

**ANALISIS DINAMIK MODEL INTERAKSI
SISTEM IMUN DAN SEL KANKER DENGAN
RESPONS HUMORAL DAN SELULER**

SKRIPSI

**OLEH
MARDATILLAH
NIM. 220601110023**



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

**ANALISIS DINAMIK MODEL INTERAKSI
SISTEM IMUN DAN SEL KANKER DENGAN
RESPONS HUMORAL DAN SELULER**

SKRIPSI

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

**Oleh
Mardatillah
NIM. 220601110023**

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

**ANALISIS DINAMIK MODEL INTERAKSI
SISTEM IMUN DAN SEL KANKER DENGAN
RESPONS HUMORAL DAN SELULER**

SKRIPSI

**Oleh
Mardatillah
NIM. 220601110023**

Telah Disetujui untuk Diuji

Malang, 25 Mei 2026

Dosen Pembimbing I



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

Dosen Pembimbing II



**Erna Herawati, M.Pd.
NIPPPK. 19760723 202321 2 006**

**Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika**



**Dr. Fachrud Rozi, M.Si.
NIP. 19800527 200801 1 012**

ANALISIS DINAMIK MODEL INTERAKSI SISTEM IMUN DAN SEL KANKER DENGAN RESPONS HUMORAL DAN SELULER

SKRIPSI

Oleh
Mardatillah
NIM. 220601110023

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.Pd., M.Si.

.....

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

.....

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

.....

Anggota Penguji 3 : Erna Herawati, M.Pd.

.....

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



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

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Mardatillah
NIM : 220601110023
Program Studi : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker dengan Respons Humoral dan Seluler

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

Malang, 17 Juni 2026

Yang membuat pernyataan,



Mardatillah

NIM. 220601110023

MOTO

وَمِنَ النَّاسِ مَنْ يَشْرِي نَفْسَهُ ابْتِغَاءَ مَرْضَاتِ اللَّهِ وَاللَّهُ رَءُوفٌ بِالْعِبَادِ

“Di antara manusia ada orang yang mengorbankan dirinya untuk mencari rida Allah SWT, dan Allah SWT maha penyantun kepada hamba-hamba-Nya .”

(QS. Al-Baqarah/2: 207)

PERSEMBAHAN

Bismillahirrahmanirrahim

Segala puji bagi Allah SWT atas segala rahmat, pertolongan, dan kemudahan yang telah diberikan, skripsi ini penulis persembahkan kepada:

Kedua orang tua tercinta, Bapak Nisu dan Ibu Yuliana, yang selalu menjadi sumber kekuatan dalam setiap langkah penulis, doa yang tidak pernah putus, kasih sayang yang tulus, nasihat, motivasi, serta pengorbanan yang tidak dapat penulis balas dengan apa pun.

Kakak penulis, Muhammad Afin Ainal Yaqin, yang selalu memberikan semangat, dukungan, dan motivasi kepada penulis.

Terakhir, skripsi ini penulis persembahkan untuk diri sendiri “Mardatillah” yang telah berusaha, dan tidak menyerah meskipun melalui banyak proses yang tidak mudah. Terima kasih telah terus melangkah sampai pada tahap ini. Semoga pencapaian ini menjadi awal dari langkah-langkah baik berikutnya. Karena untuk seseorang dimasa depan yang sudah tertulis jelas di *Lauhul Mahfudz* penulis menjadikan sumber motivasi untuk memantaskan diri.

KATA PENGANTAR

Assalaamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh

Segala puji bagi Allah SWT. atas rahmat dan pertolongan-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “*Analisis Dinamik Model Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker dengan Respons Humoral dan Seluler*” Skripsi ini disusun sebagai salah satu tahapan akademik pada Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Penyusunan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, bimbingan, doa, serta dukungan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, dengan penuh rasa hormat dan kerendahan hati, penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Prof. Dr. Hj. Ilfi Nur Diana, M.Si., 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. Dr. Usman Pagalay, M.Si., selaku Dosen Pembimbing I yang telah dengan sabar memberikan bimbingan, arahan, dan motivasi kepada penulis.
5. Erna Herawati, M.Pd., selaku Dosen Pembimbing II yang dengan penuh kesabaran memberikan saran, masukan, dan dorongan kepada penulis.
6. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si., selaku Ketua Penguji yang telah memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat, dan motivasi kepada penulis.
7. Dr. Heni Widayani M.Si., selaku Anggota Penguji I yang telah memberikan banyak ilmu, arahan, nasihat, dan motivasi kepada penulis.
8. Evawati Alisah, M.Pd., selaku Dosen Wali yang senantiasa memberikan bimbingan, perhatian, serta dukungan selama masa studi.
9. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim
10. Kedua orang tua dan seluruh keluarga yang senantiasa memberikan dukungan berupa doanya, moral dan materil.

11. Ibu dan Abah pengasuh Pondok Pesantren Al-Hikmah Al-Fathimiyyah Malang yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan.
12. Seluruh mahasiswa matematika angkatan 2022 yang telah memberikan bantuan, dorongan, serta motivasi.
13. Kepada teman-teman saya Faradiana, Dewi Safina, Nur Azizah, Nadiroh, Lilis, Fifi, Minni, Novie, Alsha, Nina, Nanad, Zidni, Abil, Hana, Warda, Amral, Riska dan Indi atas segala doa serta semangat yang tak pernah putus.
14. Kepada teman-teman Pondok Pesantren Al-Hikmah Al-Fathimiyyah dan Muhibbin Tilawah wa Dakwah yang telah memberikan dukungan kepada penulis.
15. Dan seluruh pihak yang sudah terlibat secara langsung maupun tidak langsung yang tidak bisa penulis tuliskan satu per-satu.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi kesempurnaan karya ilmiah ini. Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat bagi penulis sendiri maupun bagi pembaca. *Aamiin ya Rabbal 'Alamiin*.

Wassalaamu'alaikum Warahmatullaahi Wabarakaatuh

Malang, 04 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 TABEL	xii
DAFTAR GAMBAR	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	6
1.3 Tujuan Penelitian	6
1.4 Manfaat Penelitian	7
1.5 Batasan Masalah	7
1.6 Definisi Istilah	8
1.7 Flowchart	11
BAB II KAJIAN TEORI	12
2.1 Teori Pendukung	12
2.1.1 Model Matematika Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker	12
2.1.2 Sel Kanker	16
2.1.3 Sistem Imun	17
2.1.4 Respons Imun Humoral	18
2.1.5 Respons Imun Seluler	20
2.1.6 Hubungan Sel B dan Sel T dalam Respons Imun terhadap sel Kanker	22
2.1.7 Persamaan Diferensial	24
2.1.8 Sistem Persamaan Diferensial	26
2.1.9 Analisis Dinamik	27
2.1.10 Titik Keseimbangan	28
2.1.11 Linearisasi	29
2.1.12 Nilai Eigen dan Vektor Eigen	31
2.1.13 Kestabilan Titik Keseimbangan	32
2.1.14 Supremum dan Infimum	34
2.1.15 Divergensi	35
2.1.16 Bilangan Reproduksi Dasar	37
2.2 Kesehatan dalam Perspektif Islam	38
2.3 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	47
4.1 Analisis Dinamik Model	47
4.1.1 Positivitas Solusi Model.....	47
4.1.2 Analisis Keterbatasan Model	50
4.1.3 Titik Keseimbangan Model.....	53
4.1.4 Analisis Kestabilan Model	62
4.1.5 Bilangan Reproduksi Dasar.....	76
4.2 Simulasi Numerik Model Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker dengan Respons Humoral dan Seluler.....	79
4.2.1 Pengaruh Variasi Parameter σ sebagai Laju Pembunuhan Sel Kanker oleh Antibodi pada Respons Imun Humoral	80
4.2.2 Pengaruh Variasi Parameter ϕ sebagai Laju Pembunuhan Sel Kanker oleh CTL pada Respons Imun Seluler	84
4.3 Kesehatan Dalam Perspektif Islam.....	87
BAB V PENUTUP.....	91
5.1 Kesimpulan.....	91
5.2 Saran.....	93
DAFTAR PUSTAKA	94
LAMPIRAN.....	97
RIWAYAT HIDUP	105

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Nilai dan Parameter pada Model	15
Tabel 2.2 Jenis-jenis Kestabilan Titik Kesetimbangan	33
Tabel 4.1 Hasil Simulasi Parameter σ terhadap Populasi Sel Kanker	83
Tabel 4.2 Hasil Simulasi Parameter ϕ terhadap Populasi Sel Kanker	86

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.1 <i>Flowchart</i>	11
Gambar 2.1 Diagram Kompartemen Model (Ghosh dkk, 2017)	12
Gambar 4.1 Pengaruh Variasi Parameter σ terhadap Sel Kanker $U(t)$	80
Gambar 4.2 Pengaruh Variasi Parameter ϕ terhadap Sel Kanker $U(t)$	84

DAFTAR SIMBOL

- $B(t)$: Banyaknya sel B terhadap waktu t .
- $P(t)$: Banyaknya sel plasma terhadap waktu t .
- $A(t)$: Banyaknya antibodi terhadap waktu t .
- $C(t)$: Banyaknya sel T sitotoksik (CTL) terhadap waktu t .
- $U(t)$: Banyaknya sel kanker terhadap waktu t .
- Λ : Laju proliferasi (pertumbuhan) sel B.
- b : Laju perubahan sel B menjadi sel plasma yang berfungsi menghasilkan antibodi.
- u : Fraksi sel B yang tetap berkembang menjadi sel B ($0 < u < 1$).
- k : Kapasitas maksimum populasi sel B.
- μ : Laju kematian alami sel plasma.
- α : Laju produksi antibodi oleh sel B.
- δ : Laju produksi antibodi oleh sel plasma ($\delta > \alpha$).
- θ : Laju peluruhan alami antibodi.
- s : Sumber konstan sel T sitotoksik (CTL).
- p : Laju peningkatan CTL akibat interaksi dengan sel kanker.
- β : Laju kematian CTL akibat interaksi dengan sel kanker.
- ε : Laju kematian alami CTL.
- r : Laju pertumbuhan sel kanker.
- n : Kapasitas maksimum populasi sel kanker.
- ϕ : Laju kematian sel kanker oleh CTL.
- σ : Laju kematian sel kanker oleh antibodi.

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 <i>Script</i> Analisis Dinamik Menggunakan <i>Software</i> Maple	97
Lampiran 2 <i>Script</i> Simulasi Model Menggunakan Program Matlab R2019a ...	102

ABSTRAK

Mardatillah. 2026. **Analisis Dinamik Model Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker dengan Respons Humoral dan Seluler**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) Erna Herawati, M.Pd.

Kata Kunci: Analisis Dinamik, Sistem Imun, Sel Kanker, Respons Humoral, Respons Seluler.

Penelitian ini mengkaji analisis dinamik model interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler. Model terdiri atas lima kompartemen, yaitu sel B, sel plasma, antibodi, sel T sitotoksik (CTL), dan sel kanker. Analisis dilakukan melalui penentuan positività dan keterbatasan solusi, titik kesetimbangan, linearisasi, nilai eigen, kestabilan titik kesetimbangan, serta bilangan reproduksi dasar. Simulasi numerik dilakukan menggunakan metode ODE45 pada *software* MATLAB dengan variasi parameter ϕ sebagai laju penghancuran sel kanker oleh CTL dan σ sebagai laju penghancuran sel kanker oleh antibodi. Hasil penelitian dengan kondisi nilai parameter sesuai Tabel 2.1 menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas kanker bersifat tidak stabil, sedangkan titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal. Nilai bilangan reproduksi dasar yang diperoleh memenuhi ($R_0 > 1$), sehingga sel kanker masih memiliki kemampuan untuk berkembang dalam sistem. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa peningkatan nilai ϕ dan σ secara signifikan dapat menekan pertumbuhan sel kanker, tetapi belum mampu menghilangkan sel kanker secara permanen. Oleh karena itu, hasil simulasi numerik sesuai dengan analisis kualitatif yang menunjukkan bahwa sistem menuju kondisi endemik dengan nilai parameter yang ditentukan pada Tabel 2.1.

ABSTRACT

Mardatillah. 2026. **Dynamic Analysis of the Interaction Model Between the Immune System and Cancer Cells with Humoral and Cell-Mediated Responses.** Undergraduate Thesis. Mathematics Study Program, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Advisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si. (II) Erna Herawati, M.Pd.

Keywords: Dynamic analysis, Immune System, Cancer Cells, Humoral Response, Cellular Response.

This study examines the dynamic analysis of a mathematical model of the interaction between the immune system and cancer cells with humoral and cellular responses. The model consists of five compartments, namely B cells, plasma cells, antibodies, cytotoxic T lymphocytes (CTL), and cancer cells. The analysis includes positivity and boundedness of solutions, equilibrium points, linearization, eigenvalues, stability analysis, and the basic reproduction number. Numerical simulations were performed using the ODE45 method in MATLAB by varying the parameters ϕ , which represents the rate of cancer cell destruction by CTL, and σ , which represents the rate of cancer cell destruction by antibodies. The results, using parameter values corresponding to Table 2.1 show that the cancer-free equilibrium point is unstable, while the endemic equilibrium point is locally asymptotically stable. The basic reproduction number satisfies ($R_0 > 1$), indicating that cancer cells still have the ability to develop in the system. The numerical simulations show that increasing the values of ϕ and σ can suppress cancer cell growth, but cannot permanently eliminate cancer cells. Therefore, the numerical simulation results are consistent with the qualitative analysis, which shows that the system tends toward an endemic condition under the parameter values specified in Table 2.1.

مستخلص البحث

مرضات الله. ٢٠٢٦. تحليل ديناميكيات نموذج التفاعل بين الجهاز المناعي والخلايا السرطانية مع الاستجابتين الخلطية والمتواسطة بالخلايا. البحث العلمي. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا، جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية بالانغ. المشرف: (١) الدكتور عثمان باغلاي، الماجستير العلوم. (٢) إيرنا هيراوتي، الماجستير في التربية.

الكلمات الأساسية: التحليل الديناميكي، الجهاز المناعي، الخلايا السرطانية، الاستجابة الخلطية، الاستجابة الخلوية، عدد التكاثر الأساسي.

تتناول هذه الدراسة التحليل الديناميكي لنموذج تفاعل الجهاز المناعي والخلايا السرطانية من خلال الاستجابة الخلطية والخلوية. تألف النموذج من خمسة مكونات، وهي: الخلايا البائية، والخلايا البلازمية، والأجسام المضادة، والخلايا التائية السامة (CTL)، والخلايا السرطانية. تم إجراء التحليل من خلال تحديد إيجابية الحل ومحدوديته، ونقطة التوازن، والخطية، والقيم الذاتية، واستقرار نقطة التوازن، بالإضافة إلى عدد التكاثر الأساسي. تم إجراء المحاكاة العددية باستخدام طريقة $ODE45$ في برنامج $MATLAB$ مع تغيير المعلمة ϕ كمعدل تدمير الخلايا السرطانية بواسطة الخلايا التائية السامة (CTL)، و σ كمعدل تدمير الخلايا السرطانية بواسطة الأجسام المضادة. أظهرت نتائج البحث أن نقطة التوازن الخالية من السرطان غير مستقرة، في حين أن نقطة التوازن المتوطن مستقرة بشكل محلي تقريبي. وتفي قيمة عدد التكاثر الأساسي التي تم الحصول عليها بالشرط ($R_0 > 1$)، وبالتالي لا تزال الخلايا السرطانية قادرة على التكاثر داخل النظام. أظهرت نتائج المحاكاة العددية أن زيادة قيمتي ϕ و σ يمكن أن تحد من نمو الخلايا السرطانية، ولكنها لم تتمكن بعد من القضاء على الخلايا السرطانية بشكل دائم. لذلك، تتوافق نتائج المحاكاة العددية مع التحليل النوعي الذي يشير إلى أن النظام يميل إلى الوصول إلى حالة الوباء.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker merupakan salah satu penyakit tidak menular yang menjadi penyebab utama kematian di dunia. Penyakit ini ditandai dengan pertumbuhan sel abnormal yang tidak terkendali serta memiliki kemampuan untuk menyerang jaringan di sekitarnya bahkan menyebar ke bagian tubuh lain melalui proses metastasis. Sel kanker berkembang akibat adanya mutasi genetik yang mengganggu mekanisme pengaturan siklus sel, sehingga sel kehilangan kemampuan untuk mengontrol pertumbuhan dan kematian sel secara normal. Sifat biologis sel kanker yang kompleks menjadikannya sebagai salah satu masalah utama dalam bidang kesehatan dan penelitian ilmiah (Hanahan & Weinberg, 2011).

Tubuh manusia memiliki sistem pertahanan alami yang dikenal sebagai sistem imun saat keadaan normal. Sistem imun berfungsi untuk mengenali dan menghancurkan berbagai zat asing, termasuk sel abnormal seperti sel kanker. Sistem imun bekerja melalui mekanisme yang kompleks dan melibatkan berbagai jenis sel serta molekul yang saling berinteraksi. Secara umum, respons imun dapat dibagi menjadi dua jenis utama, yaitu respons imun humoral dan respons imun seluler. Respons imun humoral melibatkan sel B dan sel plasma yang berperan dalam produksi antibodi untuk mengenali dan menandai sel kanker, sedangkan respons imun seluler melibatkan sel T sitotoksik (*Cytotoxic T Lymphocytes/CTL*) yang secara langsung mampu membunuh sel kanker melalui mekanisme sitotoksik (Abbas dkk., 2023; Murphy & Weaver, 2017).

Sistem imun memiliki kemampuan untuk melawan sel kanker, namun sel kanker sering kali mampu menghindari atau melemahkan respons imun tersebut. Sel kanker dapat melakukan berbagai strategi, seperti mengurangi ekspresi antigen, menghambat aktivasi sel imun, hingga menciptakan lingkungan mikro tumor yang bersifat immunosupresif (Hanahan & Weinberg, 2011; Abbas dkk., 2023). Interaksi antara sel kanker dan sistem imun ini bersifat kompleks, nonlinier, dan dinamis karena melibatkan berbagai komponen yang saling berinteraksi dalam suatu sistem biologis (Strogatz, 2015). Kondisi tersebut menyebabkan sulitnya memahami dinamika sistem secara menyeluruh hanya melalui pendekatan eksperimen di laboratorium.

Pendekatan matematika yang dapat digunakan untuk memahami fenomena biologis yang kompleks adalah pemodelan matematika. Pemodelan matematika memungkinkan suatu sistem biologis digambarkan ke dalam bentuk persamaan matematis, khususnya sistem persamaan diferensial, yang digunakan untuk menggambarkan perubahan suatu variabel terhadap waktu. Dengan pendekatan ini, interaksi antara sel kanker dan komponen sistem imun dapat dianalisis secara kuantitatif maupun kualitatif. Melalui model matematika, peneliti dapat mempelajari bagaimana dinamika populasi sel kanker dan sel imun berkembang, serta bagaimana pengaruh parameter tertentu terhadap kestabilan sistem (Perko, 2001).

Model matematika dalam bidang imunologi dan kanker dikembangkan dalam bentuk sistem persamaan diferensial nonlinier. Interaksi antar komponen dalam sistem, seperti sel kanker dan sel imun, bersifat kompleks dan tidak linier karena masing-masing komponen saling mempengaruhi secara dinamis (Strogatz, 2015).

Pertumbuhan sel kanker dalam model matematika sering menggunakan model pertumbuhan logistik yang mempertimbangkan keterbatasan sumber daya dan kapasitas lingkungan (Murray, 2002). Interaksi antara sel imun dan sel kanker kemudian dimodelkan melalui fungsi interaksi yang menggambarkan proses penghancuran sel kanker oleh sistem imun (Kuznetsov dkk., 1994). Model lain juga menunjukkan bahwa respons imun berperan dalam mempengaruhi dinamika pertumbuhan tumor melalui interaksi dengan sel efektor imun (Kirschner & Panetta, 1998).

Beberapa penelitian sebelumnya telah mengkaji model matematika interaksi antara tumor dan sistem imun. Kuznetsov dkk. (1994) mengembangkan model interaksi antara sel tumor dan sel efektor imun untuk melihat dinamika respons imun terhadap pertumbuhan tumor. Kirschner dan Panetta (1998) mengkaji model interaksi tumor-imun dengan mempertimbangkan pengaruh imunoterapi. Selanjutnya, Ghosh dkk. (2017) mengembangkan model matematika interaksi sistem imun dan sel kanker dengan melibatkan respons imun humoral dan seluler secara bersamaan. Model tersebut terdiri atas lima kompartemen, yaitu sel B ($B(t)$), sel plasma ($P(t)$), antibodi ($A(t)$), sel T sitotoksik ($C(t)$), dan sel kanker ($U(t)$).

Model yang dikembangkan oleh Ghosh dkk. (2017) penting untuk dikaji karena menggambarkan dua mekanisme pertahanan tubuh terhadap sel kanker, yaitu respons humoral melalui antibodi dan respons seluler melalui CTL. Dalam model tersebut, pertumbuhan sel kanker dimodelkan menggunakan pertumbuhan logistik, sedangkan penurunan populasi sel kanker dipengaruhi oleh interaksi dengan antibodi dan CTL. Dengan demikian, model ini dapat digunakan untuk

mengamati bagaimana sistem imun menekan pertumbuhan sel kanker serta bagaimana perubahan parameter tertentu memengaruhi dinamika sistem. Kajian terhadap model tersebut masih perlu dianalisis lebih lanjut, khususnya dalam menghubungkan hasil analisis dinamik dengan simulasi numerik berdasarkan parameter yang berperan langsung dalam penghancuran sel kanker. Artikel kajian sebelumnya lebih menekankan pembentukan model dan analisis kestabilan secara umum, sedangkan pembahasan mengenai hubungan antara bilangan reproduksi dasar (R_0), kestabilan titik kesetimbangan, dan perubahan nilai parameter respons imun. Oleh karena itu, diperlukan analisis pengaruh parameter terhadap dinamika populasi sel kanker.

Penelitian ini mengkaji analisis dinamik model interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler. Analisis dilakukan dengan menentukan sifat positività dan keterbatasan solusi, titik kesetimbangan bebas kanker dan titik kesetimbangan endemik, kestabilan lokal berdasarkan nilai eigen matriks Jacobi, serta bilangan reproduksi dasar (R_0). Selain itu, penelitian ini juga melakukan simulasi numerik untuk melihat pengaruh variasi parameter σ dan ϕ terhadap dinamika sel kanker. Parameter σ menyatakan laju penghancuran sel kanker oleh antibodi, sedangkan parameter ϕ menyatakan laju penghancuran sel kanker oleh CTL. Penelitian ini juga menekankan hubungan antara analisis matematis dan interpretasi biologis dari respons imun humoral dan seluler terhadap pertumbuhan sel kanker. Nilai (R_0) digunakan sebagai indikator ambang untuk mengetahui kemampuan sel kanker berkembang dalam sistem, sedangkan simulasi numerik digunakan untuk memperlihatkan bagaimana perubahan parameter σ dan ϕ memengaruhi penurunan atau pertumbuhan populasi sel kanker. Dengan demikian,

hasil analisis tidak hanya menunjukkan kestabilan sistem secara matematis, tetapi juga memberikan gambaran mengenai peran antibodi dan CTL dalam menekan pertumbuhan sel kanker.

Menurut perspektif Islam, pemahaman terhadap mekanisme penyakit dan proses penyembuhan merupakan bentuk ikhtiar manusia untuk memahami sunnatullah dan hukum sebab-akibat yang diciptakan oleh Allah SWT untuk mengatur kehidupan di alam semesta. Hal ini sebagaimana termaktub dalam firman-Nya (Kemenag, 2022), sebagai berikut:

وَاِذَا مَرَضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya: “Dan apabila aku sakit, Dialah (Allah SWT) yang menyembuhkan aku.” (QS. Asy-Syu‘arā’/26:80)

Ayat tersebut menegaskan bahwa penyakit dan proses penyembuhan bukan hanya fenomena biologis, tetapi juga manifestasi dari kekuasaan dan kasih sayang Allah SWT. Dalam tafsir Kementerian Agama RI dijelaskan bahwa Allah SWT merupakan penyembuh yang hakiki, sedangkan usaha pengobatan yang dilakukan manusia merupakan bagian dari ikhtiar dalam mengikuti hukum sebab-akibat yang telah ditetapkan-Nya (Kemenag, 2022). Hal ini juga sejalan dengan penafsiran Ibnu Katsir yang menyatakan bahwa kesembuhan berasal dari Allah SWT, sementara pengobatan hanyalah sebagai perantara. Manusia diperintahkan untuk berikhtiar mencari ilmu dan solusi dalam menghadapi penyakit, termasuk melalui pendekatan ilmiah seperti pemodelan matematika. Dengan memahami mekanisme interaksi antara sistem imun dan sel kanker, manusia dapat semakin menyadari keagungan ciptaan Allah SWT yang begitu teratur dan kompleks. Oleh karena itu, penelitian ini tidak hanya bertujuan menjelaskan proses biologis secara matematis, tetapi juga

sebagai bentuk refleksi terhadap kebesaran Allah SWT. melalui keteraturan sistem kehidupan yang telah ditetapkan-Nya.

Berdasarkan uraian tersebut, penelitian ini difokuskan pada analisis dinamik model matematika interaksi antara sistem imun dan sel kanker dengan mempertimbangkan respons humoral dan seluler. Analisis dilakukan untuk menentukan titik kesetimbangan, kestabilan sistem, serta perilaku dinamika populasi melalui simulasi numerik. Dengan demikian, diharapkan penelitian ini dapat memberikan kontribusi dalam memahami interaksi kompleks antara sel kanker dan sistem imun melalui pendekatan matematika, serta menjadi referensi dalam pengembangan penelitian selanjutnya di bidang biomatematika.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah dijelaskan sebelumnya, maka permasalahan yang akan diajukan oleh peneliti ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana analisis dinamik dari model interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler?
2. Bagaimana simulasi numerik dari model interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler berdasarkan variasi parameter ϕ sebagai laju penghancuran sel kanker oleh sel T sitotoksik (CTL) dan σ sebagai laju penghancuran sel kanker oleh antibodi?

1.3 Tujuan Penelitian

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

1. Menentukan analisis dinamik dari model interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler.

2. Menginterpretasikan hasil simulasi numerik dari model interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler berdasarkan variasi parameter ϕ sebagai laju penghancuran sel kanker oleh sel T sitotoksik (CTL) dan σ sebagai laju penghancuran sel kanker oleh antibodi.

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Referensi terkait pemodelan matematika interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler dalam perkembangan ilmu matematika.
2. Memberikan informasi terkait analisis dinamik dari model matematika interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler.
3. Memberikan informasi terkait hasil simulasi numerik dari model matematika interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler berdasarkan variasi parameter ϕ sebagai laju penghancuran sel kanker oleh sel T sitotoksik (CTL) dan σ sebagai laju penghancuran sel kanker oleh antibodi.

1.5 Batasan Masalah

Berdasarkan penelitian di atas, agar sesuai dengan yang dimaksud maka peneliti membatasi sebagai berikut:

1. Model yang digunakan merujuk pada (Ghosh dkk, 2017). dengan bentuk awalnya sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = \Lambda u B \left(1 - \frac{B}{k}\right) - b(1 - u)B$$

$$\frac{dP}{dt} = b(1 - u)B - \mu P$$

$$\frac{dA}{dt} = \alpha B + \delta P - \theta A, \quad (\alpha < \delta)$$

$$\frac{dC}{dt} = s + pCU - \beta CU - \varepsilon C$$

$$\frac{dU}{dt} = rU \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi CU - \sigma AU$$

2. Nilai parameter yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada hasil estimasi dan asumsi biologis yang digunakan dalam Ghosh dkk. (2017).
3. Penelitian ini berfokus pada analisis dinamik sistem, meliputi: penentuan titik kesetimbangan bebas penyakit dan endemik, analisis kestabilan lokal berdasarkan nilai eigen, serta interpretasi hasil simulasi numerik berdasarkan variasi parameter ϕ dan σ .

1.6 Definisi Istilah

Definisi istilah-istilah yang digunakan dalam penelitian ini sangat penting untuk menyeragamkan pemahaman dan mencegah perbedaan interpretasi. Berikut merupakan penjelasan beberapa istilah yang digunakan dalam penelitian ini:

1. Sel Kanker

Sel kanker merupakan sel abnormal yang mengalami pertumbuhan tidak terkendali akibat gangguan pada mekanisme regulasi sel. Sel ini mampu berkembang biak secara terus-menerus dan dapat mengancam sistem pertahanan tubuh (Hanahan & Weinberg, 2011).

2. Sistem Imun

Sistem imun adalah sistem pertahanan tubuh yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari serangan benda asing, termasuk sel kanker. Pada penelitian ini sistem imun merupakan mekanisme pertahanan tubuh yang direpresentasikan melalui beberapa kompartemen, yaitu sel B, sel plasma, antibodi, dan sel T sitotoksik. Komponen-komponen tersebut berperan dalam

menekan pertumbuhan sel kanker melalui respons humoral dan seluler. (Abbas dkk., 2023).

3. Respon Imun Humoral

Respons imun humoral merupakan bagian dari sistem imun yang melibatkan produksi antibodi oleh sel B dan sel plasma. Antibodi berfungsi untuk mengenali dan menandai sel kanker sehingga dapat dihancurkan oleh komponen sistem imun lainnya (Murphy & Weaver, 2017)

4. Respon Imun Seluler

Respons imun seluler adalah mekanisme pertahanan tubuh yang melibatkan sel T, khususnya sel T sitotoksik (CTL), dalam menghancurkan sel kanker secara langsung melalui interaksi sel ke sel (Parham, 2015).

5. Sel B

Sel B adalah salah satu jenis limfosit yang berperan dalam respon imun humoral. Sel ini dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma yang menghasilkan antibodi dalam jumlah besar (Murphy & Weaver, 2017).

6. Sel Plasma

Sel plasma merupakan hasil diferensiasi sel B yang berfungsi menghasilkan antibodi secara aktif untuk melawan antigen atau sel kanker (Abbas dkk., 2023).

7. Antibodi

Antibodi adalah protein yang dihasilkan oleh sel plasma yang berfungsi mengenali, mengikat, dan membantu menghancurkan sel kanker melalui berbagai mekanisme imunologis (Murphy & Weaver, 2017).

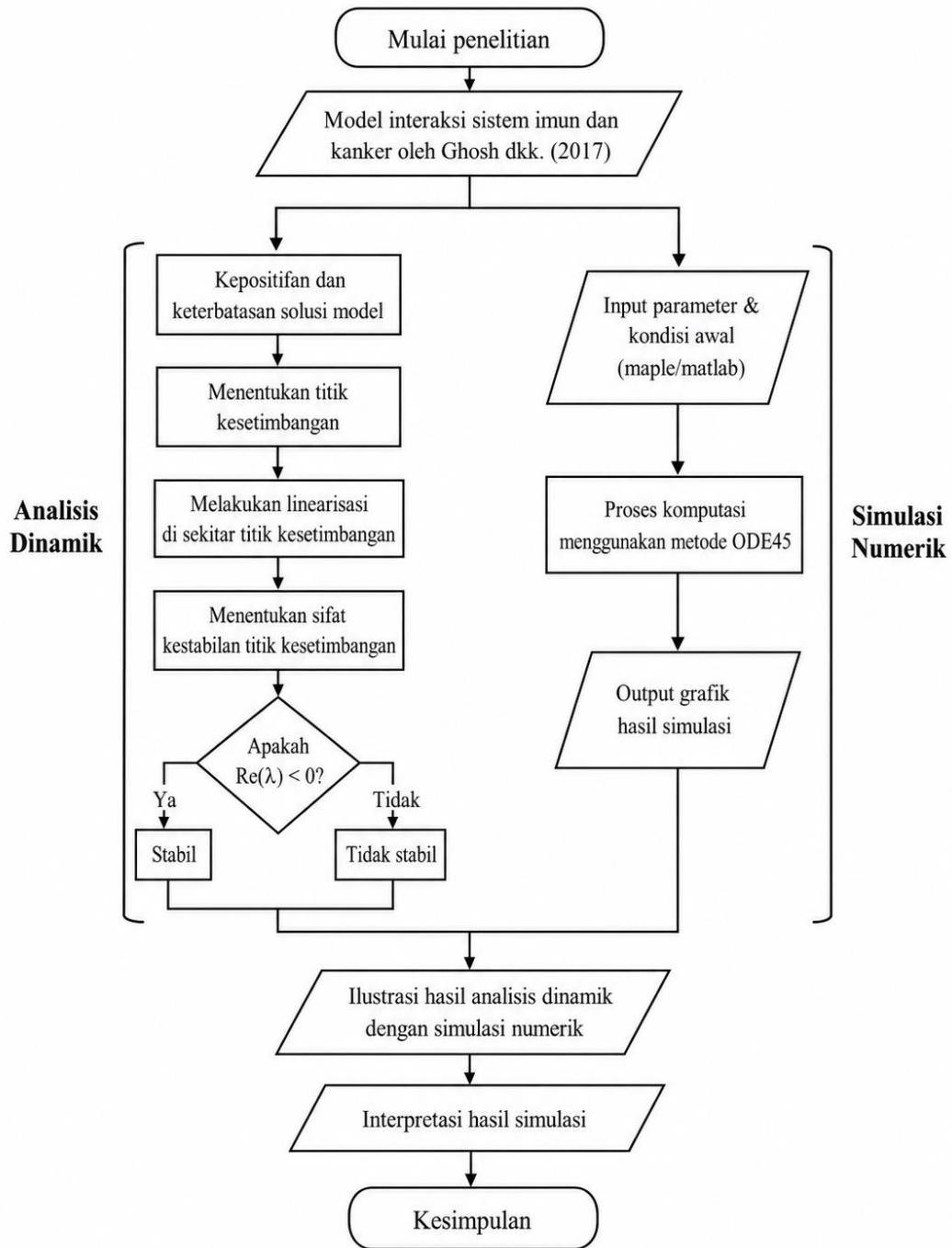
8. Sel T Sitotoksik

Sel T sitotoksik (*Cytotoxic T Lymphocytes/CTL*) merupakan salah satu jenis limfosit T yang berperan dalam respons imun seluler. Sel ini mampu mengenali dan menghancurkan sel kanker secara langsung melalui mekanisme sitotoksik, yaitu dengan melepaskan zat seperti perforin dan granzyme yang menyebabkan kematian sel (apoptosis). Dalam model matematika, sel ini berperan penting dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker (Parham, 2015; Abbas dkk., 2023).

9. Kriteria Dulac-Bendixson

Kriteria Bendixson-Dulac adalah kriteria pada sistem dinamik dua dimensi yang digunakan untuk menunjukkan tidak adanya orbit periodik tertutup. Kriteria ini menggunakan suatu fungsi bantu yang disebut fungsi Dulac. Jika divergensi dari medan vektor yang telah dikalikan fungsi Dulac bernilai selalu positif atau selalu negatif pada suatu daerah dan tidak identik nol, maka sistem tidak memiliki orbit periodik tertutup pada daerah tersebut (Strogatz, 2015; Perko, 2001).

1.7 Flowchart



Gambar 1.1 Flowchart

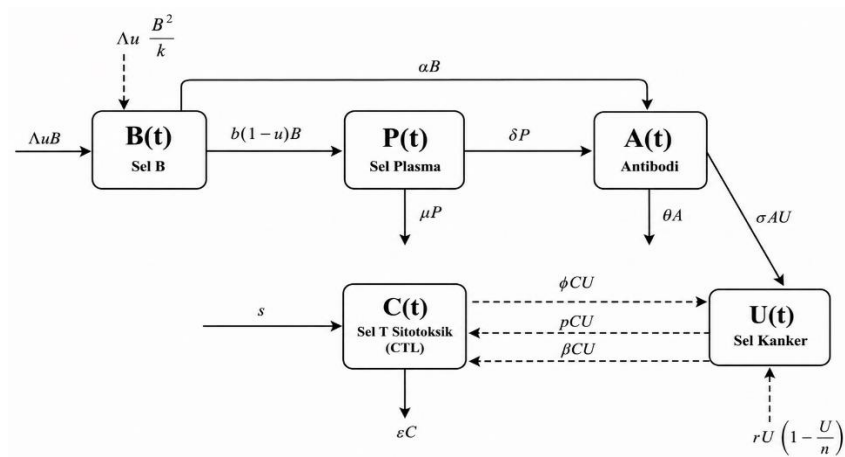
BAB II

KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Model Matematika Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker

Ghosh dkk., (2017) pada penelitiannya membahas model matematika yang mendeskripsikan interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler. Berikut merupakan diagram kompartemen dari model matematika oleh Ghosh dkk., (2017):



Gambar 2.1 Diagram Kompartemen Model (Ghosh dkk, 2017)

Keterangan :

Garis penuh : Proses langsung,

Garis putus-putus : Pengaruh tidak langsung,

Panah kebawah : Kematian alami.

$$\frac{dB(t)}{dt} = \Lambda u B(t) \left(1 - \frac{B(t)}{k}\right) - b(1-u)B(t) \quad (2.1)$$

Persamaan 2.1 menyatakan laju perubahan banyaknya sel B $B(t)$ terhadap waktu. Suku $\Lambda u B \left(1 - \frac{B(t)}{k}\right)$ menyatakan pertumbuhan sel B yang mengikuti model logistik, bentuk logistik ini menunjukkan bahwa pertumbuhan sel B akan

meningkat ketika jumlahnya kecil dan melambat ketika mendekati kapasitas maksimum (Perko, 2001). Suku $-b(1-u)B(t)$ menyatakan berkurangnya jumlah sel B akibat proses diferensiasi menjadi sel plasma. Parameter b menunjukkan laju diferensiasi, sedangkan $(1-u)$ merupakan fraksi sel B yang berubah menjadi sel plasma. Proses ini penting karena sel plasma berperan dalam produksi antibodi yang membantu sistem imun dalam mengenali dan menghancurkan sel kanker (Murphy & Weaver, 2017).

$$\frac{dP(t)}{dt} = b(1-u)B(t) - \mu P(t) \quad (2.2)$$

Persamaan 2.2 menyatakan laju perubahan banyaknya sel plasma $P(t)$ terhadap waktu. Suku $b(1-u)B(t)$ menyatakan pertambahan jumlah sel plasma yang berasal dari diferensiasi sel B. Parameter b merupakan laju diferensiasi sel B, sedangkan $(1-u)$ menunjukkan fraksi sel B yang berubah menjadi sel plasma. Semakin besar nilai $b(1-u)$, maka semakin banyak sel plasma yang terbentuk dari sel B. Suku $-\mu P(t)$ menyatakan berkurangnya jumlah sel plasma akibat kematian alami. Hal ini mencerminkan bahwa sel plasma memiliki umur hidup terbatas sehingga jumlahnya akan berkurang seiring waktu (Abbas dkk., 2023).

$$\frac{dA(t)}{dt} = \alpha B(t) + \delta P(t) - \theta A(t), \quad (\alpha < \delta) \quad (2.3)$$

Persamaan 2.3 menyatakan laju perubahan banyaknya antibodi $A(t)$ terhadap waktu. Suku $\alpha B(t)$ menyatakan produksi antibodi oleh sel B, di mana α adalah laju produksi antibodi oleh sel B. Meskipun sel B dapat menghasilkan antibodi, kontribusinya relatif lebih kecil dibandingkan sel plasma. Suku $\delta P(t)$ menyatakan produksi antibodi oleh sel plasma, dengan δ sebagai laju produksi antibodi oleh sel plasma. Karena sel plasma merupakan sel yang secara khusus

menghasilkan antibodi, maka biasanya berlaku $\delta > \alpha$, sehingga kontribusi sel plasma lebih dominan dalam produksi antibodi. Suku $-\theta A$ menyatakan berkurangnya jumlah antibodi akibat degradasi atau peluruhan alami. Parameter θ merupakan laju degradasi antibodi dalam tubuh.

$$\frac{dC(t)}{dt} = s + pC(t)U(t) - \beta C(t)U(t) - \varepsilon C(t) \quad (2.4)$$

Persamaan 2.4 menyatakan laju perubahan banyaknya sel T sitotoksik $C(t)$ terhadap waktu. Suku s menyatakan sumber konstan sel T sitotoksik, yang menggambarkan produksi dasar CTL oleh sistem imun. Suku $pC(t)U(t)$ menyatakan peningkatan jumlah CTL akibat interaksi dengan sel kanker. Parameter p menunjukkan laju aktivasi atau proliferasi CTL yang dipicu oleh keberadaan sel kanker $U(t)$. Hal ini mencerminkan bahwa keberadaan sel kanker dapat menstimulasi sistem imun untuk meningkatkan respons seluler. Suku $-\beta C(t)U(t)$ menyatakan berkurangnya jumlah CTL akibat interaksi langsung dengan sel kanker. Suku $-\varepsilon C(t)$ menyatakan berkurangnya jumlah CTL akibat kematian alami.

$$\frac{dU(t)}{dt} = rU(t) \left(1 - \frac{U(t)}{n}\right) - \phi C(t)U(t) - \sigma A(t)U(t) \quad (2.5)$$

Persamaan 2.5 menyatakan laju perubahan banyaknya sel kanker $U(t)$ terhadap waktu. Suku $rU(t) \left(1 - \frac{U(t)}{n}\right)$ menyatakan pertumbuhan sel kanker yang mengikuti model logistik, bentuk logistik ini menunjukkan bahwa pertumbuhan sel kanker akan meningkat ketika jumlahnya kecil dan melambat ketika mendekati kapasitas maksimum (Perko, 2001). Suku $-\phi C(t)U(t)$ menyatakan berkurangnya jumlah sel kanker akibat interaksi dengan sel T sitotoksik (CTL). Parameter ϕ merupakan laju penghancuran sel kanker oleh CTL melalui

mekanisme respons imun seluler (Parham, 2015). Suku $-\sigma A(t)U(t)$ menyatakan berkurangnya jumlah sel kanker akibat interaksi dengan antibodi. Parameter σ merupakan laju penghancuran sel kanker oleh antibodi sebagai bagian dari respons imun humoral (Murphy & Weaver, 2017).

Dengan kondisi awal $B(0) > 0, P(0) \geq 0, A(0) \geq 0, C(0) \geq 0, U(0) \geq 0$ dan nilai parameter pada model sebagai berikut (Ghosh dkk., 2017).

Tabel 2.1 Nilai dan Parameter pada Model

Parameter	Definisi atau makna	Nilai	Satuan
Λ	Laju proliferasi sel B	0,1	hari ⁻¹
b	Laju diferensiasi sel B menjadi sel plasma	0,01	hari ⁻¹
μ	Laju kematian alami sel plasma	0,018	hari ⁻¹
k	Kapasitas maksimum populasi sel B	$1,25 \times 10^7$	sel
u	Fraksi sel B yang tetap berkembang	0,181	-
α	Laju produksi antibodi oleh sel B	100	antibodi sel ⁻¹ hari ⁻¹
δ	Laju produksi antibodi oleh sel plasma	1000	antibodi sel ⁻¹ hari ⁻¹
θ	Laju degradasi antibodi	1,3666	hari ⁻¹
s	Sumber konstan sel T sitotoksik (CTL)	$1,3 \times 10^4$	sel hari ⁻¹
p	Laju aktivasi CTL oleh sel kanker	$7,2641 \times 10^{-8}$	antibodi hari ⁻¹
β	Laju kematian CTL akibat interaksi dengan sel kanker	$6,8891 \times 10^{-8}$	antibodi hari ⁻¹
ε	Laju kematian alami CTL	0,1605	hari ⁻¹
r	Laju pertumbuhan sel kanker	0,9889	hari ⁻¹
n	Kapasitas maksimum populasi sel kanker	$1,336 \times 10^9$	sel
ϕ	Laju penghancuran sel kanker oleh CTL	$1,9169 \times 10^{-10}$	sel hari ⁻¹
σ	Laju penghancuran sel kanker oleh antibodi	$1,6530 \times 10^{-11}$	antibodi hari ⁻¹

2.1.2 Sel Kanker

Sel kanker merupakan sel abnormal yang mengalami perubahan sifat akibat mutasi pada materi genetik, sehingga kehilangan kemampuan untuk mengontrol pertumbuhan dan pembelahannya. Berbeda dengan sel normal yang memiliki siklus hidup teratur, sel kanker dapat terus membelah tanpa kendali dan tidak merespons sinyal penghentian pertumbuhan dari tubuh (Hanahan & Weinberg, 2011). Akibatnya, sel-sel ini akan terus bertambah jumlahnya dan membentuk jaringan abnormal yang dikenal sebagai tumor. Selain pertumbuhan yang tidak terkendali, sel kanker juga memiliki kemampuan untuk menghindari proses kematian sel terprogram atau apoptosis. Pada kondisi normal, sel yang rusak atau tidak berfungsi akan dihancurkan melalui mekanisme ini. Namun, sel kanker mampu menghindari mekanisme tersebut sehingga dapat bertahan hidup lebih lama dan terus berkembang (DeVita dkk., 2015). Hal ini menyebabkan akumulasi sel abnormal dalam tubuh yang semakin sulit dikendalikan.

Sel kanker juga memiliki kemampuan untuk menyebar ke bagian tubuh lain melalui proses yang disebut metastasis. Dalam proses ini, sel kanker dapat berpindah dari lokasi asal ke jaringan lain melalui aliran darah atau sistem limfatik. Kemampuan ini menjadikan kanker sebagai penyakit yang berbahaya karena tidak hanya terbatas pada satu organ saja, tetapi dapat menyerang berbagai bagian tubuh (Hanahan & Weinberg, 2011). Pertumbuhan sel kanker sering dimodelkan menggunakan pendekatan pertumbuhan logistik. Pada awalnya, jumlah sel kanker meningkat dengan cepat karena ketersediaan sumber daya yang masih mencukupi. Namun, seiring waktu, pertumbuhan tersebut akan melambat karena adanya keterbatasan ruang, nutrisi, dan faktor lingkungan lainnya (Murray,

2002). Selain itu, pertumbuhan sel kanker juga dipengaruhi oleh interaksi dengan sistem imun, yang dapat menekan atau bahkan menghancurkan sel kanker dalam kondisi tertentu (Kuznetsov dkk., 1994).

2.1.3 Sistem Imun

Sistem imun merupakan sistem pertahanan alami tubuh yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari berbagai ancaman, seperti infeksi, patogen, serta sel abnormal termasuk sel kanker. Sistem ini bekerja melalui mekanisme yang kompleks dan melibatkan berbagai jenis sel serta molekul yang saling berinteraksi untuk menjaga keseimbangan tubuh (Abbas dkk., 2023). Secara umum, sistem imun terbagi menjadi dua bagian utama, yaitu sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Sistem imun bawaan merupakan garis pertahanan pertama yang bekerja secara cepat dan tidak spesifik terhadap berbagai jenis patogen. Sementara itu, sistem imun adaptif memiliki kemampuan untuk mengenali antigen secara spesifik serta membentuk memori imunologis, sehingga respon terhadap serangan berikutnya menjadi lebih cepat dan efektif (Janeway dkk., 2001).

Sistem imun adaptif, terdapat beberapa komponen utama yang berperan penting dalam melawan sel kanker, di antaranya adalah sel B, antibodi, dan sel T sitotoksik. Sel B merupakan salah satu jenis limfosit yang berfungsi dalam menghasilkan antibodi. Sel ini berkembang di sumsum tulang dan akan berdiferensiasi menjadi sel plasma ketika mendeteksi adanya antigen. Sel plasma kemudian menghasilkan antibodi yang berfungsi untuk mengenali dan mengikat antigen pada permukaan sel kanker, sehingga mempermudah proses penghancuran oleh sistem imun (Abbas dkk., 2023).

Antibodi merupakan protein khusus yang diproduksi sebagai respon terhadap keberadaan antigen. Antibodi bekerja dengan cara menandai sel kanker sehingga lebih mudah dikenali dan dihancurkan oleh sel imun lainnya. Dalam model matematika, peran antibodi sering direpresentasikan sebagai faktor yang berkontribusi dalam menurunkan jumlah sel kanker melalui interaksi langsung antara antibodi dan sel kanker (Perelson dkk., 1976). Sel T sitotoksik (*Cytotoxic T Lymphocyte/CTL*) juga memiliki peran penting dalam sistem imun, khususnya dalam melawan sel kanker. Sel T sitotoksik mampu mengenali sel kanker melalui antigen yang ditampilkan pada permukaan sel tersebut. Setelah mengenali targetnya, sel T sitotoksik akan melepaskan zat sitotoksik yang dapat merusak dan membunuh sel kanker secara langsung (Kuznetsov dkk., 1994).

Interaksi antara sel kanker dan sistem imun bersifat dinamis dan kompleks. Dalam beberapa kondisi, sistem imun mampu mengendalikan pertumbuhan sel kanker bahkan mengeliminasinya sepenuhnya. Namun, dalam kondisi lain, sel kanker dapat menghindari deteksi sistem imun dan terus berkembang dalam tubuh. Fenomena ini dikenal sebagai proses *immunoediting*, yang melibatkan tahap eliminasi, keseimbangan, dan pelolosan sel kanker dari sistem imun (Dunn dkk., 2002).

2.1.4 Respons Imun Humoral

Respons imun humoral merupakan bagian dari sistem imun adaptif yang berperan dalam pertahanan tubuh melalui produksi antibodi oleh sel B. Respons ini terutama efektif dalam melawan antigen yang berada di luar sel (ekstraseluler), termasuk molekul asing dan sel abnormal seperti sel kanker (Abbas dkk., 2023; Murphy & Weaver, 2016). Proses respons imun humoral diawali ketika sel B

mengenali antigen melalui reseptor spesifik yang terdapat pada permukaan selnya, yaitu *B-cell receptor* (BCR). Antigen yang dikenali dapat berupa protein atau molekul lain yang terdapat pada permukaan patogen maupun sel kanker. Pada kondisi tertentu, aktivasi sel B juga dibantu oleh sel T *helper* (CD4⁺), yang memberikan sinyal tambahan berupa sitokin untuk memperkuat respons imun (Janeway dkk., 2017). Setelah terjadi pengenalan antigen dan aktivasi, sel B akan mengalami proliferasi dan diferensiasi menjadi dua jenis sel utama, yaitu sel plasma dan sel B memori. Sel plasma merupakan sel efektor yang bertanggung jawab dalam produksi antibodi dalam jumlah besar, sedangkan sel B memori berfungsi untuk memberikan respons yang lebih cepat dan kuat apabila terjadi paparan antigen yang sama di kemudian hari (Murphy & Weaver, 2016).

Antibodi yang dihasilkan oleh sel plasma memiliki struktur yang spesifik terhadap antigen tertentu. Antibodi bekerja dengan cara mengikat antigen dan menjalankan berbagai mekanisme pertahanan, seperti netralisasi, opsonisasi, dan aktivasi sistem komplemen. Netralisasi dilakukan dengan menghambat fungsi biologis antigen, sedangkan opsonisasi berperan dalam menandai sel target agar lebih mudah dikenali dan dihancurkan oleh sel imun lain, seperti makrofag dan neutrofil (Abbas dkk., 2023). Dalam konteks sel kanker, antibodi dapat mengenali antigen spesifik yang diekspresikan pada permukaan sel kanker. Setelah berikatan dengan antigen tersebut, antibodi dapat memicu penghancuran sel kanker melalui beberapa mekanisme. Salah satu mekanisme utama adalah *antibody-dependent cellular cytotoxicity* (ADCC), yaitu proses di mana sel imun seperti sel natural killer (NK) mengenali kompleks antibodi-antigen pada permukaan sel kanker dan

kemudian melepaskan zat sitotoksik untuk menghancurkan sel tersebut (Weiner, 2015).

Antibodi juga dapat mengaktifkan sistem komplemen yang berujung pada lisis sel kanker. Mekanisme lain adalah meningkatkan proses fagositosis oleh sel imun melalui opsonisasi. Dengan demikian, antibodi tidak hanya berfungsi secara langsung dalam mengikat antigen, tetapi juga berperan sebagai mediator yang menghubungkan berbagai komponen sistem imun dalam melawan sel kanker (Scott dkk., 2012). Namun efektivitas respons imun humoral terhadap kanker memiliki keterbatasan. Sel kanker dapat mengalami perubahan antigen atau menurunkan ekspresi antigen permukaan sehingga sulit dikenali oleh antibodi. Selain itu, lingkungan mikro tumor juga dapat menghambat aktivitas sistem imun, sehingga respons imun tidak selalu mampu mengeliminasi sel kanker secara sempurna (Dunn dkk., 2002; Hanahan & Weinberg, 2011). Respons imun humoral merupakan salah satu mekanisme penting dalam pertahanan tubuh terhadap sel kanker melalui produksi antibodi oleh sel B. Proses ini melibatkan serangkaian tahapan mulai dari pengenalan antigen, aktivasi dan diferensiasi sel B, hingga produksi antibodi yang berperan dalam menetralkan dan menghancurkan sel kanker melalui berbagai mekanisme imunologis.

2.1.5 Respons Imun Seluler

Respons imun seluler merupakan bagian dari sistem imun adaptif yang berperan dalam melawan patogen intraseluler serta sel abnormal, termasuk sel kanker, melalui aktivitas sel T. Berbeda dengan respons imun humoral yang dimediasi oleh antibodi, respons imun seluler melibatkan interaksi langsung antara sel imun dengan sel target (Abbas dkk., 2023; Murphy & Weaver, 2016).

Komponen utama dalam respons imun seluler adalah sel T sitotoksik ($CD8^+$ *T cells*), yang memiliki kemampuan untuk mengenali dan menghancurkan sel yang terinfeksi atau mengalami transformasi menjadi sel kanker. Proses ini diawali dengan presentasi antigen oleh sel penyaji antigen (*antigen-presenting cells* atau APC), seperti sel dendritik. Antigen dari sel kanker diproses dan dipresentasikan melalui molekul *major histocompatibility complex* kelas I (MHC I) kepada sel T sitotoksik (Janeway dkk., 2017). Setelah mengenali antigen yang sesuai, sel T sitotoksik akan mengalami aktivasi, proliferasi, dan diferensiasi menjadi sel efektor. Aktivasi ini juga memerlukan sinyal tambahan dari sel T helper serta sitokin tertentu untuk meningkatkan efektivitas respons imun. Sel T sitotoksik yang telah teraktivasi kemudian bermigrasi menuju jaringan target dan melakukan penghancuran terhadap sel kanker (Murphy & Weaver, 2016).

Mekanisme utama penghancuran sel kanker oleh sel T sitotoksik melibatkan pelepasan molekul sitotoksik, seperti perforin dan granzyme. Perforin membentuk pori pada membran sel target, sedangkan granzyme masuk ke dalam sel dan menginduksi kematian sel terprogram. Selain itu, sel T sitotoksik juga dapat menginduksi apoptosis melalui interaksi antara reseptor Fas pada sel target dan ligan Fas (FasL) pada sel T (Abbas dkk., 2023). Selain sel T sitotoksik, respons imun seluler juga melibatkan sel imun lain seperti sel *natural killer* (NK). Sel NK berperan dalam mengenali dan menghancurkan sel kanker yang tidak mengekspresikan MHC I secara normal. Mekanisme kerja sel NK mirip dengan sel T sitotoksik, yaitu melalui pelepasan molekul sitotoksik yang menyebabkan lisis sel target (Janeway dkk., 2017).

Meskipun respons imun seluler memiliki peran penting dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker, efektivitasnya dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor. Sel kanker dapat menghindari deteksi dengan menurunkan ekspresi MHC I atau menghasilkan molekul imunomodulator yang menekan aktivitas sel T. Selain itu, lingkungan mikro tumor (*tumor microenvironment*) seringkali bersifat immunosupresif, sehingga menghambat fungsi sel T sitotoksik (Dunn dkk., 2002; Hanahan & Weinberg, 2011). Dengan demikian, respons imun seluler merupakan mekanisme penting dalam pertahanan tubuh terhadap sel kanker melalui aktivitas langsung sel T sitotoksik dan sel NK. Proses ini melibatkan pengenalan antigen, aktivasi sel imun, serta penghancuran sel target melalui mekanisme sitotoksik yang kompleks.

2.1.6 Hubungan Sel B dan Sel T dalam Respons Imun terhadap sel Kanker

Sistem imun memiliki dua mekanisme utama dalam melawan sel kanker, yaitu respons imun humoral dan respons imun seluler. Respons imun humoral diperankan oleh sel B yang akan mengalami aktivasi setelah mengenali antigen yang berasal dari sel kanker. Sel B yang teraktivasi kemudian mengalami proliferasi dan berdiferensiasi menjadi sel plasma. Sel plasma berfungsi menghasilkan antibodi dalam jumlah besar yang mampu mengenali antigen pada permukaan sel kanker. Antibodi tersebut akan berikatan dengan sel kanker sehingga memudahkan sistem imun untuk mengenali dan menghambat perkembangan sel kanker (Abbas dkk., 2024; Murphy & Weaver, 2022).

Selain respons imun humoral, sistem imun juga memiliki respons imun seluler yang diperankan oleh sel T sitotoksik (Cytotoxic T Lymphocyte/CTL). Sel T sitotoksik mampu mengenali antigen yang dipresentasikan oleh sel kanker

melalui molekul Major Histocompatibility Complex (MHC) kelas I. Setelah teraktivasi, CTL akan menghancurkan sel kanker secara langsung dengan melepaskan perforin dan granzyme yang menyebabkan kematian sel kanker melalui proses apoptosis (Abbas dkk., 2024). Respons imun humoral dan respons imun seluler bekerja secara saling melengkapi dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker. Sel B dan antibodi berperan dalam mengenali serta menandai sel kanker, sedangkan CTL berperan dalam menghancurkan sel kanker secara langsung. Interaksi kedua mekanisme tersebut meningkatkan efektivitas sistem imun dalam menekan perkembangan sel kanker (Murphy & Weaver, 2022).

Pada kondisi normal, jumlah sel B dalam darah perifer berkisar antara 100–500 sel/ μ L darah, sedangkan jumlah sel T sitotoksik (CTL) berkisar antara 150–1000 sel/ μ L darah. Sel plasma umumnya ditemukan dalam jumlah yang sangat sedikit di darah perifer karena sebagian besar berada di sumsum tulang dan jaringan limfoid. Konsentrasi antibodi dalam tubuh bergantung pada jenis imunoglobulin, dengan imunoglobulin G (IgG) sebagai antibodi utama yang memiliki konsentrasi sekitar 700–1600 mg/dL serum. Adapun sel kanker tidak memiliki nilai normal karena keberadaannya menunjukkan kondisi patologis dalam tubuh. Oleh karena itu, pada individu sehat jumlah sel kanker diasumsikan nol atau tidak terdeteksi (Abbas dkk., 2024; Murphy & Weaver, 2022).

Dalam model matematika yang digunakan pada penelitian ini, respons imun humoral direpresentasikan oleh kompartemen sel B $B(t)$, sel plasma $P(t)$, dan antibodi $A(t)$, sedangkan respons imun seluler direpresentasikan oleh kompartemen sel T sitotoksik $C(t)$. Interaksi antara antibodi dan sel kanker

direpresentasikan oleh suku σAU , sedangkan interaksi antara CTL dan sel kanker direpresentasikan oleh suku ϕCU . Kedua suku tersebut menunjukkan mekanisme penghancuran sel kanker oleh sistem imun yang berperan penting dalam menentukan dinamika populasi sel kanker pada model.

2.1.7 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial merupakan cabang ilmu matematika yang berperan penting dalam memodelkan berbagai fenomena alam, sosial, maupun teknik yang dinyatakan dalam bentuk hubungan antara suatu besaran dengan laju perubahannya terhadap waktu atau variabel lain. Dalam kehidupan sehari-hari, konsep persamaan diferensial banyak digunakan di berbagai bidang ilmu seperti fisika, biologi, kedokteran, ekonomi, dan teknik. Misalnya, dalam bidang biologi persamaan diferensial digunakan untuk menggambarkan pertumbuhan populasi manusia, hewan, atau bakteri; dalam fisika digunakan untuk menganalisis gerak benda, perpindahan panas, dan aliran listrik; sedangkan dalam ekonomi digunakan untuk mempelajari perubahan nilai investasi atau tingkat inflasi dari waktu ke waktu.

Menurut (Boyce dkk., 2017), persamaan yang mengandung turunan dari suatu fungsi disebut persamaan diferensial. Persamaan ini biasanya melibatkan satu atau lebih fungsi tak bebas beserta turunannya terhadap satu atau lebih variabel bebas. Variabel yang mengalami proses diferensiasi disebut variabel tak bebas (*dependent variable*), sedangkan variabel yang menjadi acuannya disebut variabel bebas (*independent variable*). Bentuk umum persamaan diferensial dapat dituliskan sebagai

$$F\left(t, y, \frac{dy}{dt}, \frac{d^2y}{dt^2}, \dots, \frac{d^ny}{dt^n}\right) = 0 \quad (2.6)$$

Persamaan diferensial secara umum dibagi menjadi dua jenis utama, yaitu persamaan diferensial biasa/ *Ordinary Differential Equations*/ ODE dan persamaan diferensial parsial/ *Partial Differential Equations*/PDE. Persamaan diferensial biasa hanya melibatkan satu variabel bebas, seperti waktu, dan sering digunakan untuk memodelkan sistem satu dimensi, misalnya laju pertumbuhan populasi atau pendinginan benda. Sebaliknya, persamaan diferensial parsial melibatkan dua atau lebih variabel bebas dan digunakan dalam permasalahan multidimensi, misalnya penyebaran panas dalam suatu batang logam atau difusi zat kimia dalam medium cair. Kedua jenis persamaan ini menjadi dasar dalam pengembangan model matematika untuk memahami dinamika berbagai fenomena di alam maupun sistem buatan manusia.

Selain berdasarkan jenisnya, persamaan diferensial juga dapat diklasifikasikan menurut orde, linieritas, dan homogenitas. Menurut Boyce dkk. (2017), orde suatu persamaan diferensial ditentukan oleh tingkat turunan tertinggi yang muncul dalam persamaan tersebut. Persamaan diferensial disebut linier apabila setiap turunan dari variabel tak bebas muncul dalam bentuk berpangkat satu dan tidak saling dikalikan. Secara umum, bentuk persamaan diferensial linier orde- n ditulis sebagai:

$$a_n(t)x^{(n)} + a_{n-1}(t)x^{(n-1)} + \dots + a_1(t)x' + a_0(t)x(t) = g(t) \quad (2.7)$$

Fungsi $a_i(t)$ menyatakan fungsi koefisien yang bergantung pada variabel bebas t , sedangkan $g(t)$ disebut fungsi pembangkit atau fungsi sumber. Persamaan diferensial tersebut dikatakan homogen apabila $g(t) = 0$, dan non-homogen apabila $g(t) \neq 0$.

Persamaan diferensial pada penelitian ini adalah sistem persamaan diferensial nonlinier, karena interaksi antara sel kanker dan sistem imun bersifat kompleks dan saling mempengaruhi secara tidak linier. Setiap variabel dalam sistem merepresentasikan kompartemen biologis yang saling berinteraksi, seperti sel B, sel plasma, antibodi, sel T sitotoksik, dan sel kanker. Oleh karena itu, penggunaan persamaan diferensial menjadi pendekatan yang tepat untuk menggambarkan dinamika sistem tersebut secara matematis.

2.1.8 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial merupakan kumpulan dari dua atau lebih persamaan diferensial yang saling berkaitan dan melibatkan lebih dari satu variabel tak bebas. Sistem ini digunakan untuk memodelkan fenomena yang melibatkan beberapa komponen yang saling berinteraksi secara dinamis terhadap waktu (Boyce dkk., 2009). Secara umum, sistem persamaan diferensial dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dx_1}{dt} &= a_{11}(t)x_1(t) + \dots + a_{15}(t)x_5(t) + f_1(t) \\
 \frac{dx_2}{dt} &= a_{21}(t)x_1(t) + \dots + a_{25}(t)x_5(t) + f_2(t) \\
 &\vdots \\
 \frac{dx_5}{dt} &= a_{51}(t)x_1(t) + \dots + a_{55}(t)x_5(t) + f_5(t)
 \end{aligned} \tag{2.8}$$

Sistem persamaan diferensial dibagi menjadi dua sesuai dengan kelinierannya yaitu sistem persamaan diferensial linier merupakan sistem persamaan diferensial terdiri lebih dari satu persamaan linier yang saling terkait dan sistem persamaan diferensial nonlinier yang merupakan sistem persamaan

diferensial yang terdiri lebih dari satu persamaan nonlinier yang terkait (Boyce dkk., 2009).

2.1.9 Analisis Dinamik

Analisis dinamik merupakan cabang dari studi persamaan diferensial yang berfokus pada perilaku sistem terhadap perubahan waktu. Pendekatan ini digunakan untuk memahami bagaimana suatu sistem berubah dari kondisi awalnya dan menuju kondisi tertentu seiring berjalannya waktu. Menurut (Boyce dkk., 2017), analisis dinamik memberikan pemahaman mengenai bagaimana solusi dari suatu persamaan diferensial berperilaku tanpa harus menentukan bentuk eksplisit dari solusinya. Dengan kata lain, analisis ini menekankan pada sifat kualitatif dari solusi, seperti kestabilan, arah pergerakan, serta pola perubahan sistem.

Dalam konteks persamaan diferensial, analisis dinamik dilakukan untuk mengamati respon suatu sistem terhadap variasi parameter dan kondisi awal. Salah satu alat penting dalam analisis dinamik adalah diagram fase atau bidang fase (*phase plane*), yang digunakan untuk menggambarkan hubungan antara variabel-variabel keadaan sistem. Melalui bidang fase, arah gerak dan titik keseimbangan (*equilibrium point*) dari sistem dapat diidentifikasi. (Boyce dkk., 2017) menegaskan bahwa pendekatan ini membantu dalam memahami perilaku jangka panjang sistem, seperti kecenderungan menuju kestabilan, osilasi periodik, atau bahkan terjadinya kekacauan (*chaotic behavior*).

Konsep penting dalam analisis dinamik adalah titik kesetimbangan (*equilibrium point*), yaitu kondisi ketika laju perubahan semua variabel s sistem

bernilai nol. Secara matematis, titik kesetimbangan diperoleh dengan menyelesaikan sistem persamaan

$$\frac{dx_i}{dt} = 0, i = 1, 2, 3, 4, 5$$

Titik kesetimbangan dapat bersifat stabil atau tidak stabil tergantung pada nilai eigen dari matriks Jacobi yang diperoleh dari linearisasi sistem di sekitar titik tersebut. Apabila semua nilai eigen memiliki bagian real negatif, sistem cenderung kembali ke titik keseimbangan setelah mengalami gangguan kecil dan dikatakan stabil asimtotik. Sebaliknya, jika terdapat nilai eigen dengan bagian real positif, sistem menjadi tidak stabil.

Analisis dinamik memiliki peran yang sangat luas dalam berbagai bidang ilmu. Dalam biologi, analisis ini digunakan untuk mengkaji dinamika populasi dan penyebaran penyakit; dalam ekonomi, digunakan untuk memodelkan kestabilan pasar; sedangkan dalam fisika dan teknik, digunakan untuk mempelajari getaran mekanis, rangkaian listrik, maupun sistem kendali. Dalam penelitian ini, analisis dinamik digunakan untuk mengkaji perilaku model matematika interaksi antara sistem imun dan sel kanker, khususnya dalam menentukan kondisi kestabilan sistem serta kemungkinan eliminasi atau pertumbuhan sel kanker dalam jangka panjang.

2.1.10 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan merupakan keadaan ketika seluruh variabel dalam sistem tidak mengalami perubahan terhadap waktu. Pada kondisi ini, laju perubahan setiap variabel bernilai nol, sehingga solusi sistem berada pada nilai yang tetap. Misalkan diberikan sistem persamaan diferensial dua variabel sebagai berikut:

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

Titik kesetimbangan diperoleh dengan menyelesaikan sistem:

$$f(x, y) = 0 \quad \text{dan} \quad g(x, y) = 0$$

Dari persamaan tersebut f dan g dapat disebut sebagai fungsi kontinu dari x dan y serta turunan pertamanya juga kontinu. Titik (x^*, y^*) dari (x, y) disebut sebagai titik kritis dari sistem persamaa sedemikian sehingga $f(x^*, y^*) = g(x^*, y^*) = 0$. Titik kritis merupakan solusi dari sistem persamaan diferensial (2.6) yang nilainya konstan, karena $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$. Keadaan yang membuat $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut keadaan setimbang, maka titik kritis tersebut juga dinamakan titik kesetimbangan (Strogatz, 2015).

2.1.11 Linearisasi

Linearisasi merupakan salah satu metode dalam analisis sistem dinamik nonlinier yang digunakan untuk mempelajari perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan. Sistem nonlinier umumnya sulit dianalisis secara langsung, sehingga diperlukan pendekatan linier yang dapat menggambarkan perilaku lokal sistem di sekitar titik kesetimbangan. Menurut Perko (2001), kestabilan lokal suatu titik kesetimbangan pada sistem nonlinier dapat dianalisis melalui sistem linier yang diperoleh dari matriks Jacobian di titik kesetimbangan tersebut. Proses linearisasi dilakukan dengan menggunakan ekspansi Taylor orde pertama. Matriks Jacobian berperan dalam menggambarkan pengaruh perubahan kecil pada setiap variabel keadaan terhadap laju perubahan sistem. Matriks ini tersusun dari turunan parsial pertama setiap fungsi dalam sistem terhadap masing-masing variabel keadaan (Boyce & DiPrima, 2017).

Sistem yang digunakan dalam penelitian merupakan sistem persamaan diferensial berdimensi lima yang terdiri atas lima kompartemen, yaitu sel B, sel plasma, antibodi, sel T sitotoksik, dan sel kanker. Misalkan diberikan sistem persamaan diferensial berdimensi lima dengan fungsi-fungsi yang terdiferensialkan, yaitu f_1, f_2, f_3, f_4 , dan f_5 sebagai berikut:

$$\left\{ \begin{array}{l} \frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5), \\ \frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5), \\ \frac{dx_3}{dt} = f_3(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5), \\ \frac{dx_4}{dt} = f_4(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5), \\ \frac{dx_5}{dt} = f_5(x_1, x_2, x_3, x_4, x_5), \end{array} \right. \quad (2.9)$$

Sistem tersebut dapat ditulis dalam bentuk vektor $\frac{dx}{dt} = \mathbf{F}(x)$ dengan $x = (x_1, x_2, x_3, x_4, x_5)^T$ dan $\mathbf{F}(x) = (f_1, f_2, f_3, f_4, f_5)^T$. Matriks Jacobi dari fungsi vektor $\mathbf{F}(x)$ didefinisikan sebagai matriks 5×5 yang komponennya adalah turunan parsial pertama dari setiap fungsi f_i terhadap setiap variabel x_j (Boyce & DiPrima, 2017). Dengan demikian, matriks Jacobi untuk sistem berdimensi lima ditulis sebagai:

$$J_{\mathbf{F}}(\bar{x}) = \left[\frac{\partial f_i}{\partial x_j}(\bar{x}) \right]_{i,j=1}^5 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1}{\partial x_2} & \frac{\partial f_1}{\partial x_3} & \frac{\partial f_1}{\partial x_4} & \frac{\partial f_1}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2}{\partial x_2} & \frac{\partial f_2}{\partial x_3} & \frac{\partial f_2}{\partial x_4} & \frac{\partial f_2}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_3}{\partial x_1} & \frac{\partial f_3}{\partial x_2} & \frac{\partial f_3}{\partial x_3} & \frac{\partial f_3}{\partial x_4} & \frac{\partial f_3}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_4}{\partial x_1} & \frac{\partial f_4}{\partial x_2} & \frac{\partial f_4}{\partial x_3} & \frac{\partial f_4}{\partial x_4} & \frac{\partial f_4}{\partial x_5} \\ \frac{\partial f_5}{\partial x_1} & \frac{\partial f_5}{\partial x_2} & \frac{\partial f_5}{\partial x_3} & \frac{\partial f_5}{\partial x_4} & \frac{\partial f_5}{\partial x_5} \end{bmatrix}_{x=\bar{x}} \quad (2.10)$$

Misalkan $\bar{x}$ merupakan titik kesetimbangan dari sistem, sehingga berlaku $\mathbf{F}(\bar{x}) = 0$. Untuk melihat perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangan tersebut, diberikan gangguan kecil Δx , dengan $\Delta x = x - \bar{x}$. Dengan demikian, $x = \bar{x} + \Delta x$. Fungsi

$F(x)$ kemudian didekati menggunakan ekspansi Taylor orde pertama di sekitar titik $\bar{x}$, yaitu:

$$F(x) = F(\bar{x}) + J_F(\bar{x})(x - \bar{x}) + O(\|x - \bar{x}\|^2).$$

Karena $\bar{x}$ merupakan titik kesetimbangan, maka $F(\bar{x}) = 0$. Jika suku orde tinggi $O(\|x - \bar{x}\|^2)$ diabaikan, diperoleh pendekatan $F(x) \approx J_F(\bar{x})(x - \bar{x})$.

Karena $\Delta x = x - \bar{x}$, maka $F(x) \approx J_F(\bar{x})\Delta x$.

Selanjutnya, karena $\frac{dx}{dt} = F(x)$, maka sistem hasil linearisasi di sekitar titik kesetimbangan $\bar{x}$ dapat ditulis sebagai

$$\frac{d\Delta x}{dt} = J_F(\bar{x})\Delta x \quad (2.11)$$

Persamaan ini merupakan sistem linier yang merepresentasikan perilaku lokal sistem nonlinier di sekitar titik kesetimbangan $\bar{x}$. Analisis kestabilan lokal kemudian dilakukan dengan menentukan nilai eigen dari matriks Jacobi $J_F(\bar{x})$. Jika seluruh nilai eigen memiliki bagian real negatif, maka titik kesetimbangan bersifat stabil asimtotik lokal. Sebaliknya, jika terdapat sedikitnya satu nilai eigen dengan bagian real positif, maka titik kesetimbangan bersifat tidak stabil (Strogatz, 2015; Perko, 2001).

2.1.12 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Nilai eigen dan vektor eigen digunakan untuk menganalisis sifat matriks Jacobian yang diperoleh dari proses linearisasi. Vektor eigen dari suatu matriks J berukuran 5×5 adalah vektor tak nol x yang memenuhi persamaan $Jx = \lambda x$, dengan λ merupakan suatu skalar. Skalar λ disebut nilai eigen dari J apabila terdapat solusi nontrivial x dari persamaan tersebut, dan x disebut vektor eigen

yang bersesuaian dengan λ (Spiegel dkk., 2009). Menentukan nilai eigen dari matriks J berukuran 5×5 , diperlukan persamaan karakteristik. Nilai λ merupakan nilai eigen dari J jika dan hanya jika sistem $(J - \lambda I)\mathbf{x} = 0$ memiliki solusi tak nol.

Persamaan tersebut dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut:

$$\left(\begin{bmatrix} j_{11} & j_{12} & j_{13} & j_{14} & j_{15} \\ j_{21} & j_{22} & j_{23} & j_{24} & j_{25} \\ j_{31} & j_{32} & j_{33} & j_{34} & j_{35} \\ j_{41} & j_{42} & j_{43} & j_{44} & j_{45} \\ j_{51} & j_{52} & j_{53} & j_{54} & j_{55} \end{bmatrix} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \right) \vec{x} = \begin{bmatrix} 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \\ 0 \end{bmatrix} \quad (2.15)$$

Agar λ dapat menjadi nilai eigen, maka persamaan (2.14) harus memiliki solusi nontrivial, yaitu solusi dengan $\vec{x} \neq 0$. Hal ini terjadi jika dan hanya jika determinan dari matriks $(J - \lambda I)$ bernilai nol, yaitu:

$$\det(J - \lambda I) = 0 \quad (2.11)$$

Dengan demikian, diperoleh bentuk umum persamaan karakteristik untuk matriks J berukuran 5×5 sebagai berikut:

$$p(\lambda) = c_5\lambda^5 + c_4\lambda^4 + c_3\lambda^3 + c_2\lambda^2 + c_1\lambda + c_0 = 0. \quad (2.12)$$

Akar-akar dari persamaan (2.11) merupakan nilai-nilai eigen dari matriks J , sedangkan vektor x yang bersesuaian disebut vektor eigen.

2.1.13 Kestabilan Titik Keseimbangan

Kestabilan titik keseimbangan digunakan untuk melihat kecenderungan perilaku solusi ketika sistem diberi gangguan kecil di sekitar titik kesetimbangannya. Dalam sistem persamaan diferensial, suatu titik kesetimbangan dikatakan stabil apabila solusi yang berawal cukup dekat dengan titik tersebut tetap berada di sekitarnya. Sebaliknya, titik kesetimbangan dikatakan tidak stabil apabila solusi bergerak menjauhi titik tersebut seiring bertambahnya waktu (Perko, 2001). Pada sistem nonlinier, kestabilan lokal dapat dianalisis

melalui proses linearisasi di sekitar titik kesetimbangan. Linearisasi dilakukan dengan membentuk matriks Jacobi dari sistem, kemudian mengevaluasi matriks tersebut pada titik kesetimbangan yang dikaji. Nilai eigen dari matriks Jacobian digunakan untuk menentukan sifat kestabilan lokal. Apabila seluruh nilai eigen memiliki bagian real negatif, maka titik kesetimbangan bersifat stabil asimtotik. Namun, jika terdapat sedikitnya satu nilai eigen dengan bagian real positif, maka titik kesetimbangan tersebut bersifat tidak stabil (Perko, 2001).

Tabel 2.2 Jenis-Jenis Kestabilan Titik Kesetimbangan pada Sistem Dua Dimensi (Strogatz (2015) dan Boyce & DiPrima (2017))

No	Nilai Eigen	Sifat Kestabilan	Jenis Titik Tetap
1	$\lambda_1 > 0, \lambda_2 > 0$	Tidak stabil	<i>Node</i> (simpul) tidak stabil
2	$\lambda_1 < 0, \lambda_2 < 0$	Stabil asimtotik	<i>Node</i> (simpul) stabil
3	$\lambda_1 > 0, \lambda_2 < 0$	Tidak stabil	<i>Saddle</i> (titik pelana)
4	$\lambda_1 = \lambda_2 > 0$	Tidak stabil	<i>Star node</i> tidak stabil
5	$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Stabil asimtotik	<i>Star node</i> stabil
6	$\lambda_{1,2} = a \pm bi, a > 0$	Tidak stabil	<i>Spiral (focus)</i> tidak stabil
7	$\lambda_{1,2} = a \pm bi, a < 0$	Stabil asimtotik	<i>Spiral (focus)</i> stabil
8	$\lambda_{1,2} = \pm bi$	Stabil netral	<i>Lyapunov stable</i> atau tidak stabil asimtotik
9	$\lambda_1 = 0, \lambda_2 > 0$	Tidak stabil	Titik non-hiperbolik
10	$\lambda_1 = 0, \lambda_2 < 0$	Tidak dapat ditentukan dari linearisasi	Titik non-hiperbolik
11	$\lambda_1 = \lambda_2 = 0$	Tidak dapat ditentukan dari linearisasi	Titik non-hiperbolik (<i>degenerate equilibrium</i>)

Klasifikasi pada Tabel 2.2 umumnya digunakan untuk memahami perilaku lokal sistem linier dua dimensi. Pada sistem nonlinier, klasifikasi tersebut dapat digunakan setelah sistem dilinierisasi di sekitar titik kesetimbangan, dengan

catatan bahwa sifat kestabilan ditentukan oleh nilai eigen dari matriks Jacobi hasil linearisasi (Strogatz, 2015). Apabila salah satu atau seluruh nilai eigen bernilai nol, maka titik kesetimbangan disebut non-hiperbolik (*non-hyperbolic equilibrium*). Pada kondisi ini, analisis kestabilan menggunakan linearisasi atau nilai eigen Jacobi tidak cukup untuk menentukan sifat kestabilan. Diperlukan metode analisis lain, seperti Teorema Manifold Pusat (*Center Manifold Theorem*) atau analisis nonlinier yang lebih lanjut (Strogatz, 2015; Boyce & DiPrima, 2017). Analisis kestabilan pada penelitian ini digunakan untuk mengkaji perilaku model interaksi sistem imun dan sel kanker. Jika titik kesetimbangan bebas kanker stabil, maka sistem cenderung menuju keadaan tanpa sel kanker. Sebaliknya, jika titik kesetimbangan endemik stabil, maka sel kanker tetap bertahan dalam sistem pada jumlah tertentu dalam jangka panjang.

2.1.14 Supremum dan Infimum

Supremum dan infimum merupakan konsep dasar dalam analisis real yang berkaitan dengan batas atas dan batas bawah suatu himpunan bilangan real. Konsep ini digunakan untuk menjelaskan keterbatasan suatu himpunan atau fungsi. Dalam analisis sistem dinamik, konsep supremum dan infimum dapat digunakan untuk menunjukkan bahwa solusi suatu sistem berada dalam daerah terbatas.

Misalkan S merupakan himpunan bagian tak kosong dari bilangan real. Suatu bilangan M disebut sebagai batas atas dari S apabila setiap elemen $x \in S$ memenuhi $x \leq M$. Jika himpunan S mempunyai batas atas, maka S disebut terbatas di atas. Supremum dari S , yang dinotasikan dengan $\sup S$, adalah batas atas terkecil dari himpunan S . Dengan kata lain, $\sup S$ merupakan bilangan

terkecil yang masih lebih besar atau sama dengan semua elemen dalam S (Bartle & Sherbert, 2011).

Sebaliknya, suatu bilangan m disebut sebagai batas bawah dari S apabila setiap elemen $x \in S$ memenuhi $m \leq x$. Jika himpunan S mempunyai batas bawah, maka S disebut terbatas di bawah. Infimum dari S , yang dinotasikan dengan $\inf S$, adalah batas bawah terbesar dari himpunan S . Artinya, $\inf S$ merupakan bilangan terbesar yang masih lebih kecil atau sama dengan semua elemen dalam S (Bartle & Sherbert, 2011).

Konsep supremum dan infimum dalam konteks sistem persamaan diferensial dapat digunakan untuk mendukung analisis keterbatasan solusi. Apabila suatu variabel $X(t)$ memenuhi $0 \leq X(t) \leq M$, untuk setiap $t \geq 0$, maka solusi $X(t)$ dikatakan terbatas. Nilai M berperan sebagai batas atas, sedangkan nilai 0 berperan sebagai batas bawah. Pada model interaksi sistem imun dan sel kanker, variabel $B(t), P(t), A(t), C(t)$, dan $U(t)$ merepresentasikan populasi sel atau antibodi, sehingga secara biologis nilainya tidak boleh negatif dan tidak boleh tumbuh menuju tak hingga. Oleh karena itu, konsep supremum dan infimum mendukung pembuktian bahwa solusi model berada dalam daerah yang terbatas.

2.1.15 Divergensi

Divergensi merupakan salah satu operator diferensial dalam kalkulus vektor yang digunakan untuk mengukur kecenderungan suatu medan vektor menyebar keluar atau masuk ke suatu titik. Secara geometris, divergensi menggambarkan laju pengembangan atau penyusutan lokal dari suatu medan vektor (Marsden & Tromba, 2012). Misalkan diberikan medan vektor dua dimensi

$$\mathbf{F}(x, y) = (\mathbf{F}_1(x, y), \mathbf{F}_2(x, y)).$$

Divergensi dari medan vektor tersebut didefinisikan sebagai:

$$\nabla \cdot \mathbf{F} = \frac{\partial F_1}{\partial x} + \frac{\partial F_2}{\partial y}$$

Jika nilai divergensi bernilai positif, maka medan vektor cenderung menyebar keluar dari suatu daerah. Jika nilai divergensi bernilai negatif, maka medan vektor cenderung masuk atau mengalami penyusutan dalam daerah tersebut. Sementara itu, jika divergensi bernilai nol, maka tidak terjadi perubahan luas atau volume lokal pada aliran sistem.

Konsep divergensi dalam sistem dinamik dua dimensi digunakan dalam kriteria Bendixson-Dulac. Kriteria Bendixson-Dulac menyatakan bahwa apabila terdapat fungsi Dulac $D(x, y)$ yang terdiferensialkan pada suatu daerah sederhana R , dan ekspresi

$$\frac{\partial}{\partial x}(DF_1) + \frac{\partial}{\partial y}(DF_2)$$

tidak berubah tanda serta tidak identik nol pada daerah tersebut, maka sistem tidak memiliki orbit periodik tertutup di dalam daerah R (Strogatz, 2015). Dengan demikian, divergensi dapat digunakan untuk membantu menganalisis perilaku jangka panjang solusi sistem. Pada penelitian ini, divergensi digunakan dalam analisis kestabilan global untuk menunjukkan bahwa sistem reduksi tidak memiliki orbit periodik pada daerah positif. Jika orbit periodik tidak ada, maka perilaku solusi dalam jangka panjang dapat dianalisis menuju titik kesetimbangan tertentu. Oleh karena itu, konsep divergensi penting untuk mendukung analisis dinamik model interaksi sistem imun dan sel kanker.

2.1.16 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar (R_0) merupakan salah satu parameter penting dalam pemodelan matematika yang digunakan untuk mengetahui kemampuan suatu sistem dalam mempertahankan atau mengembangkan suatu populasi tertentu. Secara umum, R_0 menyatakan jumlah rata-rata individu baru yang dihasilkan oleh satu individu dalam kondisi awal sistem (Diekmann dkk., 2010). Dalam penelitian ini, R_0 diinterpretasikan sebagai ukuran kemampuan sel kanker untuk berkembang di dalam tubuh sebelum dikendalikan oleh sistem imun. Nilai ini memberikan gambaran apakah sel kanker akan terus meningkat atau justru dapat ditekan oleh respon imun tubuh.

Penentuan nilai R_0 dilakukan dengan menggunakan metode *Next Generation Matrix*. Metode ini diawali dengan menentukan titik kesetimbangan bebas kanker, kemudian sistem persamaan diferensial dilinierisasi di sekitar titik tersebut. Selanjutnya, sistem dipisahkan menjadi dua bagian, yaitu matriks yang menggambarkan laju pembentukan populasi yang berperan dalam pertumbuhan (matriks F) dan matriks yang menggambarkan proses perpindahan atau pengurangan pada populasi (matriks V) (van den Driessche & Watmough, 2002).

Nilai R_0 diperoleh dari nilai eigen terbesar (*spektral radius*) dari hasil perkalian matriks FV^{-1} . Secara umum, nilai R_0 digunakan untuk menentukan perilaku sistem. Jika $R_0 < 1$, maka sistem imun mampu mengendalikan pertumbuhan sel kanker sehingga sistem menuju kondisi stabil. Sebaliknya, jika $R_0 > 1$, maka sel kanker dapat berkembang dan sistem menjadi tidak stabil. Adapun jika $R_0 = 1$, maka sistem berada pada kondisi ambang (*threshold*), di

mana perubahan kecil pada parameter dapat mempengaruhi kestabilan sistem (van den Driessche & Watmough, 2002).

2.2 Kesehatan dalam Perspektif Islam

Kesehatan merupakan bagian yang tidak terpisahkan dari keimanan dan amanah yang harus dijaga oleh setiap manusia. Tubuh yang sehat merupakan karunia Allah SWT yang harus disyukuri dan dirawat agar dapat digunakan untuk beribadah dan beramal saleh. Islam menempatkan pemeliharaan kesehatan dan kekuatan tubuh sebagai bentuk tanggung jawab spiritual manusia terhadap penciptanya. Salah satu wujud penjagaan kesehatan tersebut adalah menjaga imunitas tubuh, agar tidak mudah terserang penyakit dan tetap mampu menjalankan kewajiban sebagai hamba Allah SWT. Terutama pentingnya mengonsumsi makanan yang halal dan bergizi sebagai upaya menjaga kesehatan serta daya tahan tubuh. Allah SWT berfirman (Kemenag, 2019):

يَا أَيُّهَا النَّاسُ كُلُوا مِمَّا فِي الْأَرْضِ حَلَالًا طَيِّبًا وَلَا تَتَّبِعُوا خُطُوَاتِ الشَّيْطَانِ إِنَّهُ لَكُمْ عَدُوٌّ مُبِينٌ ﴿١٦٨﴾

Artinya: “Wahai manusia, makanlah sebagian (makanan) di bumi yang halal lagi baik dan janganlah mengikuti langkah-langkah setan. Sesungguhnya ia bagimu merupakan musuh yang nyata.” (QS. Al-Baqarah/2:168)

Konsep halal dalam Islam tidak hanya berkaitan dengan jenis makanan, tetapi juga mencakup cara memperoleh serta proses pengolahannya. Makanan dikatakan halal apabila diperoleh melalui cara yang dibenarkan oleh syariat dan tidak mengandung unsur yang diharamkan. Sementara itu, konsep *ṭayyib* mengandung makna bahwa makanan tersebut baik, bersih, bergizi, serta tidak membahayakan kesehatan tubuh. Menurut Yusuf al-Qaradawi (1997), perintah untuk mengonsumsi makanan halal dan *ṭayyib* menunjukkan bahwa Islam sangat memperhatikan aspek kesehatan manusia secara menyeluruh. Selain itu, Al-Qur'an juga menyebutkan

konsep makanan yang baik dan memberikan manfaat bagi tubuh, sebagaimana firman Allah SWT (Kemenag, 2019):

وَأَتُوا النِّسَاءَ صَدُقَاتِهِنَّ نِحْلَةً فَإِنْ طِبْنَ لَكُمْ عَنْ شَيْءٍ مِنْهُ نَفْسًا فَكُلُوهُ هَنِيئًا مَرِيئًا ﴿٤﴾

Artinya: “Berikanlah mahar kepada wanita (yang kamu nikahi) sebagai pemberian yang penuh kerelaan. Kemudian, jika mereka menyerahkan kepada kamu sebagian dari (mahar) itu dengan senang hati, terimalah dan nikmatilah pemberian itu dengan senang hati.” (QS. An-Nisa’/4:4)

Istilah *hanī’an marī’an* dalam QS. An-Nisa’ ayat 4 menunjukkan bahwa sesuatu yang dikonsumsi atau diterima harus memberikan manfaat, kenyamanan, serta tidak menimbulkan dampak negatif bagi tubuh. Menurut tafsir Ibnu Katsir, istilah tersebut mengandung makna sesuatu yang dikonsumsi tanpa menimbulkan bahaya serta memberikan kebaikan bagi tubuh. Hal serupa juga dijelaskan dalam Tafsir Kementerian Agama Republik Indonesia bahwa *hanī’an marī’an* berarti sesuatu yang baik, menyenangkan, dan tidak menimbulkan mudarat (Kementerian Agama RI, 2012). Makna tersebut sejalan dengan konsep *ṭayyib* dalam Islam yang menekankan bahwa makanan tidak hanya halal secara hukum, tetapi juga harus berkualitas, aman, dan memberikan manfaat bagi kesehatan. Diperkuat oleh pandangan Al-Qaradawi (1997) yang menyatakan bahwa makanan yang dikonsumsi harus membawa kemaslahatan dan tidak menimbulkan dampak buruk bagi tubuh manusia. Prinsip halal juga telah diimplementasikan melalui standar sertifikasi halal yang ditetapkan oleh Majelis Ulama Indonesia (MUI). Standar tersebut mencakup bahan baku, proses produksi, penyimpanan, hingga distribusi makanan. Hal ini menunjukkan bahwa konsep halal tidak hanya bersifat normatif, tetapi juga memiliki aspek ilmiah dalam menjamin keamanan dan kualitas makanan (LPPOM MUI, 2020).

Penting untuk dipahami bahwa makanan yang halal belum tentu bersifat *ṭayyib*. Dalam praktiknya, terdapat berbagai jenis makanan yang halal secara hukum, tetapi jika dikonsumsi secara berlebihan atau diolah dengan cara tertentu dapat berdampak buruk bagi kesehatan. Contohnya adalah makanan siap saji (*fast food*), makanan tinggi lemak dan gula, serta makanan yang mengandung bahan tambahan seperti pengawet dan pewarna buatan, makanan yang diolah pada suhu tinggi, seperti daging yang dibakar atau digoreng berulang kali, dapat menghasilkan senyawa karsinogenik yang berpotensi meningkatkan risiko kanker *World Health Organization*, (2026). Maka konsep halal dalam Islam harus dipahami secara bersamaan dengan konsep *ṭayyib*. Konsumsi makanan yang tidak sehat dapat mempengaruhi sistem imun tubuh, sehingga menurunkan kemampuan tubuh dalam mengendalikan sel abnormal, termasuk sel kanker (Calder, 2020). Oleh karena itu, menjaga pola makan yang sesuai dengan prinsip halal dan *ṭayyib* merupakan bagian penting dalam upaya menjaga kesehatan dan mencegah penyakit.

Kondisi psikologis juga memiliki peran penting dalam menjaga kesehatan tubuh, khususnya sistem imun. Dalam kajian kesehatan modern, diketahui bahwa stres yang berkepanjangan dapat memberikan dampak negatif terhadap sistem kekebalan tubuh. Stres dapat meningkatkan produksi hormon kortisol yang dalam jangka panjang dapat menekan aktivitas sel-sel imun, seperti limfosit, sel T sitotoksik, dan sel *natural killer* (NK), sehingga menurunkan kemampuan tubuh dalam melawan penyakit (Segerstrom & Miller, 2004; Glaser & Kiecolt-Glaser, 2005). Penurunan fungsi sistem imun tersebut menyebabkan tubuh menjadi lebih rentan terhadap penyakit, termasuk dalam mendeteksi dan mengendalikan perkembangan sel abnormal seperti sel kanker.

Hal ini menunjukkan bahwa kesehatan tidak hanya dipengaruhi oleh asupan makanan yang halal dan *tayyib*, tetapi juga oleh kondisi mental dan emosional seseorang. Oleh karena itu, menjaga keseimbangan antara aspek fisik dan psikologis menjadi hal yang sangat penting dalam mempertahankan daya tahan tubuh. Dalam perspektif Islam, menjaga ketenangan jiwa merupakan bagian dari upaya menjaga kesehatan secara menyeluruh. Allah SWT berfirman (Kemenag, 2019):

﴿الَّذِينَ ءَامَنُوا وَتَطْمَئِنُّ قُلُوبُهُمْ بِذِكْرِ اللَّهِ أَلَا بِذِكْرِ اللَّهِ تَطْمَئِنُّ الْقُلُوبُ﴾

Artinya: “(Yaitu) orang-orang yang beriman dan hati mereka menjadi tenteram dengan mengingat Allah SWT. Ingatlah, bahwa hanya dengan mengingat Allah hati akan selalu tenteram”. (QS. Ar-Ra’d/13:28)

Menurut tafsir Ibnu Katsir, ayat tersebut menjelaskan bahwa ketenangan hati (*tuma'ninah*) diperoleh melalui dzikir kepada Allah SWT, yang memberikan rasa aman dan menghilangkan kegelisahan dalam diri manusia (Ibnu Katsir, 2004). Hal serupa juga dijelaskan dalam Tafsir Al-Misbah oleh Quraish Shihab, bahwa dzikir tidak hanya bermakna mengingat secara lisan, tetapi juga kesadaran batin yang membawa ketenangan psikologis dan keseimbangan emosional (Shihab, 2002). Selain itu, Rasulullah SAW juga mengajarkan pentingnya sikap sabar dalam menghadapi berbagai ujian kehidupan. Beliau bersabda pada hadist Riwayat Bukhari dan Muslim dalam Shahih al-Bukhari disebutkan:

وعن أبي سعيد و عن أبي هريرة رضي الله عنه عن النبي صلى الله عليه وسلم قال: مَا يُصِيبُ الْمُسْلِمَ مِنْ نَصَبٍ وَلَا وَصَبٍ وَلَا حُزْنٍ وَلَا أَذًى وَلَا غَمٍّ حَتَّى الشَّوْكَةِ يُشَاكُهَا إِلَّا كَفَّرَ اللَّهُ بِهَا مِنْ خَطَايَاهُ (متفق عليه)

Artinya: “Dari Abu Said dan Abu Hurairah *radhiallahu anhum*a dari Nabi - *Shallallahu Alaihi Wasallam*- beliau bersabda: “Tidaklah seorang muslim tertimpa musibah berupa keletihan, rasa sakit, kegundahan, kesedihan, gangguan, dan kegelisahan hingga duri yang menusuk kulitnya kecuali Allah SWT akan menjadikannya sebagai penghapus dosa-dosanya”. (Muttafaun ‘Alaihi, Bukhari no 5632 dan Muslim 2573)

Hadis tersebut menjelaskan bahwa kesabaran dalam menghadapi ujian dapat memberikan ketenangan batin dan membantu mengurangi beban psikologis seseorang (An-Nawawi, 2009). Keadaan jiwa yang tenang dan stabil dapat memberikan pengaruh positif terhadap kesehatan tubuh, termasuk dalam mendukung kerja sistem imun. Oleh karena itu, kesehatan dalam Islam tidak hanya dipahami sebagai pemenuhan kebutuhan jasmani melalui makanan yang halal dan *tayyib*, tetapi juga mencakup kemampuan seseorang dalam menjaga keseimbangan mental dan spiritual. Keseimbangan antara kondisi fisik, psikologis, dan spiritual menjadi salah satu faktor penting dalam mempertahankan daya tahan tubuh agar tetap optimal dalam menghadapi berbagai penyakit, termasuk kanker.

2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung

Skripsi dengan judul “*Analisis Dinamik Model Interaksi antara Sistem Imun dan Sel Kanker*” berfokus pada pemahaman bagaimana sistem imun, baik melalui respons imun humoral maupun seluler, berinteraksi dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker. Model matematika yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada penelitian yang dilakukan oleh Ghosh dkk. (2017) dalam jurnal berjudul *Humoral and Cell-mediated responses on cancer immune system – a study based on mathematical modeling*. Sistem imun merupakan mekanisme pertahanan alami tubuh yang berperan dalam mengenali dan menghancurkan sel abnormal, termasuk sel kanker. Dalam model yang dikembangkan oleh Ghosh dkk. (2017), respons imun dibagi menjadi dua mekanisme utama, yaitu respons imun humoral yang dimediasi oleh antibodi, serta respons imun seluler yang melibatkan sel T sitotoksik (CTL). Antibodi berfungsi untuk menandai sel kanker sehingga dapat

dikenali dan dihancurkan oleh sistem imun, sedangkan sel T sitotoksik berperan dalam membunuh sel kanker secara langsung melalui interaksi sel ke sel

Model matematika Ghosh dkk. (2017) diformulasikan dalam bentuk sistem persamaan diferensial nonlinier yang terdiri dari lima kompartemen, yaitu sel B $B(t)$, sel plasma $P(t)$, antibodi $A(t)$, sel T sitotoksik $C(t)$, dan sel kanker $U(t)$. Persamaan-persamaan tersebut menggambarkan dinamika populasi masing-masing komponen serta interaksi di antara mereka, seperti proliferasi sel, diferensiasi, produksi antibodi, serta penghancuran sel kanker oleh sistem imun. Sel B berperan sebagai komponen utama dalam respons imun humoral yang dapat berdiferensiasi menjadi sel plasma. Sel plasma kemudian menghasilkan antibodi yang berfungsi untuk mengenali antigen dan menandai sel kanker untuk dihancurkan. Di sisi lain, sel T sitotoksik berperan dalam respons imun seluler dengan menghancurkan sel kanker secara langsung. Interaksi antara sel kanker dengan antibodi maupun sel T sitotoksik menyebabkan berkurangnya populasi sel kanker dalam sistem .

Pertumbuhan sel kanker dimodelkan menggunakan fungsi logistik yang mempertimbangkan keterbatasan sumber daya dalam tubuh, seperti nutrisi dan ruang. Selain itu, interaksi antara sel kanker dengan sel imun dimodelkan melalui parameter-parameter yang menggambarkan laju penghancuran sel kanker oleh antibodi dan sel T sitotoksik. Hal ini menunjukkan bahwa dinamika sistem sangat dipengaruhi oleh keseimbangan antara laju pertumbuhan sel kanker dan kemampuan sistem imun dalam mengendalikan pertumbuhan tersebut. Untuk memahami perilaku sistem secara lebih mendalam, dilakukan analisis dinamik terhadap model tersebut. Analisis ini meliputi penentuan titik kesetimbangan, analisis kestabilan lokal berdasarkan matriks Jacobian, serta simulasi numerik

untuk melihat perubahan dinamika sistem terhadap variasi parameter. Melalui pendekatan ini, dapat diketahui kondisi di mana sistem imun mampu mengendalikan pertumbuhan sel kanker maupun kondisi di mana sel kanker dapat berkembang dalam tubuh.

Berdasarkan uraian tersebut, kajian topik dengan teori pendukung memiliki peran penting dalam menunjang penelitian. Model matematika yang digunakan serta teori-teori yang mendasarinya diharapkan dapat memberikan gambaran yang lebih jelas mengenai interaksi antara sistem imun dan sel kanker, serta faktor-faktor yang mempengaruhi keberhasilan sistem imun dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker.

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian kepustakaan dengan pendekatan deskriptif-kualitatif. Kajian dilakukan melalui penelaahan literatur yang berkaitan dengan model matematika interaksi sistem imun dan sel kanker, sistem persamaan diferensial, analisis dinamik, serta simulasi numerik. Pendekatan kualitatif bertujuan untuk menyelidiki, menemukan, mendeskripsikan, dan menjelaskan kualitas ataupun karakteristik dari pengaruh sosial yang tidak dapat dijelaskan, diukur, atau direpresentasikan melalui pendekatan kuantitatif. Dengan menggunakan pendekatan kualitatif, penelitian ini memperoleh hasil analisis data informasi yang dibutuhkan dan pengembangan teori sebagai bahan penjelas dari kasus yang dikaji. Kajian teori atau literatur ini dilakukan dengan menelaah beberapa sumber ilmiah seperti jurnal, buku, maupun bahan literatur lainnya yang berhubungan dengan topik yang akan dibahas.

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian adalah tahap awal yang dilakukan sebelum proses penelitian utama dimulai. Pada tahap ini, peneliti menelaah berbagai literatur yang relevan dengan topik pemodelan matematika interaksi antara sistem imun dan sel kanker. Referensi utama yang dijadikan acuan adalah penelitian Ghosh dkk. (2017), yang membahas model matematika interaksi sel kanker dan sistem imun dengan melibatkan respons imun humoral serta respons imun seluler. Selain itu, peneliti juga mengkaji beberapa konsep pendukung, seperti sistem persamaan diferensial, analisis dinamik, titik kesetimbangan, linearisasi, dan analisis kestabilan.

3.3 Tahapan Penelitian

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

1. Melakukan analisis dinamik dengan beberapa tahap diantaranya:
 - a. Menentukan analisis positività solusi model untuk memastikan bahwa semua variabel dalam sistem tetap bernilai non-negatif untuk setiap waktu $t > 0$.
 - b. Menentukan analisis keterbatasan solusi model (*boundedness*) untuk menunjukkan bahwa solusi sistem tetap berada dalam suatu daerah terbatas sehingga tidak menuju tak hingga.
 - c. Menentukan titik kesetimbangan bebas kanker (*disease-free equilibrium*), dan titik kesetimbangan endemik (*endemic equilibrium*) dari dari sistem lima persamaan diferensial.
 - d. Melakukan Linearisasi sistem di sekitar titik kesetimbangan menggunakan pendekatan ekspansi deret Taylor orde pertama untuk memperoleh sistem linier yang ekuivalen di sekitar titik kesetimbangan.
 - e. Menentukan kestabilan titik kesetimbangan dengan menganalisis nilai eigen dari matriks Jacobian hasil linearisasi.
 - f. Menentukan bilangan reproduksi dasar R_0 sebagai parameter ambang untuk mengetahui kondisi penyebaran atau kepunahan sel kanker dalam sistem.

2. Simulasi numerik dengan beberapa tahap diantaranya:

Penyelesaian simulasi numerik model interaksi sistem imun dan kanker dengan respons humoral dan seluler berdasarkan variasi parameter φ dan σ menggunakan metode ODE45 dengan bantuan *software* MATLAB.

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Analisis Dinamik Model

4.1.1 Positivitas Solusi Model

TEOREMA 1 (Ghosh dkk., 2017)

Setiap solusi dari sistem (2.1)-(2.5) dengan kondisi awal $B(0) \geq 0, P(0) \geq 0, A(0) \geq 0, C(0) \geq 0, U(0) \geq 0$ ada pada interval $[0, \infty)$ dan tetap bernilai non-negatif untuk setiap waktu mendatang $t > 0$.

BUKTI

Misalkan

$$\mathbf{X}(t) = (B(t), P(t), A(t), C(t), U(t))^T$$

Sistem dapat dituliskan dalam bentuk

$$\frac{d\mathbf{X}}{dt} = \mathbf{F}(\mathbf{X})$$

dengan

$$\mathbf{F}(\mathbf{X}) = \begin{pmatrix} \Lambda u B \left(1 - \frac{B}{k}\right) - b(1-u)B \\ b(1-u)B - \mu P \\ \alpha B + \delta P - \theta A \\ s + pCU - \beta CU - \varepsilon C \\ rU \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi CU - \sigma AU \end{pmatrix}$$

Karena setiap ruas kanan sistem merupakan fungsi polinomial terhadap variabel B, P, A, C , dan U , maka fungsi $\mathbf{F}(\mathbf{X})$ kontinu dan memiliki turunan parsial kontinu. Maka sistem memiliki solusi yang eksis dan tunggal secara lokal untuk setiap kondisi awal. Selanjutnya, didefinisikan daerah non-negatif:

$$R_+^5 = \{(B, P, A, C, U) | B \geq 0, P \geq 0, A \geq 0, C \geq 0, U \geq 0\}.$$

Akan ditunjukkan bahwa R_+^5 merupakan daerah invariant positif, yaitu apabila solusi yang berawal dari daerah R_+^5 , maka solusi tersebut tidak akan keluar menuju daerah negatif. Untuk membuktikan hal tersebut, perlu diperiksa arah medan vektor pada setiap bidang batas daerah R_+^5 . Bidang batas yang dimaksud adalah saat salah satu variabel bernilai nol, yaitu $B = 0, P = 0, A = 0, C = 0$, dan $U = 0$. Jika pada setiap bidang batas laju perubahan variabel yang bersangkutan bernilai nol atau positif, maka solusi tidak akan bergerak menuju daerah negatif.

Jika $B = 0$, maka

$$\left. \frac{dB}{dt} \right|_{B=0} = \Lambda u 0 \left(1 - \frac{0}{k} \right) - b(1-u)0 = 0 \quad (4.1)$$

Persamaan (4.1) menunjukkan bahwa ketika $B(t) = 0$, laju perubahan $B(t)$ tidak mengarah ke nilai negatif. Jadi, solusi tidak dapat melewati batas $B = 0$ menuju daerah $B < 0$.

Jika $P = 0$, maka

$$\left. \frac{dP}{dt} \right|_{P=0} = b(1-u)B - \mu 0 = b(1-u)B \geq 0$$

Karena $b > 0, 0 < u < 1$, dan $B \geq 0$, maka

$$\left. \frac{dP}{dt} \right|_{P=0} \geq 0 \quad (4.2)$$

Persamaan (4.2) menunjukkan bahwa ketika $P(t) = 0$, arah perubahan $P(t)$ menuju ke dalam daerah non-negatif atau sejajar dengan batas, sehingga $P(t)$ tidak bergerak menuju nilai negatif.

Jika $A = 0$, maka

$$\left. \frac{dA}{dt} \right|_{A=0} = \alpha B + \delta P - \theta 0 = \alpha B + \delta P$$

Karena $\alpha > 0, \delta > 0, B \geq 0$, dan $P \geq 0$, maka

$$\left. \frac{dA}{dt} \right|_{A=0} \geq 0 \quad (4.3)$$

Persamaan (4.3) menunjukkan bahwa ketika $A(t) = 0$, laju perubahan $A(t) = 0$ tidak menuju daerah negatif.

Jika $C = 0$, maka

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{C=0} = s + p_0 U - \beta_0 U - \varepsilon_0 = s$$

Karena $s > 0$, maka

$$\left. \frac{dC}{dt} \right|_{C=0} > 0 \quad (4.4)$$

Persamaan (4.4) menunjukkan bahwa ketika $C(t) = 0$, laju perubahan $C(t)$ bernilai positif. Dengan demikian, solusi bergerak masuk ke daerah $C > 0$, bukan menuju daerah $C < 0$.

Jika $U = 0$, maka

$$\left. \frac{dU}{dt} \right|_{U=0} = r_0 \left(1 - \frac{0}{n} \right) - \phi C_0 - \sigma A_0 = 0 \quad (4.5)$$

Persamaan (4.5) menunjukkan bahwa ketika $U(t) = 0$, laju perubahan $U(t)$ tidak mengarah ke nilai negatif. Oleh karena itu, solusi tidak dapat melewati batas $U = 0$ menuju daerah $U < 0$.

Berdasarkan hasil dari persamaan (4.1)-(4.5) diperoleh bahwa pada setiap bidang

$$\text{batas daerah } R_+^5 \text{ berlaku } \left. \frac{dB}{dt} \right|_{B=0} = 0, \left. \frac{dP}{dt} \right|_{P=0} \geq 0, \left. \frac{dA}{dt} \right|_{A=0} \geq 0, \left. \frac{dC}{dt} \right|_{C=0} >$$

$$0, \left. \frac{dU}{dt} \right|_{U=0} = 0. \text{ Hasil ini menunjukkan bahwa ketika salah satu variabel berada}$$

pada nilai nol, laju perubahan variabel tersebut tidak bernilai negatif. Dengan demikian, medan vektor sistem pada batas daerah R_+^5 mengarah ke dalam daerah non-negatif atau sejajar dengan batasnya, bukan keluar menuju daerah negatif.

Oleh karena itu, solusi yang berawal dari daerah R_+^5 tidak akan keluar dari daerah tersebut.

Berdasarkan prinsip invarian positif, jika

$$X(0) \in R_+^5,$$

maka

$$X(t) \in R_+^5, \quad \forall t > 0.$$

Dengan demikian $B(t) \geq 0, P(t) \geq 0, A(t) \geq 0, C(t) \geq 0, U(t) \geq 0$, terbukti bahwa solusi sistem dengan kondisi awal non-negatif akan tetap bernilai non-negatif untuk setiap waktu $t > 0$.

4.1.2 Analisis Keterbatasan Model

TEOREMA 2 (Ghosh dkk., 2017)

Solusi non-negatif dari sistem (2.1)-(2.5) dengan kondisi awal $B(0) \geq 0, P(0) \geq 0, A(0) \geq 0, C(0) \geq 0, U(0) \geq 0$ bersifat terbatas pada daerah Ω , apabila memenuhi syarat

$$q_0 = \Lambda u - b(1 - u) > 0$$

dan

$$\varepsilon > pn.$$

BUKTI

Pada teorema ini akan ditunjukkan bahwa setiap variabel dalam sistem memiliki batas atas. Daerah Ω menyatakan daerah yang memuat solusi non-negatif dan terbatas, yaitu semua variabel berada di antara nol dan batas atas tertentu. Oleh karena itu, jika solusi berada dalam daerah Ω , maka $B(t), P(t), A(t), C(t)$, dan $U(t)$ tetap memiliki makna biologis karena tidak bernilai negatif dan tidak tumbuh tanpa batas.

Dari persamaan (2.1) diperoleh:

$$\frac{dB}{dt} = \Lambda u B \left(1 - \frac{B}{k}\right) - b(1-u)B$$

Disederhanakan menjadi:

$$\frac{dB}{dt} = B \left(\Lambda u - b(1-u) - \frac{\Lambda u}{k} B \right)$$

Misalkan $q_0 = \Lambda u - b(1-u)$, maka

$$\frac{dB}{dt} = B \left(q_0 - \frac{\Lambda u}{k} B \right)$$

Jika $q_0 > 0$, maka persamaan tersebut berbentuk pertumbuhan logistik. Oleh

karena itu, populasi sel B memiliki batas atas, yaitu $\limsup_{t \rightarrow \infty} B(t) \leq \frac{kq_0}{\Lambda u}$. Misalkan

$\bar{B} = \frac{kq_0}{\Lambda u}$, maka diperoleh batas $0 \leq B(t) \leq \bar{B}$.

Persamaan (2.2) diperoleh:

$$\frac{dP}{dt} = b(1-u)B - \mu P$$

Karena $B(t) \leq \bar{B}$, maka

$$\frac{dP}{dt} \leq b(1-u)\bar{B} - \mu P$$

Sehingga diperoleh:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} P(t) \leq \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu}$$

Misalkan $\bar{P} = \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu}$, maka diperoleh batas $0 \leq P(t) \leq \bar{P}$.

Persamaan (2.3) diperoleh:

$$\frac{dA}{dt} = \alpha B + \delta P - \theta A$$

Karena $B(t) \leq \bar{B}$ dan $P(t) \leq \bar{P}$, maka

$$\frac{dA}{dt} \leq \alpha \bar{B} + \delta \bar{P} - \theta A$$

Sehingga diperoleh:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} A(t) \leq \frac{\alpha \bar{B} + \delta \bar{P}}{\theta}$$

Misalkan $\bar{A} = \frac{\alpha \bar{B} + \delta \bar{P}}{\theta}$, maka diperoleh batas $0 \leq A(t) \leq \bar{A}$.

Selanjutnya, persamaan (2.5) diperoleh:

$$\frac{dU}{dt} = rU \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi CU - \sigma AU$$

Karena $-\phi CU \leq 0$ dan $-\sigma AU \leq 0$, maka

$$\frac{dU}{dt} \leq rU \left(1 - \frac{U}{n}\right)$$

Berdasarkan bentuk pertumbuhan logistik tersebut, diperoleh:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} U(t) \leq n$$

Misalkan $\bar{U} = n$, maka diperoleh batas $0 \leq U(t) \leq \bar{U} = n$.

Persamaan (4.5) diperoleh:

$$\frac{dC}{dt} = s + pCU - \beta CU - \varepsilon C$$

Karena $-\beta CU \leq 0$, diperoleh:

$$\frac{dC}{dt} \leq s + pCU - \varepsilon C$$

$U(t) \leq n$, maka diperoleh:

$$\frac{dC}{dt} \leq s + pCU - \varepsilon C$$

$$\frac{dC}{dt} \leq s - (\varepsilon - pn)C$$

Jika $\varepsilon > pn$, sehingga diperoleh:

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} C(t) \leq \frac{s}{\varepsilon - pn}$$

Misalkan $\bar{C} = \frac{s}{\varepsilon - pn}$, maka diperoleh batas $0 \leq C(t) \leq \bar{C}$.

Dengan demikian, setiap variabel memiliki batas atas dan bawah non-negatif, yaitu $0 \leq B(t) \leq \bar{B}$, $0 \leq P(t) \leq \bar{P}$, $0 \leq A(t) \leq \bar{A}$, $0 \leq C(t) \leq \bar{C}$, $0 \leq U(t) \leq \bar{U}$. Oleh karena itu solusi sistem berada dalam daerah $\Omega = \{(B, P, A, C, U) \in \mathbb{R}_+^5 : 0 \leq B(t) \leq \bar{B}, 0 \leq P(t) \leq \bar{P}, 0 \leq A(t) \leq \bar{A}, 0 \leq C(t) \leq \bar{C}, 0 \leq U(t) \leq \bar{U}\}$.

$$\bar{B} = \frac{kq_0}{\Lambda u},$$

$$\bar{P} = \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu},$$

$$\bar{A} = \frac{\alpha\bar{B} + \delta\bar{P}}{\theta},$$

$$\bar{C} = \frac{s}{\varepsilon - pn},$$

$$\bar{U} = n.$$

Karena setiap variabel memiliki batas atas yang berhingga dan batas bawah non-negatif, maka daerah Ω merupakan daerah terbatas. Jadi, setiap solusi non-negatif dari sistem (2.1)-(2.5) bersifat terbatas. Teorema ini menunjukkan bahwa populasi sel B, sel plasma, antibodi, sel T sitotoksik, dan sel kanker tidak akan tumbuh menuju tak hingga. Secara biologis, karena setiap populasi dalam tubuh memiliki keterbatasan ruang, nutrisi, sumber daya, serta pengaruh mekanisme kematian alami maupun interaksi antar kompartemen. Dengan demikian, Teorema 1 dan Teorema 2 menunjukkan bahwa model memiliki solusi yang non-negatif dan terbatas, sehingga model layak untuk dianalisis lebih lanjut secara dinamik.

4.1.3 Titik Keseimbangan Model

Titik keseimbangan dibagi menjadi dua, yakni titik keseimbangan bebas kanker dan titik keseimbangan endemik. Titik keseimbangan diperoleh Ketika

setiap persamaan $\frac{dB}{dt} = 0, \frac{dP}{dt} = 0, \frac{dA}{dt} = 0, \frac{dC}{dt} = 0, \frac{dU}{dt} = 0$. Berdasarkan kondisi tersebut, diperoleh sistem persamaaan diferensial sebagai berikut:

$$\Lambda u B(t) \left(1 - \frac{B(t)}{k}\right) - b(1 - u)B(t) = 0 \quad (4.6)$$

$$b(1 - u)B(t) - \mu P(t) = 0 \quad (4.7)$$

$$\alpha B(t) + \delta P(t) - \theta A(t) = 0 \quad (4.8)$$

$$s + pC(t)U(t) - \beta C(t)U(t) - \varepsilon C(t) = 0 \quad (4.9)$$

$$rU(t) \left(1 - \frac{U(t)}{n}\right) - \phi C(t)U(t) - \sigma A(t)U(t) = 0 \quad (4.10)$$

1. Titik Keseimbangan Bebas Kanker

Titik keseimbangan bebas kanker adalah kondisi di mana tidak ada kanker yang terjadi dalam sistem, yang berarti semua kompartemen terkait kanker harus bernilai nol pada keseimbangan. Untuk menentukan titik keseimbangan bebas penyakit maka akan diasumsikan bahwa $U_0 = 0$ atau konstan.

Langkah awal mencari C_0 pada persamaan (4.9)

$$s + pC_0U_0 - \beta C_0U_0 - \varepsilon C_0 = 0$$

Substitusikan $U_0 = 0$

$$s + pC_0 \cdot 0 - \beta C_0 \cdot 0 - \varepsilon C_0 = 0$$

$$s + 0 - 0 - \varepsilon C_0 = 0$$

$$s - \varepsilon C_0 = 0$$

$$\varepsilon C_0 = s$$

$$C_0 = \frac{s}{\varepsilon} \quad (4.11)$$

Mencari B_0 pada persamaan (4.6) :

$$\Lambda u B(t) \left(1 - \frac{B(t)}{k}\right) - b(1-u)B(t) = 0$$

$$\Lambda u B_0 \left(1 - \frac{B_0}{k}\right) - b(1-u)B_0 = 0$$

$$B_0 \left[\Lambda u \left(1 - \frac{B_0}{k}\right) - b(1-u) \right] = 0$$

Maka diperoleh dua kemungkinan, yaitu:

$$B_0 = 0 \text{ atau } \Lambda u \left(1 - \frac{B_0}{k}\right) - b(1-u) = 0$$

Menggunakan solusi non-trivial, diperoleh:

$$\Lambda u \left(1 - \frac{B_0}{k}\right) - b(1-u) = 0$$

$$\Lambda u \left(1 - \frac{B_0}{k}\right) = b(1-u)$$

$$1 - \frac{B_0}{k} = \frac{b(1-u)}{\Lambda u}$$

$$\frac{B_0}{k} = 1 - \frac{b(1-u)}{\Lambda u}$$

$$\frac{B_0}{k} = \frac{\Lambda u - b(1-u)}{\Lambda u}$$

$$B_0 = \frac{k(\Lambda u - b(1-u))}{\Lambda u}$$

$$B_0 = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} \tag{4.12}$$

Mencari P_0 pada persamaan (4.7)

$$b(1-u)B(t) - \mu P(t) = 0$$

$$b(1-u)B_0 - \mu P_0 = 0$$

$$-\mu P_0 = -b(1-u)B_0$$

$$\mu P_0 = b(1-u)B_0$$

$$P_0 = \frac{b(1-u)}{\mu} B_0$$

Substitusikan persamaan $B_0 = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}$, maka diperoleh:

$$P_0 = \frac{b(1-u)}{\mu} \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}$$

$$P_0 = \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} \quad (4.13)$$

Kemudian mencari A_0 pada persamaan (4.8):

$$\alpha B(t) + \delta P(t) - \theta A(t) = 0$$

$$\alpha B_0 + \delta P_0 - \theta A_0 = 0$$

$$-\theta A_0 = -\alpha B_0 - \delta P_0$$

$$\theta A_0 = \alpha B_0 + \delta P_0$$

$$A_0 = \frac{\alpha B_0 + \delta P_0}{\theta}$$

Substitusikan $B_0 = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}$ dan $P_0 = \frac{b(1-u)}{\mu} \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}$ diperoleh:

$$A_0 = \frac{\alpha \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} + \delta \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu}}{\theta}$$

$$A_0 = \frac{1}{\theta} \left[\alpha \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} + \delta \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} \right]$$

$$A_0 = \frac{1}{\theta} \left[\frac{\alpha k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} + \frac{\delta kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} \right]$$

Faktorkan $\frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}$, diperoleh:

$$A_0 = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \theta} \left[\alpha + \frac{\delta b(1-u)}{\mu} \right]$$

$$A_0 = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \theta} \left[\frac{\alpha \mu + \delta b(1-u)}{\mu} \right]$$

$$A_0 = \frac{k(\Lambda u + bu - b)[\alpha \mu + \delta b(1-u)]}{\Lambda u \mu \theta}$$

$$A_0 = \frac{k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta} \quad (4.14)$$

Sehingga diperoleh titik kesetimbangan bebas kanker diatas yaitu $E_0 =$

$$(B_0, P_0, A_0, C_0, U_0) = \left(\frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}, \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu}, \frac{k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta}, \frac{s}{\varepsilon}, 0 \right).$$

Titik kesetimbangan bebas kanker E_0 dikatakan eksis secara biologis apabila seluruh komponennya berada pada daerah non-negatif. Karena seluruh

parameter diasumsikan bernilai positif dan $0 < u < 1$, maka penyebut pada setiap komponen bernilai positif. Oleh karena itu, syarat utama agar B_0, P_0 dan A_0 bernilai positif adalah

$$\Lambda u + bu - b > 0$$

$$\Lambda u - b(1 - u) > 0$$

Dengan mendefinisikan $q_0 = \Lambda u - b(1 - u) > 0$, maka syarat eksistensi titik kesetimbangan bebas kanker adalah $q_0 > 0$. Selain itu, komponen $C_0 = \frac{s}{\varepsilon}$ bernilai positif karena $s > 0$ dan $\varepsilon > 0$, sedangkan $U_0 = 0$ menunjukkan kondisi bebas kanker. Sehingga, titik kesetimbangan bebas kanker E_0 eksis secara biologis apabila $q_0 = \Lambda u - b(1 - u) > 0$, dengan seluruh parameter bernilai positif dan $0 < u < 1$. Kemudian disubstitusi nilai parameter pada tabel (2.1) dengan menggunakan *software* Maple maka titik kesetimbangan bebas kanker menjadi $E_0 = (B_0, P_0, A_0, C_0, U_0) = (6.843922652 \times 10^6, 3.113984807 \times 10^6, 2.779435879 \times 10^9, 80996.88474, 0)$.

2. Titik Kesetimbangan Endemik

Titik kesetimbangan endemik merupakan suatu kondisi ketika sel kanker tetap ada pada sistem dalam jangka panjang, tetapi jumlah setiap kompartemen tetap konstan dari waktu ke waktu. Titik kesetimbangan endemik E^* pada penyakit kanker dapat diperoleh saat $U^* \neq 0$ yang berarti terdapat sel kanker didalam tubuh manusia. Berdasarkan persamaan (4.6) diperoleh:

$$\Lambda u B(t) \left(1 - \frac{B(t)}{k}\right) - b(1 - u)B(t) = 0$$

$$\Lambda u B^* \left(1 - \frac{B^*}{k}\right) - b(1 - u)B^* = 0$$

Karena kedua suku sama-sama mempunyai faktor B^* , maka faktorkan B^* :

$$B^* \left[\Lambda u \left(1 - \frac{B^*}{k} \right) - b(1 - u) \right] = 0$$

Dari persamaan tersebut diperoleh dua kemungkinan, yaitu:

$$B^* = 0 \text{ atau } \Lambda u \left(1 - \frac{B^*}{k} \right) - b(1 - u) = 0$$

menggunakan solusi non-trivial:

$$\Lambda u \left(1 - \frac{B^*}{k} \right) - b(1 - u) = 0$$

$$\Lambda u \left(1 - \frac{B^*}{k} \right) = b(1 - u)$$

$$1 - \frac{B^*}{k} = \frac{b(1-u)}{\Lambda u}$$

$$\frac{B^*}{k} = 1 - \frac{b(1-u)}{\Lambda u}$$

$$\frac{B^*}{k} = \frac{\Lambda u - b(1-u)}{\Lambda u}$$

$$B^* = \frac{k[\Lambda u - b(1-u)]}{\Lambda u}$$

$$B^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} \tag{4.15}$$

Kemudian mencari P^* pada persamaan (4.7)

$$b(1 - u)B(t) - \mu P(t) = 0$$

$$b(1 - u)B^* - \mu P^* = 0$$

$$-\mu P^* = -(b(1 - u)B^*)$$

$$\mu P^* = b(1 - u)B^*$$

$$P^* = \frac{b(1-u)}{\mu} B^*$$

Substitusikan $B^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}$, maka diperoleh:

$$P^* = \frac{b(1-u)}{\mu} \left(\frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} \right)$$

$$P^* = \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} \quad (4.16)$$

Kemudian mencari A^* pada persamaan (4.8):

$$\alpha B(t) + \delta P(t) - \theta A(t) = 0$$

$$\alpha B^* + \delta P^* - \theta A^* = 0$$

$$-\theta A^* = -\alpha B^* - \delta P^*$$

$$\theta A^* = \alpha B^* + \delta P^*$$

$$A^* = \frac{\alpha B^* + \delta P^*}{\theta}$$

Substitusikan $B^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}$ dan $P^* = \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu}$, maka diperoleh:

$$A^* = \frac{\alpha \left(\frac{k}{\Lambda u} (\Lambda u + bu - b) \right) + \delta \left(\frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} \right)}{\theta}$$

$$A^* = \frac{1}{\theta} \left[\alpha \left(\frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} \right) + \delta \left(\frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} \right) \right]$$

$$A^* = \frac{1}{\theta} \left[\frac{\alpha k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} + \frac{\delta kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} \right]$$

Memfaktorkan $\frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}$, diperoleh:

$$A^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \theta} \left[\alpha + \frac{\delta b(1-u)}{\mu} \right]$$

$$A^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \theta} \left[\frac{\alpha \mu + \delta b(1-u)}{\mu} \right]$$

$$A^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)[\alpha \mu + \delta b(1-u)]}{\Lambda u \mu \theta}$$

$$A^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + \delta b - b \delta u)}{\Lambda u \mu \theta} \quad (4.17)$$

Menghitung persamaan (4.9)

$$s + pC(t)U(t) - \beta C(t)U(t) - \varepsilon C(t) = 0$$

$$s + pC^*U^* - \beta C^*U^* - \varepsilon C^* = 0$$

$$s + C^*U^*(p - \beta) - \varepsilon C^* = 0$$

$$C^*((p - \beta)U^* - \varepsilon) = -s$$

$$C^* = \frac{-s}{(p-\beta)U^*-\varepsilon}$$

$$C^* = \frac{s}{\varepsilon-(p-\beta)U^*}$$

$$C^* = \frac{s}{\varepsilon+(\beta-p)U^*} \quad (4.18)$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.18) dan persamaan (4.17) pada persamaan (4.5) sehingga diperoleh:

$$rU(t) \left(1 - \frac{U(t)}{n}\right) - \phi C(t)U(t) - \sigma A(t)U(t) = 0$$

$$rU^* \left(1 - \frac{U^*}{n}\right) - \phi C^*U^* - \sigma A^*U^* = 0$$

Karena pada titik kesetimbangan endemik berlaku $U^* \neq 0$, maka persamaan (4.10) dapat dibagi dengan U^* , sehingga diperoleh:

$$r \left(1 - \frac{U^*}{n}\right) - \phi C^* - \sigma A^* = 0$$

$$r - \frac{r}{n}U^* - \phi C^* - \sigma A^* = 0$$

$$r - \frac{r}{n}U^* - \phi \left(\frac{s}{\varepsilon+(\beta-p)U^*}\right) - \sigma A^* = 0$$

$$r - \frac{r}{n}U^* - \frac{\phi s}{\varepsilon+(\beta-p)U^*} - \sigma A^* = 0$$

Mengalikan dengan $\varepsilon + (\beta - p)U^*$, diperoleh:

$$\left(r - \frac{r}{n}U^* - \sigma A^*\right)(\varepsilon + (\beta - p)U^*) - \phi s = 0$$

$$\left(r - \sigma A^* - \frac{r}{n}U^*\right)(\varepsilon + (\beta - p)U^*) - \phi s = 0$$

$$(r - \sigma A^*)\varepsilon + (r - \sigma A^*)(\beta - p)U^* - \frac{r}{n}U^*\varepsilon - \frac{r}{n}U^*(\beta - p)U^* - \phi s = 0$$

$$\varepsilon(r - \sigma A^*) + (\beta - p)(r - \sigma A^*)U^* - \frac{r\varepsilon}{n}U^* - \frac{r(\beta-p)}{n}(U^*)^2 - \phi s = 0$$

Mengelompokkan berdasarkan pangkat U^* , diperoleh persamaan kuadrat terhadap U^* yaitu:

$$-\frac{r(\beta-p)}{n}(U^*)^2 + \left((\beta-p)(r-\sigma A^*)\frac{r\varepsilon}{n}\right)U^* + \varepsilon(r-\sigma A^*) - \phi s = 0$$

$$\frac{r(\beta-p)}{n}(U^*)^2 + \left(\frac{r\varepsilon}{n}(\beta-p)(\sigma A^* - r)\right)U^* + \phi s + \varepsilon(\sigma A^* - r) = 0$$

Substitusi A^* :

$$\frac{r(\beta-p)}{n}(U^*)^2 + \left(\frac{r\varepsilon}{n} + (\beta-p)\left(\frac{\sigma k(\lambda u + bu - b)(\alpha\mu + b\delta - b\delta u)}{\lambda\mu\theta} - r\right)\right)U^* + \phi s +$$

$$\varepsilon\left(\frac{\sigma k(\lambda u + bu - b)(\alpha\mu + b\delta - b\delta u)}{\lambda\mu\theta} - r\right) = 0$$

$$U^* = \frac{-\left[\frac{r\varepsilon}{n} + (\beta-p)\left(\frac{\sigma k(\lambda u + bu - b)(\alpha\mu + b\delta - b\delta u)}{\lambda\mu\theta} - r\right)\right] \pm \sqrt{\Delta}}{2\frac{r(\beta-p)}{n}} \quad (4.19)$$

dengan

$$\Delta = \left[\frac{r\varepsilon}{n} + (\beta-p)\left(\frac{\sigma k(\lambda u + bu - b)(\alpha\mu + b\delta - b\delta u)}{\lambda\mu\theta} - r\right)\right]^2 - 4\left(\frac{r(\beta-p)}{n}\right)\left[\phi s + \varepsilon\left(\frac{\sigma k(\lambda u + bu - b)(\alpha\mu + b\delta - b\delta u)}{\lambda\mu\theta} - r\right)\right]$$

Jadi akar eksplisitnya

$$U^* = \frac{-q_1 \pm \sqrt{q_1^2 - 4q_2q_0}}{2q_2}$$

Keterangan:

$$q_2 = \frac{r(\beta-p)}{n},$$

$$q_1 = \frac{r\varepsilon}{n} + (\beta-p)\left(\frac{\sigma k(\lambda u + bu - b)(\alpha\mu + b\delta - b\delta u)}{\lambda\mu\theta} - r\right),$$

$$q_0 = \phi s + \varepsilon\left(\frac{\sigma k(\lambda u + bu - b)(\alpha\mu + b\delta - b\delta u)}{\lambda\mu\theta} - r\right).$$

Substitusi U^* pada persamaan (4.18), diperoleh:

$$C^* = \frac{s}{\varepsilon + (\beta-p)U^*}$$

$$C^* = \frac{s}{\varepsilon + (\beta-p)\frac{-\left[\frac{r\varepsilon}{n} + (\beta-p)\left(\frac{\sigma k(\lambda u + bu - b)(\alpha\mu + b\delta - b\delta u)}{\lambda\mu\theta} - r\right)\right] \pm \sqrt{\Delta}}{2\frac{r(\beta-p)}{n}}} \quad (4.20)$$

Kemudian penulis mensubstitusikan nilai parameter yang ada di tabel (2.1) dengan menggunakan bantuan *software* Maple maka diperoleh nilai titik kesetimbangan endemik E^* sebagai berikut:

$$B^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} = 6.843922652 \times 10^6$$

$$P^* = \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} = 3.113984807 \times 10^6$$

$$A^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta} = 2.77943587 \times 10^9$$

$$C^* = \frac{s}{\varepsilon + (\beta - p)U^*} = 4.754242247 \times 10^9$$

$$U^* = \frac{-\left[\frac{r\varepsilon}{n} + (\beta - p)\left(\frac{\sigma k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta} - r\right)\right] \pm \sqrt{\Delta}}{2\frac{r(\beta - p)}{n}} = 4.279927082 \times 10^7$$

$$\Delta = \left[\frac{r\varepsilon}{n} + (\beta - p)\left(\frac{\sigma k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta} - r\right)\right]^2 - 4\left(\frac{r(\beta - p)}{n}\right)\left[\phi s + \varepsilon\left(\frac{\sigma k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta} - r\right)\right]$$

4.1.4 Analisis Kestabilan Model

Analisis kestabilan model dilakukan untuk mengetahui perilaku solusi sistem di sekitar kesetimbangan. Pendekatan yang digunakan dalam analisis ini adalah metode linierisasi sistem nonlinier di sekitar titik kesetimbangan melalui pembentukan matriks Jacobian. Dengan mengevaluasi nilai eigen dari matriks Jacobian pada titik kesetimbangan, kestabilan lokal dari titik kesetimbangan tersebut dapat dianalisis. Dalam analisis kestabilan ini, nilai parameter yang digunakan disubstitusikan sesuai dengan nilai yang tercantum pada tabel 2.1.

Sistem model yang dianalisis dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dB}{dt} = f_1(B, P, A, C, U) = 0.0181B \left(1 - \frac{B}{1.25 \times 10^7}\right) - 0.00819B$$

$$\frac{dP}{dt} = f_2(B, P, A, C, U) = 0.00819B - 0.018P$$

$$\frac{dA}{dt} = f_3(B, P, A, C, U) = 100B + 1000P - 1.3666A$$

$$\frac{dC}{dt} = f_4(B, P, A, C, U) = 1.3 \times 10^4 + 3.75 \times 10^{-9}CU - 0.1605C$$

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} = f_5(B, P, A, C, U) = & 0.9889U \left(1 - \frac{U}{1.336 \times 10^9}\right) - (1.9169 \times 10^{-10})CU - \\ & (1.6530 \times 10^{-11})AU \end{aligned}$$

Dalam sistem persamaan diferensial diatas, menghasilkan matriks Jacobian berukuran 5x5 sebagaimana ditunjukkan berikut ini:

$$J = \begin{bmatrix} j_{11} & j_{12} & j_{13} & j_{14} & j_{15} \\ j_{21} & j_{22} & j_{23} & j_{24} & j_{25} \\ j_{31} & j_{32} & j_{33} & j_{34} & j_{35} \\ j_{41} & j_{42} & j_{43} & j_{44} & j_{45} \\ j_{51} & j_{52} & j_{53} & j_{54} & j_{55} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial B} & \frac{\partial f_1}{\partial P} & \frac{\partial f_1}{\partial A} & \frac{\partial f_1}{\partial C} & \frac{\partial f_1}{\partial U} \\ \frac{\partial f_2}{\partial B} & \frac{\partial f_2}{\partial P} & \frac{\partial f_2}{\partial A} & \frac{\partial f_2}{\partial C} & \frac{\partial f_2}{\partial U} \\ \frac{\partial f_3}{\partial B} & \frac{\partial f_3}{\partial P} & \frac{\partial f_3}{\partial A} & \frac{\partial f_3}{\partial C} & \frac{\partial f_3}{\partial U} \\ \frac{\partial f_4}{\partial B} & \frac{\partial f_4}{\partial P} & \frac{\partial f_4}{\partial A} & \frac{\partial f_4}{\partial C} & \frac{\partial f_4}{\partial U} \\ \frac{\partial f_5}{\partial B} & \frac{\partial f_5}{\partial P} & \frac{\partial f_5}{\partial A} & \frac{\partial f_5}{\partial C} & \frac{\partial f_5}{\partial U} \end{bmatrix}$$

$$J(B, P, A, C, U) = \begin{bmatrix} \Lambda u - \frac{2\Lambda u}{k}B - b(1-u) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b(1-u) & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ \alpha & \delta & -\theta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (p-\beta)U - \varepsilon & (p-\beta)C \\ 0 & 0 & -\sigma U & -\phi U & r - \frac{2r}{n}U - \phi C - \sigma A \end{bmatrix}$$

Kemudian akan dihitung turunan parsialnya satu-persatu untuk membentuk matriks Jacobian J :

Turunan parsial dari f_1

$$\frac{\partial f_1}{\partial B} = 0.0181 - \frac{2(0.0181)}{1.25 \times 10^7}B - 0.00819 = 0.00991 - 2.896 \times 10^{-9}B$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial P} = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial A} = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial C} = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial U} = 0$$

Turunan parsial dari f_2

$$\frac{\partial f_2}{\partial B} = 0.00819$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial P} = -0.018$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial A} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial C} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial U} = 0$$

Turunan parsial dari f_3

$$\frac{\partial f_3}{\partial B} = 100$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial P} = 1000$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial A} = -1.3666$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial C} = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial U} = 0$$

Turunan parsial dari f_4

$$\frac{\partial f_4}{\partial B} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial P} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial A} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial C} = 3.75 \times 10^{-9}U - 0.1605$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial U} = 3.75 \times 10^{-9}C$$

Turunan parsial dari f_5

$$\frac{\partial f_5}{\partial B} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial P} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial A} = -(1.6530 \times 10^{-11})U$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial C} = -(1.9169 \times 10^{-10})U$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial U} = 0.9889 - \frac{2(0.9889)}{1.336 \times 10^9}U - (1.9169 \times 10^{-10})C - (1.6530 \times 10^{-11})A$$

$$= 0.9889 - 1.4804 \times 10^{-9}U - (1.9169 \times 10^{-10})C - (1.6530 \times 10^{-11})A$$

Dari turunan parsial yang didapat, maka diperoleh matriks Jacobiannya sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} 0.00991 - 2.896 \times 10^{-9}B & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.00819 & -0.018 & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 1000 & -1.3666 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3.75 \times 10^{-9}U - 0.1605 & 0 \\ 0 & 0 & -(1.6530 \times 10^{-11})U & -(1.9169 \times 10^{-10})U & 0 \\ & 0 & & & \\ & 0 & & & \\ & 0 & & & \\ & 3.75 \times 10^{-9}C & & & \\ 0.9889 - 1.4804 \times 10^{-9}U - (1.9169 \times 10^{-10})C - (1.6530 \times 10^{-11})A & & & & \end{bmatrix}$$

1. Titik Keseimbangan Bebas Kanker

Berdasarkan titik keseimbangan bebas kanker yakni $E_0 =$

$$((B_0, P_0, A_0, C_0, U_0) = (6.843922652 \times 10^6, 3.113984807 \times$$

$$10^6, 2.779435879 \times 10^9, 80996.88474, 0)), \text{ maka akan disubstitusikan}$$

titik keseimbangan bebas kanker pada matriks Jacobi yang didapatkan dari

hasil linierisasi di sekitar titik keseimbangan bebas kanker, sehingga

didapatkan:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} \Lambda u - \frac{2\Lambda u}{k}B_0 - b(1-u) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b(1-u) & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ \alpha & \delta & -\theta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\varepsilon & (p-\beta)C_0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & r - \phi C_0 - \sigma A_0 \end{bmatrix}$$

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} 0.00991 - 2.896 \times 10^{-9}(6.8439 \times 10^6) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.00819 & -0.018 & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 1000 & -1.3666 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 3.75 \times 10^{-9}(0) - 0.1605 & 0 \\ 0 & 0 & -(1.6530 \times 10^{-11})(0) & -(1.9169 \times 10^{-10})(0) & 0 \end{bmatrix}$$

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} -0.00991 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.00819 & -0.018 & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 1000 & -1.3666 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -0.1605 & 0.000303738 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0.942940398 \end{bmatrix}$$

Setelah itu, untuk menentukan nilai eigen dapat dilakukan dengan cara menyelesaikan $\det(\lambda I - J(E_0)) = 0$ maka diperoleh:

$$\det \begin{bmatrix} \lambda - (-0.00991) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.00819 & \lambda - (-0.018) & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 1000 & \lambda - (-1.3666) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda - (-0.1605) & 0.000303738 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda - 0.942940398 \end{bmatrix} = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 0.00991 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.00819 & \lambda + 0.018 & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 1000 & \lambda + 1.3666 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + 0.1605 & 0.000303738 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda - 0.942940398 \end{bmatrix} = 0$$

Berdasarkan perhitungan dari Maple yang terlampir pada lampiran 1, diperoleh persamaan karakteristiknya adalah:

$$(\lambda + 0.00991)(\lambda + 0.018)(\lambda + 1.3666)(\lambda + 0.1605)(\lambda - 0.942940398) = 0$$

Setelah persamaan karakteristik diperoleh, selanjutnya menentukan titik kesetimbangan dengan menghitung nilai eigen dari persamaan karakteristik tersebut. Dihasilkan nilai eigen dari persamaan karakteristik yakni:

$$\lambda_1 = -1.36659999999969$$

$$\lambda_2 = -0.00990999999983757$$

$$\lambda_3 = -0.0180000000001781$$

$$\lambda_4 = -0.16050$$

$$\lambda_5 = 0.942940398632353$$

Berdasarkan nilai eigen yang diperoleh yakni terdapat empat akar real negatif yaitu $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$ dan satu akar real positif yaitu $\lambda_5 > 0$. Hasil yang diperoleh tersebut mengartikan bahwa jenis kestabilan titik kesetimbangan bebas kanker adalah tidak stabil.

TEOREMA 3 (Ghosh dkk., 2017)

Titik kesetimbangan bebas kanker $E_0 = (B_0, P_0, A_0, C_0, 0)$ bersifat stabil asimtotik global apabila sistem tidak memiliki titik kesetimbangan stabil lainnya dan memenuhi kondisi

$$r - \frac{s\phi}{\varepsilon} - \sigma A_0 < 0$$

Dengan:

r : Laju pertumbuhan sel kanker,

$\frac{s\phi}{\varepsilon}$: Efek penghancuran kanker oleh sel T sitotoksik,

σA_0 : Efek penghancuran kanker oleh antibodi

Ketaksamaan tersebut menunjukkan bahwa jika laju pertumbuhan kanker lebih kecil daripada total kemampuan sistem imun, maka kanker akan hilang yaitu stabil global dan jika sebaliknya kanker tetap bertahan yaitu tidak stabil.

Kondisi kestabilan global titik kesetimbangan bebas kanker diperoleh dari persamaan sel kanker pada model, yaitu

$$\frac{dU}{dt} = rU \left(1 - \frac{U}{n} \right) - \phi CU - \sigma AU$$

persamaan tersebut difaktorkan terhadap U , sehingga diperoleh

$$\frac{dU}{dt} = U \left[r \left(1 - \frac{U}{n} \right) - \phi C - \sigma A \right]$$

Titik kesetimbangan bebas kanker berlaku $U_0 = 0, C_0 = \frac{s}{\varepsilon}, A = A_0$. Karena yang dikaji adalah kestabilan di sekitar titik bebas kanker, maka nilai U dianggap sangat kecil yang mengakibatkan $1 - \frac{U}{n} \approx 1$. Dengan demikian, persamaan pertumbuhan sel kanker di sekitar titik bebas kanker dapat didekati oleh

$$\frac{dU}{dt} \approx U(r - \phi C_0 - \sigma A_0)$$

Substitusi $C_0 = \frac{s}{\varepsilon}$

$$\frac{dU}{dt} \approx U\left(r - \frac{s\phi}{\varepsilon} - \sigma A_0\right)$$

$r - \frac{s\phi}{\varepsilon} - \sigma A_0$ merupakan laju pertumbuhan efektif sel kanker di sekitar titik kesetimbangan bebas kanker. Suku r menunjukkan laju pertumbuhan alami sel kanker, sedangkan $s\frac{\phi}{\varepsilon}$ dan σA_0 menunjukkan pengaruh penurunan sel kanker oleh sel T sitotoksik dan antibodi.

BUKTI

Berdasarkan Teorema 1 dan Teorema 2, diketahui bahwa solusi sistem berada dalam daerah positif dan terbatas. Oleh karena itu, untuk menganalisis kestabilan global titik kesetimbangan bebas kanker, cukup ditinjau perilaku solusi saat $t \rightarrow \infty$.

Dari persamaan pertama diperoleh:

$$\frac{dB}{dt} = B\left(q_0 - \frac{\Lambda u}{k}B\right)$$

dengan $q_0 = au - b(1 - u)$, diperoleh solusi logistik:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} B(t) = \bar{B} = \frac{k(\Lambda u - b(1 - u))}{\Lambda u}$$

Untuk setiap $\varepsilon_1 > 0$, terdapat T_{ε_1} sehingga: $\bar{B} - \varepsilon_1 \leq B(t) \leq \bar{B}$, $\forall t \geq T_{\varepsilon_1}$.

Keterangan:

ε_1 : Toleransi kecil atau jarak kecil dari $\bar{B}$,

T_{ε_1} : Waktu mulai Ketika $B(t)$ sudah masuk ke daerah dekat $\bar{B}$.

Selanjutnya dari persamaan

$$\frac{dP}{dt} = b(1-u)B - \mu P$$

Substitusi batas $B(t)$, diperoleh pertidaksamaan:

$$b(1-u)(\bar{B} - \varepsilon_1) - \mu P \leq \frac{dP}{dt} \leq b(1-u)\bar{B} - \mu P$$

Pertidaksamaan kanan:

$$\frac{dP}{dt} + \mu P \leq b(1-u)\bar{B}$$

Mengalikan kedua ruas dengan faktor integrasi $e^{\mu t}$:

$$e^{\mu t} \frac{dP}{dt} + \mu e^{\mu t} P \leq b(1-u)\bar{B} e^{\mu t}$$

Karena $\frac{d}{dt}(e^{\mu t}(P(t))) = e^{\mu t} \frac{dP}{dt} + \mu e^{\mu t} P(t)$, maka:

$$\frac{d}{dt}(e^{\mu t}(P(t))) \leq b(1-u)\bar{B} e^{\mu t}$$

Integralkan dari T_{ε_1} sampai t :

$$e^{\mu t} P(t) - e^{\mu T_{\varepsilon_1}} P(T_{\varepsilon_1}) \leq \int_{T_{\varepsilon_1}}^t b(1-u)\bar{B} e^{\mu \tau} d\tau$$

$$e^{\mu t} P(t) - e^{\mu T_{\varepsilon_1}} P(T_{\varepsilon_1}) \leq \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu} (e^{\mu t} - e^{\mu T_{\varepsilon_1}})$$

$$P(t) \leq e^{\mu(T_{\varepsilon_1}-t)} P(T_{\varepsilon_1}) + \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu} (1 - e^{\mu(T_{\varepsilon_1}-t)})$$

Jika $t \rightarrow \infty$, maka $e^{\mu(T_{\varepsilon_1}-t)} \rightarrow 0$ dan diperoleh:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = \bar{P} = \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu}$$

Persamaan kiri diperoleh:

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} P(t) \geq \frac{b(1-u)(\bar{B} - \varepsilon_1)}{\mu}$$

Karena $\varepsilon_1 > 0$ maka $\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu}$ dan $\bar{P} = \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu}$, sehingga

diperoleh:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} P(t) = \bar{P} = \frac{b(1-u)\bar{B}}{\mu}$$

Selanjutnya dari persamaan

$$\frac{dA}{dt} = \alpha B + \delta P - \theta A$$

Setelah diperoleh $B(t) \rightarrow \bar{B}$ dan $P(t) \rightarrow \bar{P}$. Maka untuk setiap $\varepsilon_2 > 0$,

terdapat $T_{\varepsilon_2} > 0$ sehingga untuk $t \geq T_{\varepsilon_2}$, berlaku $\bar{B} - \varepsilon_2 \leq B(t) \leq \bar{B} + \varepsilon_2$

dan $\bar{P} - \varepsilon_2 \leq P(t) \leq \bar{P} + \varepsilon_2$. Sehingga diperoleh pertidaksamaan:

$$\alpha(\bar{B} - \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} - \varepsilon_2) - \theta A \leq \frac{dA}{dt} \leq \alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2) - \theta A$$

Ambil pertidaksamaan kanan:

$$\frac{dA}{dt} + \theta A \leq \alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)$$

Mengalikan kedua ruas dengan faktor integrasi $e^{\theta t}$:

$$e^{\theta t} \frac{dA}{dt} + \theta e^{\theta t} A \leq [\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)] e^{\theta t}$$

Karena $\frac{d}{dt}(e^{\theta t} A(t)) = e^{\theta t} \frac{dA}{dt} + \theta e^{\theta t} A(t)$ maka diperoleh:

$$\frac{d}{dt}(e^{\theta t} A(t)) \leq [\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)] e^{\theta t}$$

Integralkan T_{ε_2} sampai t :

$$e^{\theta t}A(t) - e^{\theta T_{\varepsilon_2}}A(T_{\varepsilon_2}) \leq \int_{T_{\varepsilon_2}}^t [\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)]e^{\theta \tau}d\tau$$

Menghitung integral ruas kanan, karena $\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)$ merupakan konstanta terhadap variabel τ maka diperoleh

$$e^{\theta t}A(t) - e^{\theta T_{\varepsilon_2}}A(T_{\varepsilon_2}) \leq \frac{\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)}{\theta} (e^{\theta t} - e^{\theta T_{\varepsilon_2}})$$

Menambahkan $e^{\theta T_{\varepsilon_2}}A(T_{\varepsilon_2})$ pada kedua ruas, sehingga diperoleh

$$e^{\theta t}A(t) \leq e^{\theta T_{\varepsilon_2}}A(T_{\varepsilon_2}) + \frac{\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)}{\theta} (e^{\theta t} - e^{\theta T_{\varepsilon_2}})$$

Kemudian membagi kedua ruas dengan $e^{\theta t}$ (karena $e^{\theta t} > 0$) diperoleh

$$A(t) \leq e^{-\theta t + \theta T_{\varepsilon_2}}A(T_{\varepsilon_2}) + \frac{\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)}{\theta} \cdot \frac{e^{\theta t} - e^{\theta T_{\varepsilon_2}}}{e^{\theta t}}$$

Selanjutnya menyederhanakan $\frac{e^{\theta t} - e^{\theta T_{\varepsilon_2}}}{e^{\theta t}} = 1 - e^{\theta(T_{\varepsilon_2} - t)}$, maka diperoleh

$$A(t) \leq e^{\theta(T_{\varepsilon_2} - t)}A(T_{\varepsilon_2}) + \frac{\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)}{\theta} \cdot (1 - e^{\theta(T_{\varepsilon_2} - t)})$$

Jika $t \rightarrow \infty$, maka $e^{\theta(T_{\varepsilon_2} - t)} \rightarrow 0$, dan diperoleh

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} A(t) \leq \frac{\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)}{\theta}$$

Pada pertidaksamaan kiri diperoleh:

$$\liminf_{t \rightarrow \infty} A(t) \leq \frac{\alpha(\bar{B} + \varepsilon_2) + \delta(\bar{P} + \varepsilon_2)}{\theta}$$

Karena $\varepsilon_2 > 0$ maka disederhanakan menjadi:

$$\lim_{t \rightarrow \infty} A(t) = \bar{A} = \frac{\alpha\bar{B} + \delta\bar{P}}{\theta}$$

Untuk t cukup besar $B(t) = \bar{B}, P(t) = \bar{P}, A(t) = \bar{A}$ oleh karena itu, perilaku jangka panjang sistem dapat difokuskan pada dua variabel terakhir,

yaitu $C(t)$ dan $U(t)$. Dengan mengganti $A(t)$ oleh nilai limitnya $\bar{A}$, diperoleh sistem reduksi:

$$\begin{aligned}\frac{dC}{dt} &= s + (p - \beta)CU - \varepsilon C \\ \frac{dU}{dt} &= rU \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi CU - \sigma \bar{A}U\end{aligned}$$

Misalkan $F_1(C, U) = s + (p - \beta)CU - \varepsilon C$ dan $F_2(C, U) = rU \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi CU - \sigma \bar{A}U$. Maka sistem dapat ditulis:

$$\dot{Y} = F(Y)$$

dengan $Y = (C, U)^T$ dan $F(Y) = \begin{pmatrix} F_1(C, U) \\ F_2(C, U) \end{pmatrix}$.

Selanjutnya digunakan kriteria Dulac-Bendixson untuk menunjukkan bahwa sistem tidak memiliki orbit periodik pada daerah positif.

Ambil fungsi Dulac: $g(C, U) = \frac{1}{CU}$ dengan $C > 0$ dan $U > 0$.

Mengalikan fungsi Dulac dengan medan vektor sistem:

$$\begin{aligned}gF &= \begin{pmatrix} \frac{s + (p - \beta)CU - \varepsilon C}{CU} \\ \frac{rU \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi CU - \sigma \bar{A}U}{CU} \end{pmatrix} \\ gF &= \begin{pmatrix} \frac{s}{CU} + (p - \beta) - \frac{\varepsilon}{U} \\ \frac{r}{C} \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi - \frac{\sigma \bar{A}}{C} \end{pmatrix}\end{aligned}$$

Kemudian menghitung divergensi:

$$\text{div}(gF) = \frac{\partial}{\partial C} \left(\frac{s}{CU} + (p - \beta) - \frac{\varepsilon}{U} \right) + \frac{\partial}{\partial U} \left(\frac{r}{C} \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi - \frac{\sigma \bar{A}}{C} \right)$$

Turunan pertama:

$$\frac{\partial}{\partial C} \left(\frac{s}{CU} + (p - \beta) - \frac{\varepsilon}{U} \right) = -\frac{s}{C^2 U}$$

Turunan kedua:

$$\frac{\partial}{\partial U} \left(\frac{r}{C} \left(1 - \frac{U}{n} \right) - \phi - \frac{\sigma \bar{A}}{C} \right) = -\frac{r}{nC}$$

Maka diperoleh:

$$\text{div}(gF) = -\frac{s}{C^2 U} - \frac{r}{nC}$$

karena $s > 0, r > 0, C > 0, U > 0$ dan $n > 0$, diperoleh:

$$\text{div}(gF) < 0$$

berdasarkan kriteria Dulac-Bendixson, sistem reduksi tidak memiliki orbit periodik pada daerah positif. Artinya, solusi tidak berosilasi secara tertutup dalam jangka panjang.

Selanjutnya, titik kesetimbangan bebas kanker pada sistem reduksi diperoleh dengan mengambil $U = 0$. Dari persamaan pertama:

$$\frac{dC}{dt} = s - \varepsilon C = 0$$

$$C = \frac{s}{\varepsilon}$$

Jadi titik kesetimbangan bebas kanker pada sistem reduksi adalah $\left(\frac{s}{\varepsilon}, 0 \right)$.

Agar titik ini stabil, bagian pertumbuhan sel kanker harus bernilai negatif ketika U sangat kecil.

Dari persamaan

$$\frac{dU}{dt} = U \left[r \left(1 - \frac{U}{n} \right) - \phi C - \sigma \bar{A} \right]$$

di sekitar titik bebas kanker berlaku $C = \frac{s}{\varepsilon}, U \approx 0$. Maka diperoleh:

$$\frac{dU}{dt} = U \left[r - \phi \frac{s}{\varepsilon} - \sigma \bar{A} \right]$$

Agar $U(t) \rightarrow 0$, harus berlaku $r - \phi \frac{s}{\varepsilon} - \sigma \bar{A} < 0$. Jika kondisi tersebut terpenuhi, maka laju pertumbuhan efektif sel kanker bernilai negatif. Dengan kata lain, efek penghancuran sel kanker oleh CTL dan antibodi lebih besar daripada laju pertumbuhan intrinsik sel kanker. Akibatnya, populasi sel kanker akan menurun menuju nol.

Kesimpulannya karena sudah diperoleh $B(t) \rightarrow \bar{B}, P(t) \rightarrow \bar{P}, A(t) \rightarrow \bar{A}$, maka solusi sistem menuju $E_0 = \left(\bar{B}, \bar{P}, \bar{A}, \frac{s}{\varepsilon}, 0 \right)$. Titik kesetimbangan bebas kanker bersifat stabil asimtotik global apabila $r - \phi \frac{s}{\varepsilon} - \sigma \bar{A} < 0$. Sedangkan pada parameter penelitian syarat tersebut tidak terpenuhi, karena:

$$\begin{aligned} r - \phi \frac{s}{\varepsilon} - \sigma \bar{A} &= 0.9889 - \frac{(1.3 \times 10^4)(1.9169 \times 10^{-10})}{0.1605} - (1.6530 \times 10^{-11})(2.779 \times 10^9) \\ &= 0.9889 - 1.552629283 \times 10^{-5} - 0.0459440750 = 0.94294 \end{aligned}$$

Hasilnya positif $0.94294 > 0$ maka syarat tersebut tidak terpenuhi. Artinya titik kesetimbangan bebas kanker E_0 tidak stabil, sesuai dengan hasil nilai eigen sebelumnya λ_5 juga menghasilkan satu nilai eigen positif

2. Titik Kesetimbangan Endemik

Berdasarkan titik kesetimbangan endemik yakni $E^* = (6.843922652 \times 10^6, 3.113984807 \times 10^6, 2.779435879 \times 10^9, 4.754242247 \times 10^9, 4.279927082 \times 10^7)$ maka akan disubstitusikan titik kesetimbangan endemik pada matriks Jacobian yang didapatkan dari hasil linierisasi disekitar titik kesetimbangan endemik, sehingga didapatkan:

$$J(E^*) = \begin{bmatrix} \Lambda u - \frac{2\Lambda u}{k} B^* - b(1-u) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ b(1-u) & -\mu & 0 & 0 & 0 \\ \alpha & \delta & -\theta & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & (p-\beta)U^* - \varepsilon & (p-\beta)C^* \\ 0 & 0 & -\sigma U^* & -\phi U^* & r - \frac{2r}{n}U - \phi C^* - \sigma A^* \end{bmatrix}$$

$$J(E^*) = \begin{bmatrix} -0.00991 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.00819 & -0.018 & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 1000 & -1.3666 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -2.734425 \times 10^{-6} & 17.8635 \\ 0 & 0 & -0.000707467 & -0.00820414 & -0.0315683226 \end{bmatrix} = 0$$

Setelah itu, untuk menentukan nilai eigen dapat dilakukan dengan cara menyelesaikan $\det(\lambda I - J(E^*)) = 0$ maka diperoleh:

$$\det = \begin{pmatrix} \lambda - (-0.00991) & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.00819 & \lambda - (-0.018) & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 1000 & \lambda - (-1.3666) & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda - (-2.734425 \times 10^{-6}) & 17.830875 \\ 0 & 0 & -0.00070746747 & -0.00820414031 & \lambda - (-0.0315683226) \end{pmatrix} = 0$$

$$\det = \begin{pmatrix} \lambda + 0.00991 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0.00819 & \lambda + 0.018 & 0 & 0 & 0 \\ 100 & 1000 & \lambda + 1.3666 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + 2.734425 \times 10^{-6} & 17.830875 \\ 0 & 0 & -0.00070746747 & -0.00820414031 & \lambda + 0.0315683226 \end{pmatrix} = 0$$

Berdasarkan perhitungan dari Maple yang terlampir pada lampiran 1, diperoleh persamaan karakteristiknya adalah:

$$(\lambda + 0.00991)(\lambda + 0.018)(\lambda + 1.3666)(0.14627 + 0.031747\lambda + \lambda^2) = 0$$

Setelah persamaan karakteristik diperoleh, selanjutnya menentukan titik kesetimbangan dengan menghitung nilai eigen dari persamaan karakteristik tersebut. Dihasilkan nilai eigen dari persamaan karakteristik yakni:

$$\lambda_1 = -1.36659999999973$$

$$\lambda_2 = -0.0158735425223605 + 0.382120147621277i$$

$$\lambda_3 = -0.0158735425223605 + 0.382120147621277i$$

$$\lambda_4 = -0.00991000000008732$$

$$\lambda_5 = -0.0180000000001235$$

Berdasarkan nilai eigen yang diperoleh yakni semua nilai eigen memiliki bagian real negatif. yaitu $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5 < 0$. Dari hasil yang diperoleh tersebut mengartikan bahwa jenis kestabilan titik kesetimbangan bebas

penyakit adalah stabil asimtotik lokal. secara biologis, hasil ini menunjukkan bahwa sistem cenderung menuju kondisi ketika sel kanker tetap ada dalam tubuh pada jumlah tertentu, yaitu sekitar $U^* = 4,2799 \times 10^7$ sesuai dengan parameter yang digunakan, respons imun humoral dan seluler mampu menekan pertumbuhan kanker, tetapi belum cukup kuat untuk menghilangkan sel kanker sepenuhnya.

4.1.5 Bilangan Reproduksi Dasar

Penentuan bilangan reproduksi dasar (R_0) pada model interaksi sistem imun dan sel kanker dilakukan menggunakan pendekatan *Next Generation Matrix*. Metode ini digunakan untuk mengetahui kemampuan sel kanker dalam berkembang di dalam sistem sebelum dikendalikan oleh respons imun. Langkah pertama dalam menentukan nilai (R_0) adalah mengidentifikasi kompartemen yang berperan langsung dalam pertumbuhan sel kanker. Pada model ini, kompartemen yang berkontribusi langsung adalah kompartemen sel kanker $U(t)$. Selanjutnya dilakukan proses linearisasi terhadap sistem persamaan diferensial di sekitar titik kesetimbangan bebas kanker $E_0 = (B_0, P_0, A_0, C_0, U_0)$ dengan $U_0 = 0$. Persamaan yang berkaitan langsung dengan kompartemen sel kanker adalah

$$\frac{dU}{dt} = rU \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \phi CU - \sigma AU$$

Linierisasi disekitar $U = 0$, dengan $C = C_0$ dan $A = A_0$ diperoleh:

$$\frac{dU}{dt} = rU - \phi C_0 U - \sigma A_0 U$$

Selanjutnya, sistem dipisahkan menjadi dua bagian, yaitu bagian pembentukan populasi baru dan bagian transisi. Bagian pembentukan populasi baru dinyatakan sebagai:

$$F(U) = rU,$$

Sedangkan bagian transisi dinyatakan sebagai:

$$V(U) = (\phi C_0 + \sigma A_0)U$$

Berdasarkan definisi *Next Generation Matrix*, diperoleh matriks

$$F = [r]$$

$$V = [\phi C_0 + \sigma A_0]$$

Invers dari matriks V adalah

$$V^{-1} = \left[\frac{1}{\phi C_0 + \sigma A_0} \right]$$

Sehingga matriks generasi berikutnya diperoleh:

$$K = FV^{-1} = \left[\frac{r}{\phi C_0 + \sigma A_0} \right]$$

Bilangan reproduksi dasar didefinisikan sebagai nilai eigen terbesar dari matriks

K, sehingga diperoleh:

$$R_0 = \left[\frac{r}{\phi C_0 + \sigma A_0} \right]$$

1. Kasus $R_0 > 1$

Mensubstitusi nilai parameter pada Tabel 2.1 dan nilai variabel pada titik kesetimbangan bebas kanker, yaitu:

$$C_0 = 80996.88474,$$

$$A_0 = 2.779435879 \times 10^9,$$

$$r = 0.9889,$$

$$\phi = 5 \times 10^{-9},$$

$$\sigma = 1 \times 10^{-10}.$$

Sehingga diperoleh:

$$R_0 = \frac{0.9889}{(5 \times 10^{-9})(80996.88474) + (1 \times 10^{-10})(2.779435879 \times 10^9)}$$

Hasil perhitungan bilangan reproduksi dasar menggunakan perhitungan manual maupun menggunakan bantuan *software* Maple yakni:

$$R_0 = 3,5527$$

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan *Next-Generation Matrix* diperoleh bilangan reproduksi dasar $R_0 > 1$, maka sel kanker masih memiliki kemampuan untuk berkembang di dalam sistem. Hal ini menunjukkan bahwa laju pertumbuhan sel kanker lebih besar dibandingkan kemampuan sistem imun dalam mengeliminasinya. Oleh karena itu, titik kesetimbangan bebas kanker bersifat tidak stabil dan sistem cenderung menuju titik kesetimbangan endemik.

Untuk melihat pengaruh peningkatan respons imun terhadap kemampuan sistem dalam menekan pertumbuhan sel kanker, dilakukan perubahan nilai parameter ϕ dan σ . Parameter ϕ menyatakan laju penghancuran sel kanker oleh CTL, sedangkan parameter σ menyatakan laju penghancuran sel kanker oleh antibodi.

2. Kasus $R_0 < 1$

Mensubstitusi perubahan nilai parameter ϕ dan σ sebagai berikut:

$$\phi = 5 \times 10^{-8},$$

$$\sigma = 1 \times 10^{-9}.$$

Sehingga diperoleh:

$$R_0 = \frac{0.9889}{(5 \times 10^{-8})(80996.88474) + (1 \times 10^{-9})(2.779435879 \times 10^9)}$$

Hasil perhitungan bilangan reproduksi dasar menggunakan perhitungan manual maupun menggunakan bantuan *software* Maple yakni:

$$R_0 = 0,3552$$

Berdasarkan hasil perhitungan menggunakan *Next-Generation Matrix* diperoleh bilangan reproduksi dasar $R_0 < 1$, maka Pada kondisi ini laju penghancuran sel kanker oleh antibodi dan CTL lebih besar dibandingkan laju pertumbuhan sel kanker. Akibatnya sel kanker tidak mampu mempertahankan keberadaannya di dalam sistem dan cenderung mengalami penurunan menuju nol. Dengan demikian titik kesetimbangan bebas kanker menjadi stabil dan sistem cenderung menuju kondisi bebas kanker.

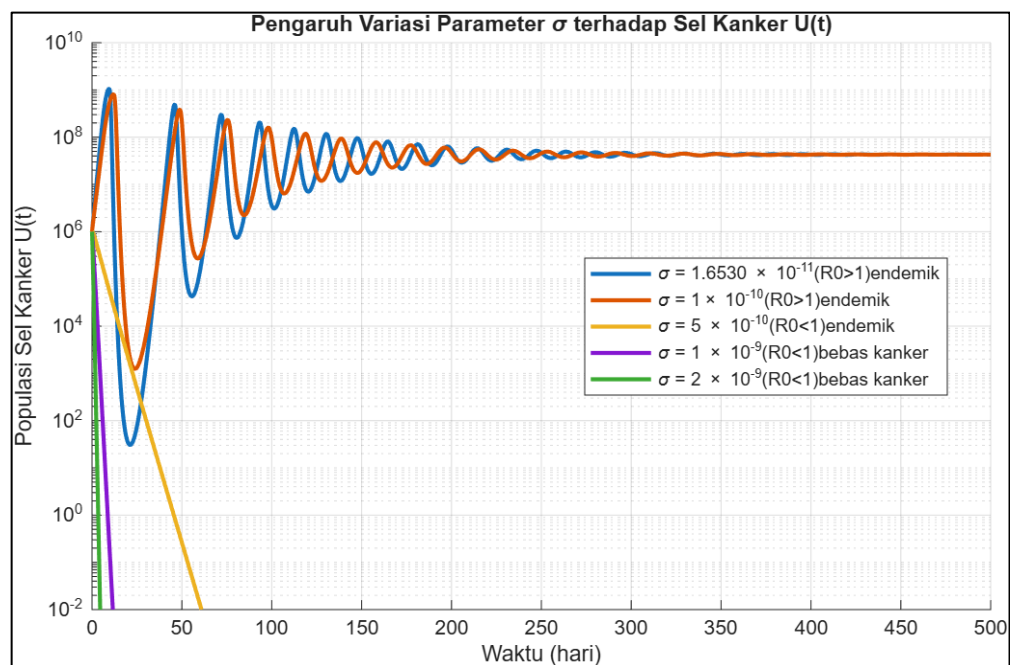
Berdasarkan kedua kondisi tersebut dapat diketahui bahwa bilangan reproduksi dasar R_0 berperan sebagai nilai ambang (*threshold*) dalam menentukan keberlangsungan populasi sel kanker di dalam sistem. Ketika $R_0 > 1$, sel kanker masih mampu berkembang sehingga sistem cenderung menuju titik kesetimbangan endemik. Sebaliknya, Ketika $R_0 < 1$, sel kanker tidak mampu mempertahankan keberadaannya sehingga sistem cenderung menuju titik kesetimbangan bebas kanker. Dengan demikian, peningkatan laju penghancuran sel kanker oleh CTL dan antibodi dapat menurunkan nilai R_0 dan meningkatkan efektivitas respons imun dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker.

4.2 Simulasi Numerik Model Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker dengan Respons Humoral dan Seluler

Simulasi numerik dilakukan untuk menggambarkan perilaku dinamik model interaksi sistem imun dan sel kanker dengan respons humoral dan seluler. Simulasi

dilakukan menggunakan metode ODE45 pada *software* MATLAB. Model terdiri atas lima kompartemen, yaitu sel B $B(t)$, sel plasma $P(t)$, antibodi $A(t)$, sel T sitotoksik $C(t)$, dan sel kanker $U(t)$. Simulasi dilakukan dalam dua tahap. Tahap pertama adalah menjalankan model menggunakan nilai parameter dasar pada Tabel 2.1. Tahap kedua adalah melakukan variasi parameter σ dan ϕ , karena kedua parameter tersebut berhubungan langsung dengan penurunan populasi sel kanker melalui suku $-\sigma AU$ dan $-\phi CU$. Parameter σ merepresentasikan respons imun humoral melalui aktivitas antibodi, sedangkan parameter ϕ merepresentasikan respons imun seluler melalui aktivitas sel T sitotoksik (CTL). Oleh karena itu, variasi kedua parameter tersebut digunakan untuk mengkaji pengaruh respons humoral dan seluler terhadap dinamika pertumbuhan sel kanker.

4.2.1 Pengaruh Variasi Parameter σ sebagai Laju Pembunuhan Sel Kanker oleh Antibodi pada Respons Imun Humoral



Gambar 4.1 Pengaruh Variasi Parameter σ terhadap Sel Kanker $U(t)$

Berdasarkan Gambar 4.1, variasi parameter σ memberikan pengaruh yang signifikan terhadap dinamika populasi sel kanker $U(t)$. Pada awal simulasi, seluruh kurva berawal dari kondisi yang sama, yaitu sebesar 10^6 sel kanker. Untuk nilai $\sigma = 1,6530 \times 10^{-11}$ dan $\sigma = 5 \times 10^{-11}$, populasi sel kanker terlebih dahulu mengalami peningkatan yang sangat cepat hingga mencapai puncak pertama pada sekitar hari ke-8 sampai hari ke-12 dengan jumlah populasi mendekati 10^9 sel. Setelah mencapai puncak tersebut, populasi sel kanker mengalami penurunan tajam hingga mencapai nilai minimum pada sekitar hari ke-20 sampai hari ke-35.

Setelah fase penurunan tersebut, populasi sel kanker kembali meningkat sehingga membentuk pola osilasi yang berulang. Namun, amplitudo osilasi semakin mengecil seiring bertambahnya waktu simulasi. Pada rentang waktu sekitar hari ke-300 hingga hari ke-500, solusi sistem mulai mendekati suatu nilai konstan. Berdasarkan Tabel 4.1, pada hari ke-500 diperoleh populasi sel kanker sebesar $4,27 \times 10^7$ sel untuk $\sigma = 1,6530 \times 10^{-11}$ dan $4,29 \times 10^7$ sel untuk $\sigma = 5 \times 10^{-11}$. Nilai tersebut sangat dekat dengan titik kesetimbangan endemik yang diperoleh dari analisis matematis, yaitu $U^* = 4,279927082 \times 10^7$. Hal ini menunjukkan bahwa sistem menuju titik kesetimbangan endemik E_1 yang stabil asimtotik lokal. Secara biologis, kondisi ini menunjukkan bahwa sel kanker masih mampu bertahan dalam tubuh meskipun pertumbuhannya dapat dikendalikan oleh sistem imun.

Perubahan perilaku sistem mulai terlihat ketika nilai parameter ditingkatkan menjadi $\sigma = 5 \times 10^{-10}$. Pada kondisi ini populasi sel kanker mengalami penurunan yang jauh lebih cepat dibandingkan dua variasi

sebelumnya. Berdasarkan Tabel 4.1, pada hari ke-60 populasi sel kanker telah turun menjadi $1,31 \times 10^{-2}$ sel dan terus berkurang hingga mencapai orde 10^{-72} pada hari ke-500. Nilai tersebut secara biologis dapat dianggap nol sehingga menunjukkan bahwa populasi sel kanker telah dieliminasi dari sistem.

Hasil yang serupa juga diperoleh untuk $\sigma = 1 \times 10^{-9}$ dan $\sigma = 2 \times 10^{-9}$. Pada kedua variasi tersebut populasi sel kanker mengalami penurunan yang sangat cepat sejak awal simulasi dan mendekati nol dalam waktu kurang dari 20 hari. Setelah itu tidak terjadi peningkatan kembali hingga akhir simulasi. Kondisi ini menunjukkan bahwa peningkatan efektivitas antibodi mampu menekan pertumbuhan sel kanker secara optimal sehingga sistem bergerak menuju keadaan bebas kanker. Secara matematis, fenomena tersebut sesuai dengan suku $-\sigma AU$ pada model yang menyatakan bahwa laju penghancuran sel kanker berbanding lurus dengan nilai σ . Semakin besar nilai σ , semakin besar kemampuan antibodi dalam menghancurkan sel kanker. Akibatnya, pertumbuhan sel kanker semakin terhambat dan peluang sistem untuk mencapai kondisi bebas kanker menjadi semakin besar.

Hasil simulasi numerik ini juga konsisten dengan analisis kestabilan yang telah dilakukan sebelumnya. Pada nilai σ yang relatif kecil, sistem menuju titik kesetimbangan endemik E_1 yang stabil asimtotik lokal sehingga populasi sel kanker tetap bertahan pada jumlah tertentu. Sebaliknya, pada nilai σ yang lebih besar, populasi sel kanker terus menurun hingga mendekati nol sehingga sistem cenderung menuju kondisi bebas kanker. Dengan demikian, parameter σ memiliki peran yang sangat penting dalam menentukan keberhasilan respons imun humoral dalam mengendalikan perkembangan sel kanker.

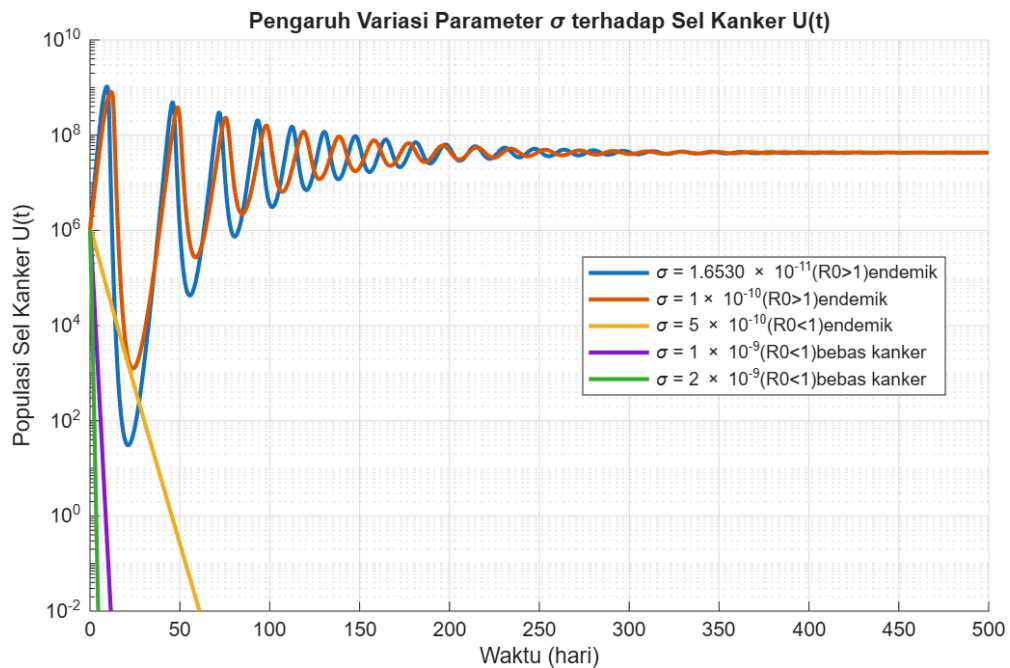
Tabel 4.1 Hasil Simulasi Parameter σ terhadap Populasi Sel Kanker

t (hari)	σ_1 $= 1,653 \times 10^{-11}$	σ_2 $= 5 \times 10^{-11}$	σ_3 $= 5 \times 10^{-10}$	σ_4 $= 1 \times 10^{-9}$	σ_5 $= 2 \times 10^{-9}$
0	$1,00 \times 10^6$	$1,00 \times 10^6$	$1,00 \times 10^6$	$1,00 \times 10^6$	$1,00 \times 10^6$
60	$1,41 \times 10^5$	$2,94 \times 10^5$	$1,31 \times 10^{-2}$	$2,20 \times 10^{-11}$	0
120	$7,04 \times 10^6$	$1,04 \times 10^8$	$1,11 \times 10^{-10}$	$1,66 \times 10^{-11}$	0
180	$6,61 \times 10^7$	$5,39 \times 10^7$	$1,92 \times 10^{-19}$	$4,66 \times 10^{-11}$	0
240	$3,47 \times 10^7$	$3,99 \times 10^7$	$8,02 \times 10^{-29}$	$1,70 \times 10^{-12}$	$1,68 \times 10^{-12}$
300	$4,37 \times 10^7$	$3,99 \times 10^7$	$1,27 \times 10^{-38}$	0	$4,59 \times 10^{-11}$
360	$4,36 \times 10^7$	$4,19 \times 10^7$	$1,08 \times 10^{-48}$	$6,90 \times 10^{-14}$	$3,26 \times 10^{-12}$
420	$4,22 \times 10^7$	$4,28 \times 10^7$	$6,50 \times 10^{-59}$	0	$5,77 \times 10^{-12}$
480	$4,29 \times 10^7$	$4,29 \times 10^7$	$3,16 \times 10^{-69}$	$7,16 \times 10^{-12}$	$2,22 \times 10^{-11}$
500	$4,27 \times 10^7$	$4,29 \times 10^7$	$1,12 \times 10^{-72}$	$6,10 \times 10^{-12}$	$2,37 \times 10^{-12}$

Berdasarkan Tabel 4.1 terlihat bahwa pada variasi parameter $\sigma_1 = 1,6530 \times 10^{-11}$ dan $\sigma_2 = 5 \times 10^{-11}$, populasi sel kanker pada akhir simulasi mendekati nilai sekitar 4×10^7 sel. Nilai tersebut sangat dekat dengan titik kesetimbangan endemik yang diperoleh dari hasil analisis matematis. Hal ini menunjukkan bahwa solusi sistem menuju titik kesetimbangan endemik E_1 yang stabil asimtotik lokal.

Sementara itu, pada variasi $\sigma_3 = 5 \times 10^{-10}$, $\sigma_4 = 1 \times 10^{-9}$, dan $\sigma_5 = 2 \times 10^{-9}$, populasi sel kanker menurun secara terus-menerus hingga mendekati nol dan tidak menunjukkan pertumbuhan kembali selama simulasi berlangsung. Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan nilai σ mampu mengubah perilaku sistem dari kondisi endemik menuju kondisi bebas kanker.

4.2.2 Pengaruh Variasi Parameter ϕ sebagai Laju Pembunuhan Sel Kanker oleh CTL pada Respons Imun Seluler



Gambar 4.2 Pengaruh Variasi Parameter ϕ terhadap Sel Kanker $U(t)$

Berdasarkan Gambar 4.2, variasi parameter ϕ memberikan pengaruh terhadap dinamika populasi sel kanker $U(t)$. Pada awal simulasi seluruh kurva berawal dari kondisi yang sama, yaitu sebesar 10^6 sel kanker. Selanjutnya populasi sel kanker mengalami peningkatan yang sangat cepat hingga mencapai puncak pertama pada sekitar hari ke-8 sampai hari ke-12 dengan jumlah populasi mendekati 10^9 sel. Setelah mencapai puncak pertama tersebut, populasi sel kanker mengalami penurunan tajam hingga mencapai nilai minimum pada rentang hari ke-20 sampai hari ke-40. Besarnya nilai minimum yang dicapai berbeda untuk setiap variasi parameter ϕ . Untuk nilai ϕ yang relatif kecil, yaitu $1,9169 \times 10^{-10}$ dan 5×10^{-9} , populasi sel kanker mengalami penurunan yang lebih dalam sebelum kembali meningkat. Berdasarkan Tabel 4.2, pada hari ke-60 populasi sel kanker masing-masing sebesar $1,41 \times 10^5$ sel dan $2,39 \times 10^6$ sel. Setelah

mencapai nilai minimum tersebut, populasi sel kanker kembali meningkat dan membentuk osilasi yang cukup besar sebelum akhirnya mendekati suatu nilai konstan. Sementara itu, pada nilai ϕ yang lebih besar, yaitu 2×10^{-8} , 5×10^{-8} , dan 1×10^{-7} , pola osilasi masih muncul tetapi amplitudonya cenderung lebih kecil. Selain itu, populasi sel kanker tidak mengalami penurunan sedalam dua variasi sebelumnya. Pada hari ke-60 diperoleh populasi sel kanker masing-masing sebesar $2,07 \times 10^7$ sel, $1,15 \times 10^8$ sel, dan $6,74 \times 10^6$ sel. Perbedaan ini menunjukkan bahwa peningkatan nilai ϕ memengaruhi kecepatan respons sistem dalam mencapai keadaan setimbang serta memengaruhi pola osilasi yang terjadi selama fase transien.

Seiring bertambahnya waktu simulasi, amplitudo osilasi seluruh kurva semakin mengecil hingga mendekati suatu nilai konstan. Pada rentang waktu sekitar hari ke-300 hingga hari ke-500, seluruh solusi sistem mulai menunjukkan perilaku konvergen menuju nilai yang hampir sama. Berdasarkan Tabel 4.2, pada hari ke-500 diperoleh populasi sel kanker sebesar $4,27 \times 10^7$ sel untuk ϕ_1 , $4,27 \times 10^7$ sel untuk ϕ_2 , $4,28 \times 10^7$ sel untuk ϕ_3 , $4,26 \times 10^7$ sel untuk ϕ_4 , dan $4,08 \times 10^7$ sel untuk ϕ_5 . Nilai-nilai tersebut sangat dekat dengan titik kesetimbangan endemik yang diperoleh dari analisis matematis, yaitu $U^* = 4,279927082 \times 10^7$.

Hasil ini menunjukkan bahwa seluruh variasi parameter ϕ yang digunakan masih mengarahkan sistem menuju titik kesetimbangan endemik E_1 . Dengan kata lain, meskipun peningkatan nilai ϕ memengaruhi pola dinamika dan kecepatan respons sistem, perubahan tersebut belum cukup untuk menghilangkan sel kanker secara permanen dari sistem. Populasi sel kanker tetap bertahan pada jumlah

tertentu dalam jangka panjang. Secara matematis, fenomena ini sesuai dengan suku $-\phi CU$ pada model yang menyatakan bahwa laju penghancuran sel kanker berbanding lurus dengan nilai ϕ . Semakin besar nilai ϕ , semakin besar kemampuan sel T sitotoksik (CTL) dalam menghancurkan sel kanker. Akan tetapi, pada rentang parameter yang digunakan dalam penelitian ini, peningkatan kemampuan CTL hanya memengaruhi perilaku transien sistem dan tidak mengubah keadaan akhir sistem yang tetap menuju titik kesetimbangan endemik.

Secara biologis, hasil ini menunjukkan bahwa respons imun seluler yang dimediasi oleh CTL memang berperan dalam menekan pertumbuhan sel kanker, namun efektivitas CTL pada rentang parameter yang digunakan belum cukup kuat untuk mengeliminasi sel kanker sepenuhnya. Sel kanker masih mampu bertahan dan mencapai keadaan setimbang dengan sistem imun. Hal ini berbeda dengan variasi parameter σ , di mana peningkatan efektivitas antibodi dapat mengarahkan sistem menuju kondisi bebas kanker.

Tabel 4.2 Hasil Simulasi Parameter ϕ terhadap Populasi Sel Kanker

t (Hari)	ϕ_1 $= 1,916 \times 10^{-10}$	ϕ_2 $= 5 \times 10^{-9}$	ϕ_3 $= 2 \times 10^{-8}$	ϕ_4 $= 5 \times 10^{-8}$	ϕ_5 $= 1 \times 10^{-7}$
0	$1,00 \times 10^6$	$1,00 \times 10^6$	$1,00 \times 10^6$	$1,00 \times 10^6$	$1,00 \times 10^6$
60	$1,41 \times 10^5$	$2,39 \times 10^6$	$2,07 \times 10^7$	$1,15 \times 10^8$	$6,74 \times 10^6$
120	$7,04 \times 10^6$	$2,48 \times 10^7$	$9,36 \times 10^7$	$7,01 \times 10^7$	$4,05 \times 10^7$
180	$6,61 \times 10^7$	$3,76 \times 10^7$	$2,68 \times 10^7$	$3,61 \times 10^7$	$3,73 \times 10^7$
240	$3,47 \times 10^7$	$4,92 \times 10^7$	$4,76 \times 10^7$	$3,95 \times 10^7$	$4,27 \times 10^7$
300	$4,37 \times 10^7$	$3,98 \times 10^7$	$4,30 \times 10^7$	$4,49 \times 10^7$	$4,01 \times 10^7$
360	$4,36 \times 10^7$	$4,32 \times 10^7$	$4,18 \times 10^7$	$4,19 \times 10^7$	$4,11 \times 10^7$
420	$4,22 \times 10^7$	$4,30 \times 10^7$	$4,30 \times 10^7$	$4,26 \times 10^7$	$4,08 \times 10^7$
480	$4,29 \times 10^7$	$4,26 \times 10^7$	$4,26 \times 10^7$	$4,27 \times 10^7$	$4,09 \times 10^7$
500	$4,27 \times 10^7$	$4,27 \times 10^7$	$4,28 \times 10^7$	$4,26 \times 10^7$	$4,08 \times 10^7$

Berdasarkan Tabel 4.2 terlihat bahwa seluruh variasi parameter ϕ menghasilkan populasi sel kanker yang pada akhir simulasi mendekati nilai sekitar 4×10^7 sel. Meskipun terdapat perbedaan dinamika pada fase awal dan pertengahan simulasi, seluruh solusi sistem tetap menuju titik kesetimbangan endemik E_1 . Hasil ini menunjukkan bahwa peningkatan nilai ϕ memengaruhi perilaku transien sistem, tetapi belum cukup untuk mengubah kondisi sistem menjadi bebas kanker. Oleh karena itu, hasil simulasi numerik mendukung hasil analisis kestabilan yang menunjukkan bahwa titik kesetimbangan endemik E_1 bersifat stabil asimtotik lokal.

4.3 Kesehatan Dalam Perspektif Islam

Kesehatan merupakan salah satu nikmat yang sangat penting dalam kehidupan manusia dan menjadi bagian dari amanah yang harus dijaga. Dalam Islam, kesehatan tidak hanya dipahami sebagai kondisi bebas dari penyakit, tetapi juga mencakup keseimbangan antara aspek fisik, mental, dan spiritual. Tubuh manusia dipandang sebagai titipan dari Allah SWT yang harus dijaga dengan baik agar dapat digunakan dalam menjalankan ibadah dan aktivitas kehidupan secara optimal.

Berdasarkan perspektif ilmiah, kesehatan tubuh sangat dipengaruhi oleh kemampuan sistem imun dalam menjaga kestabilan kondisi internal tubuh. Sistem imun berfungsi sebagai mekanisme pertahanan alami yang mampu mengenali dan menghancurkan zat asing maupun sel abnormal, termasuk sel kanker (Abbas dkk., 2023). Ketika sistem imun bekerja secara optimal, tubuh mampu menjaga keseimbangan antara pertumbuhan dan kematian sel. Namun, pada kondisi tertentu seperti kanker, keseimbangan tersebut terganggu sehingga sel berkembang secara tidak terkendali.

Manusia diciptakan dalam bentuk yang sempurna dan seimbang. Hal ini sebagaimana firman Allah SWT dalam Al-Qur'an (Kemenag, 2022), yakni:

لَقَدْ خَلَقْنَا الْإِنْسَانَ فِي أَحْسَنِ تَقْوِيمٍ ﴿٤﴾

Artinya: “*Sungguh, Kami benar-benar telah menciptakan manusia dalam bentuk yang sebaik-baiknya.*” (QS. At-tin/95:4)

Menurut M. Quraish Shihab dalam tafsirnya, ayat ini menunjukkan bahwa manusia diciptakan dengan struktur fisik dan sistem yang sangat sempurna, baik dari segi bentuk maupun fungsi organ tubuhnya, termasuk sistem pertahanan tubuh (Shihab, 2002). Hal ini mengindikasikan bahwa kesehatan merupakan kondisi alami yang harus dijaga, sedangkan penyakit muncul akibat terganggunya keseimbangan tersebut. Islam juga mendorong umatnya untuk menjaga kekuatan fisik sebagai bagian dari kualitas seorang mukmin. Rasulullah SAW bersabda dalam Shahih Muslim:

عَنْ أَبِي هُرَيْرَةَ رَضِيَ اللَّهُ عَنْهُ قَالَ: قَالَ رَسُولُ اللَّهِ صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ: *الْمُؤْمِنُ الْقَوِيُّ خَيْرٌ وَأَحَبُّ إِلَيَّ اللَّهُ مِنَ الْمُؤْمِنِ الضَّعِيفِ، وَفِي كُلِّ خَيْرٍ، إِحْرَصْ عَلَى مَا يَنْفَعُكَ وَاسْتَعِزْ بِاللَّهِ وَلَا تَعْجِزْ، وَإِنْ أَصَابَكَ شَيْءٌ فَلَا تَقُلْ: لَوْ أَنِّي فَعَلْتُ كَانَ كَذَا وَكَذَا، وَلَكِنْ قُلْ: قَدَّرَ اللَّهُ وَمَا شَاءَ فَعَلَ، فَإِنَّ لَوْ تَفْتَحُ عَمَلَ الشَّيْطَانِ* (رواه مسلم)

Artinya: “*Dari Abu Hurairah Radhiyallahu anhu, beliau berkata, Rasulullah Shallallahu ‘alaihi wa sallam bersabda, Mukmin yang kuat lebih baik dan lebih dicintai Allah SWT daripada Mukmin yang lemah; dan pada keduanya ada kebaikan. Bersungguh-sungguhlah untuk mendapatkan apa yang bermanfaat bagimu dan mintalah pertolongan kepada Allah SWT (dalam segala urusanmu) serta janganlah sekali-kali engkau merasa lemah. Apabila engkau tertimpa musibah, janganlah engkau berkata, Seandainya aku berbuat demikian, tentu tidak akan begini dan begitu, tetapi katakanlah, Ini telah ditakdirkan Allah SWT, dan Allah SWT berbuat apa saja yang Dia kehendaki, karena ucapan seandainya akan membuka (pintu) perbuatan syaitan.*” (HR. Muslim)

Hadis ini menunjukkan bahwa menjaga kesehatan dan kekuatan tubuh merupakan hal yang dianjurkan dalam Islam. Dalam konteks ilmiah, kekuatan tubuh dapat dikaitkan dengan kondisi sistem imun yang optimal, yang berperan

dalam melawan berbagai penyakit, termasuk dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker.

Islam juga mengajarkan pentingnya menjaga pola hidup yang seimbang. Pola hidup yang tidak sehat dapat memicu berbagai penyakit kronis, termasuk kanker. Dalam ilmu kesehatan modern, faktor gaya hidup seperti pola makan, aktivitas fisik, dan paparan zat berbahaya memiliki peran penting dalam menentukan kondisi kesehatan seseorang. Oleh karena itu, menjaga pola hidup sehat dapat dipandang sebagai bentuk ikhtiar dalam mencegah penyakit.

Faktor kondisi psikologis juga memiliki pengaruh terhadap kesehatan tubuh. Penelitian dalam bidang kesehatan menunjukkan bahwa stres yang berkepanjangan dapat melemahkan sistem imun dan memperburuk kondisi penyakit (Segerstrom & Miller, 2004). Dalam Islam, pengendalian emosi dan kesabaran merupakan nilai penting dalam menghadapi berbagai ujian kehidupan, termasuk penyakit. Allah SWT berfirman (Kemenag, 2022):

لَنَبْلُوَنَّكُمْ بِشَيْءٍ مِّنَ الْخَوْفِ وَالْجُوعِ وَنَقْصٍ مِّنَ الْأَمْوَالِ وَالْأَنْفُسِ وَالثَّمَرَاتِ وَبَشِّرِ الصَّابِرِينَ ﴿١٥٥﴾

Artinya: “Dan Kami pasti akan menguji kamu dengan sedikit ketakutan, kelaparan, kekurangan harta, jiwa, dan buah-buahan. Dan sampaikanlah (wahai Nabi Muhammad SAW) kabar gembira kepada orang-orang yang sabar.” (QS. Al-Baqarah/2:155)

Ayat ini menunjukkan bahwa penyakit merupakan bagian dari ujian kehidupan yang harus dihadapi dengan kesabaran. Sikap sabar tidak hanya memberikan ketenangan batin, tetapi juga berkontribusi terhadap kestabilan kondisi tubuh secara fisiologis. Islam juga mengajarkan pentingnya tawakal setelah melakukan ikhtiar. Dalam konteks kesehatan, manusia diperintahkan untuk berusaha menjaga kesehatan dan mencari pengobatan, namun tetap menyerahkan hasil akhirnya kepada Allah SWT. Hal ini sebagaimana firman Allah SWT (Kemenag, 2022):

فَمَا رَحِمَهُ مِنَ اللَّهِ لَئِنْ هُمْ ءَلَوْ كُنْتُمْ فَظًّا غَلِيظَ الْقَلْبِ لَانْقَضُوا مِنْ حَوْلِكَ ۖ فَاعْفُ عَنْهُمْ وَاسْتَغْفِرْ لَهُمْ وَشَاوِرْهُمْ فِي الْأَمْرِ فَإِذَا عَزَمْتَ فَتَوَكَّلْ عَلَى اللَّهِ ۚ إِنَّ اللَّهَ يُحِبُّ الْمُتَوَكِّلِينَ ﴿١٥٩﴾

Artinya: “Maka, berkat rahmat Allah SWT engkau (Nabi Muhammad SAW) berlaku lemah lembut terhadap mereka. Seandainya engkau bersikap keras dan berhati kasar, tentulah mereka akan menjauh dari sekitarmu. Oleh karena itu, maafkanlah mereka, mohonkanlah ampunan untuk mereka, dan bermusyawarahlah dengan mereka dalam segala urusan (penting). Kemudian, apabila engkau telah membulatkan tekad, bertawakallah kepada Allah SWT. Sesungguhnya Allah SWT mencintai orang-orang yang bertawakkal.” (Ali ‘Imran/3:159)

Pemodelan matematika interaksi antara sistem imun dan sel kanker dapat dipandang sebagai salah satu bentuk ikhtiar ilmiah dalam memahami mekanisme penyakit. Dengan pendekatan matematis, interaksi kompleks antara sel kanker dan sistem imun dapat dianalisis secara sistematis untuk mengetahui kondisi yang memungkinkan sistem imun mampu mengendalikan pertumbuhan sel kanker. Selain itu, konsep keseimbangan dalam Islam juga dapat dikaitkan dengan hasil analisis dinamik dalam penelitian ini. Kestabilan sistem menunjukkan kondisi di mana sistem berada dalam keadaan seimbang. Jika titik kesetimbangan bersifat stabil, maka kondisi tersebut mencerminkan kemampuan tubuh dalam mengendalikan pertumbuhan sel kanker. Sebaliknya, jika sistem tidak stabil, maka menunjukkan adanya gangguan yang menyebabkan sel kanker berkembang secara tidak terkendali.

Dengan demikian, konsep kesehatan dalam Islam memiliki keterkaitan yang erat dengan ilmu pengetahuan modern. Islam tidak hanya mengajarkan pentingnya menjaga kesehatan melalui pola hidup yang baik, tetapi juga memberikan panduan dalam menghadapi penyakit melalui kesabaran, ikhtiar, dan tawakkal. Dalam analisis matematis terhadap interaksi sistem imun dan sel kanker dapat menjadi salah satu bentuk usaha manusia dalam memahami keteraturan yang telah diciptakan oleh Allah SWT.

BAB V

PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan tujuan dan hasil pembahasan bab sebelumnya, diperoleh beberapa kesimpulan sebagai berikut:

1. Berdasarkan analisis dinamik model matematika interaksi antara sistem imun dan sel kanker diperoleh:

- a. Titik kesetimbangan bebas kanker $U = 0$, $E_0 = (B_0, P_0, A_0, C_0, U_0) =$

$$\left(\frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u}, \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu}, \frac{k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta}, \frac{s}{\varepsilon}, 0 \right).$$
 Kemudian

disubstitusi nilai parameter pada tabel (2.1) dengan menggunakan *software*

Maple maka titik kesetimbangan bebas kanker menjadi $E_0 =$

$$((B_0, P_0, A_0, C_0, U_0) = (6.843922652 \times 10^6, 3.113984807 \times 10^6, 2.779435879 \times 10^9, 80996.88474, 0)).$$

- b. Titik kesetimbangan endemik (E^*) diperoleh ketika $U \neq 0$ yaitu:

$$B^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u} = 6.843922652 \times 10^6$$

$$P^* = \frac{kb(1-u)(\Lambda u + bu - b)}{\Lambda u \mu} = 3.113984807 \times 10^6$$

$$A^* = \frac{k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta} = 2.77943587 \times 10^9$$

$$C^* = \frac{s}{\varepsilon + (\beta - p)U^*} = 4.754242247 \times 10^9$$

$$U^* = \frac{-\left[\frac{r\varepsilon}{n} + (\beta - p)\left(\frac{\sigma k(\Lambda u + bu - b)(\alpha \mu + b\delta - b\delta u)}{\Lambda u \mu \theta} - r\right)\right] \pm \sqrt{\Delta}}{2^{\frac{r(\beta - p)}{n}}} = 4.279927082 \times 10^7$$

Dengan

$$\Delta = \left[\frac{r\varepsilon}{n} + (\beta - p) \left(\frac{\sigma k(\Lambda u - b(1-u))(\alpha\mu + \delta b(1-u))}{\Lambda u\mu\theta} - r \right) \right]^2 - 4 \left(\frac{r(\beta - p)}{n} \right) \left[\phi s + \varepsilon \left(\frac{\sigma k(\Lambda u - b(1-u))(\alpha\mu + \delta b(1-u))}{\Lambda u\mu\theta} - r \right) \right]$$

Hasil analisis kestabilan untuk nilai parameter di Tabel (2.1) menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas kanker bersifat tidak stabil, sedangkan titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal.

- c. Berdasarkan hasil perhitungan bilangan reproduksi dasar menggunakan metode Next Generation Matrix diperoleh dua kondisi, yaitu $R_0 = 3,553 > 1$ dan $R_0 = 0,3552 < 1$. Pada kondisi $R_0 > 1$, sel kanker masih memiliki kemampuan untuk berkembang dalam sistem sehingga titik kesetimbangan bebas kanker bersifat tidak stabil. Sebaliknya, pada kondisi $R_0 < 1$, sel kanker tidak mampu mempertahankan keberadaannya dalam sistem sehingga titik kesetimbangan bebas kanker menjadi stabil. Hasil ini menunjukkan bahwa bilangan reproduksi dasar R_0 berperan sebagai nilai ambang (*threshold*) yang menentukan keberlangsungan populasi sel kanker dalam sistem.
2. Berdasarkan hasil simulasi numerik menggunakan metode ODE45, variasi parameter σ dan ϕ memberikan pengaruh yang signifikan terhadap dinamika populasi sel kanker $U(t)$. Peningkatan nilai σ memperkuat respons imun humoral melalui antibodi sehingga pertumbuhan sel kanker semakin tertekan. Sementara itu, peningkatan nilai ϕ memperkuat respons imun seluler melalui aktivitas sel T sitotoksik (CTL) sehingga laju penghancuran sel kanker semakin meningkat. Hasil simulasi menunjukkan bahwa respons imun humoral dan respons imun seluler berperan penting dalam mengendalikan pertumbuhan sel

kanker. Pada kondisi $R_0 > 1$, sel kanker masih mampu bertahan dan berkembang dalam sistem, sedangkan pada kondisi $R_0 < 1$, populasi sel kanker menurun hingga mendekati nol sehingga sistem cenderung menuju kondisi bebas kanker.

5.2 Saran

Berdasarkan hasil penelitian yang telah dilakukan, disarankan untuk mengembangkan model lebih lanjut dengan memasukkan faktor-faktor tambahan yang dapat mempengaruhi dinamika interaksi antara sistem imun dan sel kanker, seperti pengaruh terapi, lingkungan mikro tumor, serta mekanisme resistensi sel kanker terhadap sistem imun. Selain itu, penelitian selanjutnya dapat mempertimbangkan penggunaan metode numerik yang berbeda atau pendekatan analisis yang lebih mendalam untuk memperoleh hasil yang lebih komprehensif.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbas, A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2023). *Basic immunology: Functions and disorders of the immune system* (7th ed.). Philadelphia: Elsevier.
- Al-Bukhari, M. bin I. (2002). *Shahih al-Bukhari*. Beirut: Dar Ibn Katsir.
- Al-Qaradawi, Y. (1997). *The lawful and the prohibited in Islam*. Indianapolis: American Trust Publications.
- An-Nawawi, I. (2009). *Syarah Shahih Muslim*. Jakarta: Darus Sunnah.
- Bartle, R. G., & Sherbert, D. R. (2011). *Introduction to real analysis* (4th ed.). Hoboken: John Wiley & Sons.
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2009). *Elementary differential equations and boundary value problems* (9th ed.). Hoboken: Wiley.
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2017). *Elementary differential equations and boundary value problems* (11th ed.). Hoboken: Wiley.
- Calder, P. C. (2020). Nutrition, immunity and COVID-19. *BMJ Nutrition, Prevention & Health*, 3(1), 74–92. <https://doi.org/10.1136/bmjnph-2020-000085>.
- DeVita, V. T., Lawrence, T. S., & Rosenberg, S. A. (2015). *Cancer: Principles & practice of oncology* (10th ed.). Philadelphia: Wolters Kluwer.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J. A. P., & Roberts, M. G. (2010). The construction of next-generation matrices for compartmental epidemic models. *Journal of the Royal Society Interface*, 7(47), 873–885. <https://doi.org/10.1098/rsif.2009.0386>.
- Dunn, G. P., Bruce, A. T., Ikeda, H., Old, L. J., & Schreiber, R. D. (2002). Cancer immunoediting: From immunosurveillance to tumor escape. *Nature Immunology*, 3(11), 991–998. <https://doi.org/10.1038/ni1102-991>.
- Ghosh, S., Banerjee, S., Tran, H., & Tsygvintsev, A. (2017). Humoral and cell-mediated responses on cancer immune system: A study based on mathematical modeling. *Bulletin of Mathematical Biology*.
- Glaser, R., & Kiecolt-Glaser, J. K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: Implications for health. *Nature Reviews Immunology*, 5, 243–251. <https://doi.org/10.1038/nri1571>.
- 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>.

- Hirsch, M. W., Smale, S., & Devaney, R. L. (2013). *Differential equations, dynamical systems, and an introduction to chaos* (3rd ed.). Waltham: Academic Press.
- Ibnu Katsir. (2004). *Tafsir Ibnu Katsir*. Jakarta: Pustaka Imam Asy-Syafi'i.
- International Agency for Research on Cancer. (2015). Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology*, 16(16), 1599–1600. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00444-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00444-1).
- Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (2001). *Immunobiology* (5th ed.). New York: Garland Science.
- Janeway, C. A., Travers, P., Walport, M., & Shlomchik, M. (2017). *Immunobiology: The immune system in health and disease*. New York: Garland Science.
- Kementerian Agama Republik Indonesia. (2022). *Qur'an Kemenag*. Jakarta: Lajnah Pentashihan Mushaf Al-Qur'an.
- Kirschner, D., & Panetta, J. C. (1998). Modeling immunotherapy of the tumor–immune interaction. *Journal of Mathematical Biology*, 37(3), 235–252. <https://doi.org/10.1007/s002850050127>.
- Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A., & Perelson, A. S. (1994). Nonlinear dynamics of immunogenic tumors. *Bulletin of Mathematical Biology*, 56(2), 295–321. <https://doi.org/10.1007/BF02460644>.
- LPPOM MUI. (2020). *Panduan umum sistem jaminan halal (HAS 23000)*. Bogor: LPPOM MUI.
- Marsden, J. E., & Tromba, A. J. (2012). *Vector calculus* (6th ed.). New York: W. H. Freeman and Company.
- Murphy, K., & Weaver, C. (2017). *Janeway's immunobiology* (9th ed.). New York: W. W. Norton & Company.
- Murray, J. D. (2002). *Mathematical biology I: An introduction* (3rd ed.). New York: Springer.
- Muslim bin al-Hajjaj. (2006). *Shahih Muslim*. Riyadh: Dar Thayyibah.
- Parham, P. (2015). *The immune system* (4th ed.). New York: Garland Science.
- Perelson, A. S. (1976). Mathematical models of humoral immune response. *Theoretical Immunology*, 177–242.

- Perelson, A. S., & Weisbuch, G. (1997). Immunology for physicists. *Reviews of Modern Physics*, 69(4), 1219–1267. <https://doi.org/10.1103/RevModPhys.69.1219>.
- Perko, L. (2001). *Differential equations and dynamical systems* (3rd ed.). New York: Springer.
- Rahman, F. (1998). *Health and medicine in the Islamic tradition: Change and identity*. Chicago: ABC International Group/Kazi Publications.
- Scott, A. M., Wolchok, J. D., & Old, L. J. (2012). Antibody therapy of cancer. *Nature Reviews Cancer*, 12(4), 278–287. <https://doi.org/10.1038/nrc3236>.
- Segerstrom, S. C., & Miller, G. E. (2004). Psychological stress and the human immune system: A meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological Bulletin*, 130(4), 601–630. <https://doi.org/10.1037/0033-2909.130.4.601>.
- Shihab, M. Q. (2002). *Tafsir Al-Mishbah: Pesan, kesan dan keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Spiegel, M. R., Lipschutz, S., & Liu, J. (2009). *Schaum's outline of mathematical handbook of formulas and tables* (3rd ed.). New York: McGraw-Hill.
- Strogatz, S. H. (2015). *Nonlinear dynamics and chaos: With applications to physics, biology, chemistry, and engineering* (2nd ed.). Boulder: Westview Press.
- Van den Driessche, P., & Watmough, J. (2002). Reproduction numbers and sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 180(1–2), 29–48. [https://doi.org/10.1016/S0025-5564\(02\)00108-6](https://doi.org/10.1016/S0025-5564(02)00108-6).
- Weiner, G. J. (2015). Building better monoclonal antibody-based therapeutics. *Nature Reviews Cancer*, 15(6), 361–370. <https://doi.org/10.1038/nrc3930>.
- World Health Organization. (2015). *Q&A on the carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat*. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int>.
- World Health Organization. (2026). *Cancer*. Geneva: World Health Organization. <https://www.who.int>

LAMPIRAN

Lampiran 1. Script Analisis Dinamikl Menggunakan Software Maple

```
restart;
# Menentukan titik kesetimbangan bebas kanker secara simbolik
eq1 := a*u*B*(1 - B/k) - b*(1 - u)*B = 0;
eq2 := b*(1 - u)*B - mu*P = 0;
eq3 := alpha*B + delta*P - theta*A = 0;
eq4 := s + p*C*U - beta*C*U - varepsilon*C = 0;
eq5 := r*U*(1 - U/n) - phi*C*U - sigma*A*U = 0;
# Pada titik kesetimbangan bebas kanker berlaku U = 0
eq4_DFE := subs(U = 0, eq4);
eq5_DFE := subs(U = 0, eq5);
# Menyelesaikan sistem untuk B, P, A, dan C
sol_DFE := solve({eq1, eq2, eq3, eq4_DFE}, {B, P, A, C}, explicit = true);
sol_DFE;
```

$$\begin{aligned}
 eq1 &:= auB \left(1 - \frac{B}{k} \right) - b(1-u)B = 0 \\
 eq2 &:= b(1-u)B - \mu P = 0 \\
 eq3 &:= -\theta A + \alpha B + \delta P = 0 \\
 eq4 &:= -\beta C U + p C U - \epsilon C + s = 0 \\
 eq5 &:= r U \left(1 - \frac{U}{n} \right) - \phi C U - \sigma A U = 0
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
 sol_DFE &:= \left\{ A=0, B=0, C=\frac{s}{\epsilon}, P=0 \right\}, \left\{ A=\frac{k(au+bu-b)(-\delta u + \alpha \mu + b \delta)}{au \mu \theta}, B=\frac{k(au+bu-b)}{au}, C=\frac{s}{\epsilon}, P=-\frac{b(-1+u)k(au+bu-b)}{au \mu} \right\} \\
 &\quad \left\{ A=0, B=0, C=\frac{s}{\epsilon}, P=0 \right\}, \left\{ A=\frac{k(au+bu-b)(-\delta u + \alpha \mu + b \delta)}{au \mu \theta}, B=\frac{k(au+bu-b)}{au}, C=\frac{s}{\epsilon}, P=-\frac{b(-1+u)k(au+bu-b)}{au \mu} \right\}
 \end{aligned} \tag{2}$$

```
restart;
a := 0.1;
b := 0.01;
k := 1.25*10^7;
u := 0.181;
mu := 0.018;
alpha := 100;
delta := 1000;
theta := 1.3666;
s := 1.3*10^4;
varepsilon := 0.1605;
B := evalf(k*(a*u + b*u - b)/(a*u));
P := evalf(-b*(-1 + u)*k*(a*u + b*u - b)/(a*u*mu));
A := evalf(k*(a*u + b*u - b)*(-b*delta*u + alpha*mu + b*delta)/(a*u*mu*theta));
C := evalf(s/varepsilon);
U := 0;
B, P, A, C, U;
```

$$6.843922652 \times 10^6, 3.113984807 \times 10^6, 2.779435879 \times 10^9, 80996.88474, 0$$

```
restart;
with(LinearAlgebra);
Digits := 15;
a := 0.1;
b := 0.01;
u := 0.181;
mu := 0.018;
k := 1.25*10^7;
alpha := 100;
```

```

delta := 1000;
theta := 1.3666;
s := 1.3*10^4;
p := 7.2641*10^(-8);
beta := 6.8891*10^(-8);
varepsilon := 0.1605;
r := 0.9889;
n := 1.336*10^9;
phi := 1.9169*10^(-10);
sigma := 1.6530*10^(-11);
B0 := k*(a*u + b*u - b)/(a*u);
P0 := -b*(-1 + u)*k*(a*u + b*u - b)/(a*u*mu);
A0 := k*(a*u + b*u - b)*(-b*delta*u + alpha*mu + b*delta)/(a*u*mu*theta);
C0 := s/varepsilon;
U0 := 0;
E0 := [evalf(B0), evalf(P0), evalf(A0), evalf(C0), U0];
J := Matrix([[a*u - 2*a*u*B0/k - b*(1 - u), 0, 0, 0, 0], [b*(1 - u), -mu, 0, 0, 0], [alpha, delta, -theta,
0, 0], [0, 0, 0, (p - beta)*U0 - varepsilon, (p - beta)*C0], [0, 0, -sigma*U0, -phi*U0, r - 2*r*U0/n -
phi*C0 - sigma*A0]]);
evalf(J);
lambda := 'lambda';
charpoly := CharacteristicPolynomial(J, lambda);
evalf(charpoly);
factor(evalf(charpoly));
eig := Eigenvalues(evalf(J));
evalf(eig);

```

$$\begin{pmatrix} -0.0099100000000000 & 0. & 0. & 0. & 0. \\ 0.00819 & -0.018 & 0. & 0. & 0. \\ 100. & 1000. & -1.3666 & 0. & 0. \\ 0. & 0. & 0. & -0.1605 & 0.000303738317757009 \\ 0. & 0. & 0. & -0. & 0.942940398632353 \end{pmatrix}$$

$$(-0.0099100000000000 - 1.\lambda) (-0.018 - 1.\lambda) (1.3666 + \lambda) (0.1605 + \lambda) (-0.942940398632353 + \lambda)$$

$$(\lambda + 0.0099100000000000) (\lambda + 0.0180000000000000) (\lambda + 1.3666000000000000) (\lambda + 0.1605000000000000) (-0.942940398632353 + \lambda)$$

$$\begin{pmatrix} -1.36659999999969 + 0.1 \\ -0.00990999999983757 + 0.1 \\ -0.0180000000001781 + 0.1 \\ -0.1605000000000000 + 0.1 \\ 0.942940398632353 + 0.1 \end{pmatrix} \quad (4)$$

Titik Keseimbangan Endemik

```

sol_DFE := solve({eq1, eq2, eq3, eq4, eq5}, {A, B, C, P, U}, explicit = true);
sol_DFE;
restart;
a := 0.1;
b := 0.01;
u := 0.181;
mu := 0.018;
k := 1.25*10^7;
alpha := 100;
delta := 1000;
theta := 1.3666;
s := 1.3*10^4;
p := 7.2641*10^(-8);
beta := 6.8891*10^(-8);
varepsilon := 0.1605;
r := 0.9889;
n := 1.336*10^9;
phi := 1.9169*10^(-10);
sigma := 1.6530*10^(-11);
Bstar := evalf(k*(a*u + b*u - b)/(a*u));

```

```

Pstar := evalf(-b*(-1 + u)*k*(a*u + b*u - b)/(a*u*mu));
Astar := evalf(k*(a*u + b*u - b)*(-b*delta*u + alpha*mu + b*delta)/(a*u*mu*theta));
Delta := (r*varepsilon/n + (beta - p)*(sigma*k*(a*u + b*u - b)*(-b*delta*u + alpha*mu + b*delta)/(a*u*mu*theta) - r))^2 - 4*r*(beta - p)*(phi*s + varepsilon*(sigma*k*(a*u + b*u - b)*(-b*delta*u + alpha*mu + b*delta)/(a*u*mu*theta) - r))/n;
evalf(Delta);
Ustar := ((-r*varepsilon/n - (beta - p)*(sigma*k*(a*u + b*u - b)*(-b*delta*u + alpha*mu + b*delta)/(a*u*mu*theta) - r)) + sqrt(Delta))/(2*r*(beta - p)/n);
evalf(Ustar);
Cstar := s/(varepsilon + (beta - p)*Ustar);
evalf(Bstar);
evalf(Pstar);
evalf(Astar);
evalf(Cstar);
evalf(Ustar);

```

6.843922652×10^6

3.113984807×10^6

2.779435879×10^9

4.754242247×10^9

4.279927082×10^7

```

restart;
with(LinearAlgebra);
Digits := 15;
Bstar := 6.843922652*10^6;
Pstar := 3.113984807*10^6;
Astar := 2.779435879*10^9;
Cstar := 4.754242247*10^9;
Ustar := 4.279927082*10^7;
a := 0.1;
b := 0.01;
u := 0.181;
mu := 0.018;
k := 1.25*10^7;
alpha := 100;
delta := 1000;
theta := 1.3666;
s := 1.3*10^4;
p := 7.2641*10^(-8);
beta := 6.8891*10^(-8);
varepsilon := 0.1605;
r := 0.9889;
n := 1.336*10^9;
phi := 1.9169*10^(-10);
sigma := 1.6530*10^(-11);
J := Matrix([[a*u - 2*a*u*Bstar/k - b*(1 - u), 0, 0, 0, 0], [b*(1 - u), -mu, 0, 0, 0], [alpha, delta, -theta, 0, 0], [0, 0, 0, (p - beta)*Ustar - varepsilon, (p - beta)*Cstar], [0, 0, -sigma*Ustar, -phi*Ustar, r - 2*r*Ustar/n - phi*Cstar - sigma*Astar]]);
print("Matriks Jacobian di titik E* adalah:");
evalf(J);
lambda := 'lambda';
charpoly := CharacteristicPolynomial(J, lambda);
print("Persamaan karakteristik:");
evalf(charpoly);
print("Faktorisasi persamaan karakteristik:");
factor(evalf(charpoly));

```

```

EV := Eigenvalues(evalf(J));
print("Nilai eigen matriks Jacobian di titik E* adalah:");
evalf(EV);

```

```

";
"Matrks Jacobian di titik E* adalah:"

$$\begin{bmatrix} -0.0099100000001920 & 0. & 0. & 0. & 0. \\ 0.00819 & -0.018 & 0. & 0. & 0. \\ 100. & 1000. & -1.3666 & 0. & 0. \\ 0. & 0. & 0. & -2.734425000 \times 10^{-6} & 17.8284084262500 \\ 0. & 0. & -0.000707471946654600 & -0.00820419222348580 & -0.0317443506197220 \end{bmatrix}$$

"Persamaan karakteristik:"

$$(-0.0099100000001920 - 1.\lambda) (-0.018 - 1.\lambda) (1.3666 + \lambda) (0.146267776570315 + 0.0317470850447220\lambda + \lambda^2)$$

"Faktorisasi persamaan karakteristik:"

$$(\lambda + 0.00991000000019200) (\lambda + 0.01800000000000000) (\lambda + 1.3666000000000000) (0.146267776570315 + 0.0317470850447220\lambda + \lambda^2)$$

"Nilai eigen matriks Jacobian di titik E* adalah:"

$$\begin{bmatrix} -1.36659999999973 + 0.I \\ -0.0158735425223605 + 0.3821201476212771I \\ -0.0158735425223605 - 0.3821201476212771I \\ -0.00991000000008732 + 0.I \\ -0.0180000000001235 + 0.I \end{bmatrix}$$


```

```

# kasus R0> 1
restart;
with(LinearAlgebra);
with(VectorCalculus);
dU := r*U*(1 - U/n) - phi*C*U - sigma*A*U
J := Jacobian([dU], [U]);
A0 := 2.779435879*10^9
C0 := 80996.88474;
U0 := 0;
J0 := subs({A = A0, C = C0, U = U0}, J);
r := 0.9889;
phi := 5*10^(-9);
sigma := 1*10^(-10);
F := Matrix([[r]]);
V := Matrix([[A0*sigma + C0*phi]])
K := F . (MatrixInverse(V))
EV := Eigenvalues(K);
R0 := evalf(abs(EV[1]));
J0;
K;
R0;

```

$$\begin{aligned}
 J &:= \begin{bmatrix} r \left(1 - \frac{U}{n}\right) - \frac{rU}{n} - \phi C - \sigma A \end{bmatrix} \\
 J0 &:= \begin{bmatrix} r - 80996.88474 \phi - 2.779435879 \times 10^9 \sigma \end{bmatrix} \\
 F &:= \begin{bmatrix} 0.9889 \end{bmatrix} \\
 V &:= \begin{bmatrix} 0.2783485723 \end{bmatrix} \\
 K &:= \begin{bmatrix} 3.55273961647692 \end{bmatrix} \\
 EV &:= \begin{bmatrix} 3.55273961647692 + 0.I \end{bmatrix} \\
 R0 &:= 3.55273961647692 \\
 &\begin{bmatrix} r - 80996.88474 \phi - 2.779435879 \times 10^9 \sigma \\ 3.55273961647692 \\ 3.55273961647692 \end{bmatrix}
 \end{aligned}$$

(12)

```

# kasus R0< 1

```

```

restart;
with(LinearAlgebra);
with(VectorCalculus);
dU := r*U*(1 - U/n) - phi*C*U - sigma*A*U
J := Jacobian([dU], [U]);
A0 := 2.779435879*10^9
C0 := 80996.88474;
U0 := 0;
J0 := subs({A = A0, C = C0, U = U0}, J);
r := 0.9889;
phi := 5*10^(-8);
sigma := 1*10^(-9);
F := Matrix([[r]]);
V := Matrix([[A0*sigma + C0*phi]]);
K := F . (MatrixInverse(V))
EV := Eigenvalues(K);
R0 := evalf(abs(EV[1]));
J0;
K;
R0;

```

$$\begin{aligned}
 J &:= \left[r \left(1 - \frac{U}{n} \right) - \frac{rU}{n} - \phi C - \sigma A \right] \\
 J0 &:= \left[r - 80996.88474 \phi - 2.779435879 \times 10^9 \sigma \right] \\
 F &:= \left[0.9889 \right] \\
 V &:= \left[2.783485723 \right] \\
 K &:= \left[0.355273961647692 \right] \\
 EV &:= \left[0.355273961647692 + 0.1i \right] \\
 R0 &:= 0.355273961647692 \\
 &\left[r - 80996.88474 \phi - 2.779435879 \times 10^9 \sigma \right] \\
 &\left[0.355273961647692 \right] \\
 &0.355273961647692
 \end{aligned}$$

(11)

Lampiran 2. Script Simulasi Model Menggunakan Program Matlab R2019a

```
% 220601110023 MARDATILLAH
% Analisis Dinamik Model Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker
% dengan Respons Humoral dan Seluler
clc;
clear;
close all;
%% PARAMETER MODEL
a      = 0.1;
b      = 0.01;
mu     = 0.018;
k      = 1.25e7;
u      = 0.181;
alpha  = 100;
delta  = 1000;
theta  = 1.3666;
s      = 1.3e4;
p      = 7.2641e-8;
beta   = 6.8891e-8;
epsilon = 0.1605;
r      = 0.9889;
n      = 1.336e9;
phi    = 1.9169e-10;
sigma  = 1.6530e-11;
%% OPSI ODE45
opt = odeset('RelTol',1e-8,'AbsTol',1e-10,'NonNegative',1:5);
%% KONDISI AWAL
B0 = 6e6;
P0 = 3e6;
A0 = 2e9;
C0 = 8e4;
U0 = 1e6;
y0 = [B0 P0 A0 C0 U0];
%% INTERVAL WAKTU
tspan = [0 500];
%% PENGARUH VARIASI PARAMETER SIGMA
%% (Laju Penghancuran Sel Kanker oleh Antibodi)
sigma_list = [1.6530e-11 1e-10 5e-10 1e-9 2e-9];
figure('Color','w');
hold on
for i = 1:length(sigma_list)
    sigma_var = sigma_list(i);
    [t,y] =
ode45(@(t,y)modelCancerImmune(t,y,a,b,mu,k,u,alpha,delta,theta,s,p,beta,
epsilon,r,n,phi,sigma_var),tspan,y0,opt);
    plot(t,y(:,5),'LineWidth',2)
end
xlabel('Waktu (hari)')
ylabel('Populasi Sel Kanker U(t)')
title('Pengaruh Variasi Parameter \sigma terhadap Sel Kanker U(t)')
legend('\sigma = 1.6530 \times 10^{-11}(R_0>1)endemik', '\sigma = 1 \times
10^{-10}(R_0>1)endemik', '\sigma = 5 \times 10^{-10}(R_0<1)endemik', '\sigma
= 1 \times 10^{-9}(R_0<1)bebas kanker', '\sigma = 2 \times 10^{-
9}(R_0<1)bebas kanker','Location','best')
```



```
grid on
set(gca,'YScale','log')
ylim([1e-2 1e10])
%% TABEL HASIL SIMULASI SIGMA
t_ambil = [0 60 120 180 240 300 360 420 480 500];
fprintf('\n')
fprintf('===== \n')
fprintf('HASIL SIMULASI VARIASI PARAMETER SIGMA\n')
fprintf('===== \n')
fprintf('t\t\to1\t\to2\t\to3\t\to4\t\to5\n')
for i = 1:length(t_ambil)
    tt = t_ambil(i);
    nilai = zeros(1,5);
    for j = 1:length(sigma_list)
        sigma_var = sigma_list(j);
        [t,y] = ode45(@(t,y) modelCancerImmune(t,y,a,b,mu,k,u,...
            alpha,delta,theta,s,p,beta,epsilon,r,n,...
            phi,sigma_var),tspan,y0,opt);
        nilai(j) = interp1(t,y(:,5),tt);
    end
    fprintf('%3.0f\t%.3e\t%.3e\t%.3e\t%.3e\t%.3e\n',...
        tt,nilai(1),nilai(2),nilai(3),nilai(4),nilai(5))
end
%% PENGARUH VARIASI PARAMETER PHI
%% (Laju Penghancuran Sel Kanker oleh CTL)
phi_list = [1.9169e-10 5e-9 2e-8 5e-8 5e-7];
figure('Color','w');
hold on
for i = 1:length(phi_list)
    phi_var = phi_list(i);

    [t,y] = ode45(@(t,y)
modelCancerImmune(t,y,a,b,mu,k,u,alpha,delta,theta,s,p,beta,epsilon,r,n,
phi_var,sigma),tspan,y0,opt);
    plot(t,y(:,5),'LineWidth',2)
end
xlabel('Waktu (hari)')
ylabel('Populasi Sel Kanker U(t)')
title('Pengaruh Variasi Parameter \phi terhadap Sel Kanker U(t)')
legend('\phi = 1.9169 \times 10^{-10}(R_0>1)endemik', '\phi = 5 \times
10^{-9}(R_0>1)endemik', '\phi = 2 \times 10^{-8}(R_0<1)endemik', '\phi = 5
\times 10^{-8}(R_0<1)bebas kanker', '\phi = 5 \times 10^{-7}(R_0<1)bebas
kanker', 'Location','best')
grid on
set(gca,'YScale','log')
ylim([1e-2 1e10])
%% TABEL HASIL SIMULASI PHI
t_ambil = [0 60 120 180 240 300 360 420 480 500];
fprintf('\n')
fprintf('===== \n')
fprintf('HASIL SIMULASI VARIASI PARAMETER PHI\n')
fprintf('===== \n')
fprintf('t\t\tPhi1\t\tPhi2\t\tPhi3\t\tPhi4\t\tPhi5\n')
for i = 1:length(t_ambil)
    tt = t_ambil(i);
    nilai = zeros(1,5);
    for j = 1:length(phi_list)
```

```

        phi_var = phi_list(j);
        [t,y] = ode45(@(t,y) modelCancerImmune(t,y,a,b,mu,k,u,...
            alpha,delta,theta,s,p,beta,epsilon,r,n,...
            phi_var,sigma),tspan,y0,opt);
        nilai(j) = interp1(t,y(:,5),tt);
    end

    fprintf('%3.0f\t\t%.3e\t%.3e\t%.3e\t%.3e\t%.3e\n',...
        tt,nilai(1),nilai(2),nilai(3),nilai(4),nilai(5))
end
%% FUNGSI MODEL
function dydt =
modelCancerImmune(~,y,a,b,mu,k,u,alpha,delta,theta,s,p,beta,epsilon,r,n,
phi,sigma)
B = y(1);
P = y(2);
A = y(3);
C = y(4);
U = y(5);
dB = a*u*B*(1 - B/k) - b*(1-u)*B;
dP = b*(1-u)*B - mu*P;
dA = alpha*B + delta*P - theta*A;
dC = s + p*C*U- beta*C*U- epsilon*C;
dU = r*U*(1 - U/n)- phi*C*U - sigma*A*U;
dydt = [dB;dP;dA;dC;dU];
end

```

RIWAYAT HIDUP



Mardatillah, lahir di Bondowoso pada tanggal 11 Agustus 2003. Penulis merupakan anak bungsu dari dua bersaudara, putri dari pasangan bapak Nisu dan Ibu Yuliana. Bertempat tinggal di Desa Gubrih, Kecamatan Wringin, Kabupaten Bondowoso. Penulis menempuh pendidikan formal mulai dari PAUD Mutiara Bunda yang diselesaikan pada tahun 2010.

Selanjutnya, penulis melanjutkan pendidikan di SDN Gubrih 01 dan lulus pada tahun 2016, kemudian melanjutkan jenjang pendidikan pertama di MTsS Ra'iyatul Husnan Wringin hingga lulus pada tahun 2019. Selanjutnya, penulis menempuh pendidikan menengah atas di SMA Islam Ra'iyatul Husnan Wringin dan lulus pada tahun 2022. Pada tahun yang sama, penulis melanjutkan studi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi. Penulis juga menempuh pendidikan non-formal di Pondok Pesantren Ra'iyatul Husnan dari tahun 2016 hingga tahun 2022, serta di Pondok Pesantren Al-Hikmah Al-Fathimiyyah Malang sejak 2023 hingga 2026. Selama kuliah penulis aktif dalam kegiatan ekstra dan intra. Di kegiatan intra kampus penulis aktif mengikuti beberapa kepanitian di program studi, fakultas serta universitas. Sedangkan di kegiatan ekstra kampus penulis aktif sebagai pengurus Eksternal KOPRI PMII Rayon "*Pencerahan Galileo*" periode 2023-2025, pengurus Muhibbin Tilawah wa Dakwah dengan menjabat sebagai pengurus departemen humas periode 2023-2026, serta aktif sebagai pengurus di Pondok Pesantren Putri Al-Hikmah Al-Fathimiyyah Malang sebagai ketua bidang 1 periode 2024-2025.



**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 : Mardatillah
NIM : 220601110023
Fakultas / Jurusan : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Interaksi Sistem Imun dan Sel Kanker dengan Respons Humoral dan Seluler
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.
Pembimbing II : Erna Herawati, M.Pd.

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	26 Agustus 2025	Konsultasi Topik	1.
2.	4 September 2025	Konsultasi Bab I, II, dan III	2.
3.	2 Oktober 2025	Konsultasi Bab I, II, dan III	3.
4.	31 Oktober 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	4.
5.	4 November 2025	Konsultasi Kajian Agama Bab I dan II	5.
6.	18 November 2025	ACC Bab I, II, dan III	6.
7.	25 November 2025	ACC Kajian Agama Bab I dan II	7.
8.	27 November 2025	ACC Seminar Proposal	8.
9.	12 Januari 2026	Seminar Proposal	9.
10.	3 Februari 2026	Konsultasi Revisi Seminar Proposal	10.
11.	9 April 2026	Konsultasi Bab IV dan V	11.
12.	17 April 2026	Konsultasi Bab IV dan V	12.
13.	22 April 2026	Konsultasi Kajian Agama Bab IV	13.
14.	4 Mei 2026	Konsultasi Bab IV dan V	14.
15.	4 Mei 2026	ACC Kajian Agama Bab IV	15.



**KEMENTERIAN AGAMA RI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

16.	5 Mei 2026	ACC Bab IV dan V	16.
17.	8 Mei 2026	ACC Seminar Hasil	17.
18.	25 Mei 2026	Seminar Hasil	18.
19.	29 Mei 2026	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	19.
20.	3 Juni 2026	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	20.
21.	4 Juni 2026	ACC Kajian Agama Bab IV	21.
22.	4 Juni 2026	ACC Sidang Skripsi	22.
23.	17 Juni 2026	ACC Keseluruhan	23.

Malang, 17 Juni 2026

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika



Dr. Fachrud Rozi, M.Si.

NIP. 19800527 200801 1 012