_1$  naik 10%
mu1_naik = mu1 * 1.10
I_naik = I_star(mu1_naik)
#  $\mu_1$  turun 10%
mu1_turun = mu1 * 0.90
I_turun = I_star(mu1_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((I_naik - I_awal) / I_awal) * 100
persen_turun = ((I_turun - I_awal) / I_awal) * 100

# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"C_mu1^(I*) = {C_mu1:.6f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f" $\mu_1$  = {mu1:.6f}")
print(f"I* = {I_awal:.6f}")
print("\n===  $\mu_1$  NAIK 10% ===")
print(f" $\mu_1$  = {mu1_naik:.6f}")
print(f"I* = {I_naik:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.6f}%")
print("\n===  $\mu_1$  TURUN 10% ===")
print(f" $\mu_1$  = {mu1_turun:.6f}")
print(f"I* = {I_turun:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.6f}%")

# Analisis Sensitivitas I^* terhadap  $\mu_2$ 
# Parameter
mu2 = 0.01
mu1 = 0.1674
k2 = 1e-9
k1 = 6.174e-10
sigma = 2.971
g = 1000
# Indeks sensitivitas analitik
C_mu2 = (sigma * mu2) / (
    (mu2 - (k2 * mu1) / k1) *
    (sigma - (mu2 - (k2 * mu1) / k1))
)
# Fungsi I*
def I_star(mu2):
    A = mu2 - (k2 * mu1) / k1
    return (g * A) / (sigma - A)
# Nilai awal
I_awal = I_star(mu2)
```

```

mu2_naik = mu2 * 1.10
I_naik = I_star(mu2_naik)
#  $\mu_2$  turun 10%
mu2_turun = mu2 * 0.90
I_turun = I_star(mu2_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((I_naik - I_awal) / I_awal) * 100
persen_turun = ((I_turun - I_awal) / I_awal) * 100

# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"C_mu2^(I*) = {C_mu2:.6f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f" $\mu_2$  = {mu2:.6f}")
print(f"I* = {I_awal:.6f}")
print("\n===  $\mu_2$  NAIK 10% ===")
print(f" $\mu_2$  = {mu2_naik:.6f}")
print(f"I* = {I_naik:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.6f}%")
print("\n===  $\mu_2$  TURUN 10% ===")
print(f" $\mu_2$  = {mu2_turun:.6f}")
print(f"I* = {I_turun:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.6f}%")

# Analisis Sensitivitas  $[[C_1]]^{**}$  terhadap s
# Parameter
mu0 = 10
mu1 = 0.1674
mu2 = 0.01
k1 = 6.174e-10
k2 = 1e-9
sigma = 2.971
g = 1e3
s = 0.05
beta = 0.1
# Hitung I*
A = mu2 - (k2 * mu1) / k1
I_star = (g * A) / (sigma - A)
# Indeks sensitivitas analitik
Cs = -s / (mu0 * I_star - s)
# Fungsi C1*
def C1_star(s):
    return (mu0 * I_star - s) / beta
# Nilai awal
C1_awal = C1_star(s)

# s naik 10%
s_naik = s * 1.10
C1_naik = C1_star(s_naik)
# s turun 10%
s_turun = s * 0.90
C1_turun = C1_star(s_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((C1_naik - C1_awal) / C1_awal) * 100
persen_turun = ((C1_turun - C1_awal) / C1_awal) * 100

```

```

# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"C_s^(C1*) = {Cs:.8f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f"s = {s:.6f}")
print(f"C1* = {C1_awal:.6f}")
print("\n=== s NAIK 10% ===")
print(f"s = {s_naik:.6f}")
print(f"C1* = {C1_naik:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.8f}%")
print("\n=== s TURUN 10% ===")
print(f"s = {s_turun:.6f}")
print(f"C1* = {C1_turun:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.8f}%")

# Analisis Sensitivitas  $[C_1]^*$  terhadap  $\mu_1$ 
# Parameter
mu0 = 10
mu1 = 0.1674
mu2 = 0.01
k1 = 6.174e-10
k2 = 1e-9
sigma = 2.971
g = 1e3
s = 0.05
beta = 0.1
# Fungsi I*
def I_star(mu1):
    A = mu2 - (k2 * mu1) / k1
    return (g * A) / (sigma - A)
# Fungsi C1*
def C1_star(mu1):
    return (mu0 * I_star(mu1) - s) / beta
# Nilai awal
C1_awal = C1_star(mu1)

# Indeks sensitivitas analitik
A = mu2 - (k2 * mu1) / k1
C_mu1 = -(
    mu0 * g * sigma * k2 * mu1
) / (
    k1 *
    (sigma - A) ** 2 *
    (
        mu0 * (g * A / (sigma - A))
        - s
    )
)

#  $\mu_1$  naik 10%
mu1_naik = mu1 * 1.10
C1_naik = C1_star(mu1_naik)
#  $\mu_1$  turun 10%
mu1_turun = mu1 * 0.90
C1_turun = C1_star(mu1_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((C1_naik - C1_awal) / C1_awal) * 100
persen_turun = ((C1_turun - C1_awal) / C1_awal) * 100

```



```

# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"C_mu1^(C1*) = {C_mu1:.8f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f"μ1 = {mu1:.6f}")
print(f"C1* = {C1_awal:.6f}")
print("\n=== μ1 NAIK 10% ===")
print(f"μ1 = {mu1_naik:.6f}")
print(f"C1* = {C1_naik:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.8f}%")
print("\n=== μ1 TURUN 10% ===")
print(f"μ1 = {mu1_turun:.6f}")
print(f"C1* = {C1_turun:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.8f}%")

# Analisis Sensitivitas  $[C_1]^*$  terhadap  $\mu_2$ 
# Parameter
mu0 = 10
mu1 = 0.1674
mu2 = 0.01
k1 = 6.174e-10
k2 = 1e-9
sigma = 2.971
g = 1e3
s = 0.05
beta = 0.1
# Fungsi I*
def I_star(mu2):
    A = mu2 - (k2 * mu1) / k1
    return (g * A) / (sigma - A)
# Fungsi C1*
def C1_star(mu2):
    return (mu0 * I_star(mu2) - s) / beta
# Nilai awal
C1_awal = C1_star(mu2)

# Indeks sensitivitas analitik
A = mu2 - (k2 * mu1) / k1
C_mu2 = (
    mu0 * g * sigma * mu2
) / (
    (sigma - A) ** 2 *
    (
        mu0 * (g * A / (sigma - A))
        - s
    )
)
# μ2 naik 10%
mu2_naik = mu2 * 1.10
C1_naik = C1_star(mu2_naik)
# μ2 turun 10%
mu2_turun = mu2 * 0.90
C1_turun = C1_star(mu2_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((C1_naik - C1_awal) / C1_awal) * 100
persen_turun = ((C1_turun - C1_awal) / C1_awal) * 100

```

```

# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"C_mu2^(C1*) = {C_mu2:.8f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f"μ2 = {mu2:.6f}")
print(f"C1* = {C1_awal:.6f}")
print("\n=== μ2 NAIK 10% ===")
print(f"μ2 = {mu2_naik:.6f}")
print(f"C1* = {C1_naik:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.8f}%")
print("\n=== μ2 TURUN 10% ===")
print(f"μ2 = {mu2_turun:.6f}")
print(f"C1* = {C1_turun:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.8f}%")

# Analisis Sensitivitas  $C_2$  terhadap  $\mu_1$ 
# Parameter
mu1 = 0.1674
k1 = 6.174e-10
K = 1e9
lamda = 0.25
a = 1e-7
# Indeks sensitivitas analitik
C_mu1 = -mu1 / (k1 * K - mu1)
# Fungsi C2*
def C2_star(mu1):
    return (lamda / a) * (1 - mu1 / (k1 * K))
# Nilai awal
C2_awal = 1.822157434e+06
# μ1 naik 10%
mu1_naik = mu1 * 1.10
C2_naik = C2_star(mu1_naik)
# μ1 turun 10%
mu1_turun = mu1 * 0.90

# Persentase perubahan
persen_naik = ((C2_naik - C2_awal) / C2_awal) * 100
persen_turun = ((C2_turun - C2_awal) / C2_awal) * 100
# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"C_mu1^(C2*) = {C_mu1:.6f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f"μ1 = {mu1:.6f}")
print(f"C2* = {C2_awal:.6f}")
print("\n=== μ1 NAIK 10% ===")
print(f"μ1 = {mu1_naik:.6f}")
print(f"C2* = {C2_naik:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.6f}%")
print("\n=== μ1 TURUN 10% ===")
print(f"μ1 = {mu1_turun:.6f}")
print(f"C2* = {C2_turun:.6f}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.6f}%")

```

```

# Analisis Sensitivitas  $T^*$  terhadap  $\mu_1$ 
# Parameter
mu1 = 0.1674
k1 = 6.174e-10
# Fungsi  $T^*$ 
def T_star(mu1):
    return mu1 / k1
# Nilai awal
T_awal = T_star(mu1)
# Indeks sensitivitas analitik
C_mu1 = 1
#  $\mu_1$  naik 10%
mu1_naik = mu1 + 0.10 * mu1
T_naik = T_star(mu1_naik)
#  $\mu_1$  turun 10%
mu1_turun = mu1 - 0.10 * mu1
T_turun = T_star(mu1_turun)
# Persentase perubahan
persen_naik = ((T_naik - T_awal) / T_awal) * 100
persen_turun = ((T_turun - T_awal) / T_awal) * 100

# Output
print("=== INDEKS SENSITIVITAS ===")
print(f"C_mu1^(T*) = {C_mu1:.6f}")
print("\n=== NILAI AWAL ===")
print(f" $\mu_1$  = {mu1:.6f}")
print(f" $T^*$  = {T_awal:.6e}")
print("\n===  $\mu_1$  NAIK 10% ===")
print(f" $\mu_1$  = {mu1_naik:.6f}")
print(f" $T^*$  = {T_naik:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_naik:.6f}%")
print("\n===  $\mu_1$  TURUN 10% ===")
print(f" $\mu_1$  = {mu1_turun:.6f}")
print(f" $T^*$  = {T_turun:.6e}")
print(f"Perubahan = {persen_turun:.6f}%")

```

```

#Plot Variasi Sel Tumor
import numpy as np
from scipy.integrate import solve_ivp
import matplotlib.pyplot as plt

# PARAMETER MODEL
beta = 0.1
mu0 = 10
mu1 = 0.1674
k1 = 6.174e-10
k2 = 1e-9
sigma = 2.971
g = 1e3
s = 0.05
lam = 0.25
K = 1e9
a = 1e-7

# Parameter yang divariasikan
mu2_dasar = 0.010
mu2_turun = 0.009      # -10%
mu2_naik = 0.011      # +10%

# KONDISI AWAL (TETAP)
IL0 = 0.001
C10 = 0
C20 = 2.5e6
T0 = 9.985145e6
y0 = [IL0, C10, C20, T0]

# MODEL
def model(t, y, mu2):

    I, C1, C2, T = y

    dI = beta*C1 - mu0*I + s

    dC1 = k1*C1*T - mu1*C1

    dC2 = k2*C2*T + (sigma*C2*I)/(g+I) - mu2*C2

    dT = lam*T*(1 - T/K) - a*C2*T

    return [dI, dC1, dC2, dT]

# WAKTU SIMULASI
t0 = 0
tf = 200
t_eval = np.linspace(t0, tf, 3000)

# SIMULASI
sol_turun = solve_ivp(
    lambda t, y: model(t, y, mu2_turun),
    [t0, tf],
    y0,
    t_eval=t_eval,
    method='LSODA'
)

```

```

sol_dasar = solve_ivp(
    lambda t, y: model(t, y, mu2_dasar),
    [t0, tf],
    y0,
    t_eval=t_eval,
    method='LSODA'
)

sol_naik = solve_ivp(
    lambda t, y: model(t, y, mu2_naik),
    [t0, tf],
    y0,
    t_eval=t_eval,
    method='LSODA'
)

# CETAK NILAI AKHIR SEL TUMOR
print("T akhir ( $\mu_2$  -10%) =", sol_turun.y[3,-1])
print("T akhir ( $\mu_2$  dasar) =", sol_dasar.y[3,-1])
print("T akhir ( $\mu_2$  +10%) =", sol_naik.y[3,-1])

# PLOT DINAMIKA SEL TUMOR
plt.figure(figsize=(8,6))
plt.plot(
    sol_dasar.t,
    sol_dasar.y[3],
    color='red',
    linewidth=2.5,
    label=r'$\mu_2=0.010$ (dasar)'
)

plt.plot(
    sol_naik.t,
    sol_naik.y[3],
    color='magenta',
    linewidth=2.5,
    label=r'$\mu_2=0.011$ (+10\%)'
)

plt.plot(
    sol_turun.t,
    sol_turun.y[3],
    color='brown',
    linewidth=2.5,
    label=r'$\mu_2=0.009$ (-10\%)'
)

plt.xlabel('Waktu (hari)', fontsize=12)
plt.ylabel('Populasi Sel Tumor (sel)', fontsize=12)
plt.title(
    'Dinamika Populasi Sel Tumor untuk Variasi Parameter  $\mu_2$ ',
    fontsize=13
)

plt.legend()
plt.grid(True, linestyle='--', alpha=0.5)

plt.ticklabel_format(
    axis='y',
    style='sci',
    scilimits=(0,0)
)

plt.tight_layout()
plt.show()

```

RIWAYAT HIDUP



Rosa Maulida Putri, biasa dipanggil Rosa, lahir di Pasuruan pada tanggal 17 Juni 2003. Penulis merupakan anak kedua dari dua bersaudara, dari pasangan Bapak Jayus Rifa'i dan Ibu Siti Maysaroh (Almh). Penulis bertempat tinggal di Dusun Gesing, Desa Randupitu, Kecamatan Gempol, Kabupaten Pasuruan.

Pendidikan dasar penulis ditempuh di SDN Sumbersari I dan lulus pada tahun 2015. Setelah itu, penulis melanjutkan pendidikan menengah pertama di MTs Al-Urwatul Wutsqo Jombang dan lulus pada tahun 2018. Kemudian, penulis melanjutkan pendidikan menengah atas di MA Al-Urwatul Wutsqo Jombang dan lulus pada tahun 2021. Selanjutnya, penulis diterima sebagai mahasiswa Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang melalui jalur SNMPTN.

Selama menempuh pendidikan di perguruan tinggi, penulis aktif dalam kegiatan organisasi kemahasiswaan, khususnya di UKM Seni Religius. Penulis pernah menjadi Wakil Bendahara Umum UKM Seni Religius pada bulan Oktober sampai Desember 2023. Selanjutnya, penulis menjadi Pengurus Divisi Qosidah UKM Seni Religius pada bulan Februari sampai September 2024, kemudian dipercaya sebagai Koordinator Divisi Qosidah UKM Seni Religius pada bulan September sampai Desember 2024.

Selain dalam kepengurusan organisasi, penulis juga aktif mengikuti kegiatan latihan di bidang musik pada beberapa divisi di UKM Seni Religius, seperti sholawat klasik dan kontemporer, nasyid acapella, qosidah rebana, dan qosidah modern. Minat penulis dalam bidang seni suara telah tumbuh sejak pendidikan dasar. Selama menempuh pendidikan di pesantren pada jenjang MTs dan MA, penulis juga beberapa kali mengikuti kegiatan festival banjari serta pernah menjadi vokal dalam paduan suara. Di samping ketertarikan pada bidang seni, selama masa studi penulis memiliki minat akademik pada bidang matematika terapan.

Apabila terdapat pertanyaan, saran, atau kritik terkait penelitian ini, penulis dapat dihubungi melalui e-mail: rosamaulidaa17@gmail.com



**KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Rosa Maulida Putri
NIM : 210601110009
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Matematika Interaksi Sel T CD4⁺,
Sel T CD8⁺, Interleukin-2 dan Sel Tumor
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Dr. Ach. Nashichuddin, M.A.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	10 Desember 2024	Konsultasi Topik	1.
2.	19 Februari 2025	Konsultasi Topik	2.
3.	21 Februari 2025	Konsultasi Bab I, II, III	3.
4.	11 Maret 2025	Konsultasi Bab I, II, III	4.
5.	03 Desember 2025	ACC Bab I, II, III	5.
6.	12 Desember 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	6.
7.	16 Desember 2025	ACC Kajian Agama Bab I dan II	7.
8.	13 Januari 2026	ACC Seminar Proposal	8.
9.	10 Februari 2026	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	9.
10.	13 Februari 2026	Konsultasi Bab IV dan V	10.
11.	26 Februari 2026	Konsultasi Bab IV dan V	11.
12.	09 Maret 2026	Konsultasi Bab IV dan V	12.
13.	12 Mei 2026	ACC Bab IV dan V	13.
14.	15 Mei 2026	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	14.
15.	18 Mei 2026	ACC Kajian Agama Bab IV	15.
16.	18 Mei 2026	ACC Seminar Hasil	16.



**KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

17.	02 Juni 2026	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	17.
18.	04 Juni 2026	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	18.
19.	09 Juni 2026	ACC Sidang Skripsi	19.
20.	17 Juni 2026	ACC Keseluruhan	20.

Malang, 17 Juni 2026

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika



Dr. Fachrud Rozi, M.Si

NIP. 19800527 200801 1 012