

**PEMODELAN MATEMATIKA PENGARUH IMUNOTERAPI
TERHADAP PENYAKIT TUMOR**

SKRIPSI

Untuk Memenuhi Sebagai Syarat Guna
Memperoleh Derajat Sarjana S – 1
Program Studi Matematika



Disusun oleh:

MOHAMMAD ARIF MAULIDA

10610022

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI SUNAN KALI JAGA
YOGYAKARTA**

2017



Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga

FM-UINSK-BM-05-07/R0

PENGESAHAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Nomor : B-1859/Un.02/DST/PP.05.3/06/ 2017

Skripsi/Tugas Akhir dengan judul : **Modelan Matematika Pengaruh Imunoterapi terhadap Penyakit Tumor**

Yang dipersiapkan dan disusun oleh :

Nama : **Mohammad Arif Maulida**

NIM : **10610022**

Telah dimunaqasyahkan pada : **30 Mei 2017**

Nilai Munaqasyah : **A / B**

Dan dinyatakan telah diterima oleh Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga

TIM MUNAQASYAH :

Ketua Sidang

Sugiyanto, M.Si
NIP. 19800505 200801 1 028

Penguji I

Dr. Muhammad Wakid Musthofa, M.Si
NIP.19800402 200501 1 003

Penguji II

Much. Abrori, S.Si, M.Kom
NIP.19720423 199903 1 003

Yogyakarta, 6 Juni 2017
UIN Sunan Kalijaga
Fakultas Sains dan Teknologi
Dekan



Dr. Murtono, M.Si
NIP. 19691212 200003 1 001



SURAT PERSETUJUAN SKRIPSI/TUGAS AKHIR

Hal : Persetujuan Skripsi
Lamp : -

Kepada
Yth. Dekan Fakultas Sains dan Teknologi
UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta
di Yogyakarta

Assalamu'alaikum wr. wb.

Setelah membaca, meneliti, memberikan petunjuk dan mengoreksi serta mengadakan perbaikan seperlunya, maka kami selaku pembimbing berpendapat bahwa skripsi Saudara:

Nama : Mohammad Arif Maulida
NIM : 10610022
Judul Skripsi : Pemodelan Matematika Pengaruh Imunoerapi Terhadap Penyakit Tumor

sudah dapat diajukan kembali kepada Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi UIN Sunan Kalijaga Yogyakarta sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Strata Satu dalam Matematika

Dengan ini kami mengharap agar skripsi/tugas akhir Saudara tersebut di atas dapat segera dimunaqsyahkan. Atas perhatiannya kami ucapkan terima kasih.

Wassalamu'alaikum wr. wb.

Yogyakarta, 21 Mei 2017

Pembimbing

Sugiyanto, M.Si

NIP. 19800505 200801 1 028

SURAT PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini :

Nama : Mohammad Arif Maulida

NIM : 10610022

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Menyatakan dengan sesungguhnya bahwa skripsi ini merupakan hasil pekerjaan penulis sendiri dan sepanjang pengetahuan penulis tidak berisi materi yang dipublikasikan atau ditulis orang lain, dan atau telah digunakan sebagai persyaratan penyelesaian Tugas Akhir di Perguruan Tinggi lain, kecuali bagian tertentu yang secara tertulis diacu dalam naskah ini dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Yogyakarta, 23 Mei 2017

Yang menyatakan



Mohammad Arif Maulida

NIM. 10610022

HALAMAN MOTTO

"Barang siapa keluar untuk mencari ilmu maka dia berada di jalan Allah"
(HR. Tirmidzi)



HALAMAN PERSEMBAHAN

Kupersembahkan karya sederhana ini kepada

Keponakanku tersayang

Ahmad Hably Hudaya

Dan

Min Amrina Rosyada



STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

KATA PENGANTAR

Puji syukur penulis panjatkan kehadiran Allah SWT, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya, sehingga skripsi yang berjudul **“Pemodelan Matematika Pengaruh Imunoterapi terhadap Penyakit Tumor”** dapat terselesaikan guna memenuhi syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Matematika di Program Studi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta. Sholawat serta salam senantiasa tercurah kepada Nabi Muhammad SAW sebagai cahaya bagi seluruh alam.

Penulis menyadari skripsi ini tidak akan selesai tanpa dukungan, bantuan, bimbingan dan arahan dari berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terimakasih kepada:

1. Bapak Prof. Drs. Yudian Wahyudi, M.A.,Ph.D., selaku Rektor Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta.
2. Bapak Dr. Murtono M.Si., selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta.
3. Bapak Dr. M Wakhid Musthofa M.Sc., selaku ketua Prodi Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Yogyakarta.
4. Bapak Noor Saif Muhammad Mussafi, M.Sc selaku Dosen Penasehat Akademik Program Studi Matematika Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta.

5. Bapak Sugiyanto, M.Si selaku Dosen Pembimbing Skripsi, atas bimbingan dan arahnya, yang memberikan semangat serta berkenan meluangkan waktunya sehingga skripsi ini dapat terselesaikan.
6. Bapak/Ibu Dosen dan Staf Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, atas ilmu, bimbingan dan pelayanan yang diberikan selama perkuliahan hingga skripsi ini terselesaikan.
7. Ibunda ku tercinta, Ibu Sunarti yang senantiasa memberikan doa, semangat serta dukungan materiilnya.
8. Kakak-kakakku yang selalu memberikan dukungan baik spiritual maupun material.
9. Teman-temanku Keluarga Kudus Yogyakarta yang telah banyak menyumbangkan pikiran dan waktunya.
10. Teman seperjuangan Matematika 2010 Cahyo, Alfi, Hasan, Ikhsan, Azzun dan lainnya yang tidak dapat saya sebutkan satu per satu.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan semua, yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Penulis menyadari bahwa penyusunan skripsi ini masih banyak kekurangan dan kesalahan. Namun penulis berharap semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi semua pihak.

Yogyakarta, 23 Mei 2017

Penulis,

Mohammad Arif Maulida

10610022

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
SURAT PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI	iv
HALAMAN MOTTO	v
HALAMAN PERSEMBAHAN	vi
KATA PENGANTAR	vii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
ABSTRACT	xv
INTISARI	xvi
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.3. Batasan Masalah	4
1.4. Tujuan Penelitian	4
1.5. Manfaat Penelitian	4
1.6. Tinjauan Pustaka	5

1.7. Sistematika Penelitian	8
BAB II LANDASAN TEORI	9
2.1. Tinjauan Medis.....	9
2.1.1. Tumor	9
2.1.2. Imunoterapi	11
2.2. Tinjauan Matematis	12
2.2.1. Operasi Matriks	12
2.2.2. Nilai Eigen dan Vektor Eigen.....	14
2.2.3. Persamaan Diferensial	16
2.2.4. Sistem persamaan diferensial	18
2.2.5. Solusi Sistem Persamaan Diferensial	20
2.2.6. Titik Ekuilibrium	21
2.2.7. Kestabilan Titik Ekuilibrium	23
2.2.8. Potret Fase Sistem Linear	27
2.2.9. Kriteria Routh-Hurwitz.....	32
2.2.10. Pemodelan Matematika	34
2.2.11. Mekanisme Mechaelis Menten.....	36
BAB III METODOLOGI PENELITIAN	40
BAB IV PEMBAHASAN.....	43
4.1. Pembentukan Model	43
4.2. Titik Ekuilibrium	48
4.2.1. Titik Ekuilibrium Bebas Tumor	52
4.2.2. Titik Ekuilibrium Endemi	54
4.3. Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium	63
3.2.1 Kestabilan Titik Ekuilibrium Bebas Tumor	64

3.2.2 Kestabilan Titik Ekuilibrium Terinfeksi Tumor	68
4.4. Simulasi Model	82
4.4.1 Simulasi Tumor dengan Imunoterapi	83
4.4.2 Simulasi Tumor tanpa Imunoterapi	87
4.5. Interpretasi Solusi	91
BAB V PENUTUP	92
5.1 Kesimpulan.....	92
5.2 Saran.....	93
DAFTAR PUSTAKA	94
LAMPIRAN.....	96

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Sel Tumor	10
Gambar 2.2 Titik Ekuilibrium.....	24
Gambar 2.3 Potret Fase Kasus I	29
Gambar 2.4 Potret Fase Kasus II.....	29
Gambar 2.5 Potret Fase Kasus III	30
Gambar 2.6 Potret Fase Kasus IV	31
Gambar 2.7 Potret Fase Kasus V	31
Gambar 2.8 Proses Pemodelan Matematika.....	35
Gambar 2.9 Skema Reaksi Enzim.....	36
Gambar 2.10 Hubungan laju reaksi enzim dan konsentrasi substrat	38
Gambar 3.1 Roadmap Penelitian	42
Gambar 4.1 Diagram Transfer Pengaruh Imunoterapi	46
Gambar 4.2 Kondisi saat antigenitas tumor 0.05	86
Gambar 4.3 Kondisi saat antigenitas tumor 0.03	86
Gambar 4.4 Kondisi tumor tanpa pengaruh imunoterapi	90

DAFTAR TABEL

Tabel 1.1 Tabel Tinjauan Pustaka.....	7
Tabel 2.1 Tabel Routh-Hurwitz	33
Tabel 2.2 Tabel contoh kriteria Routh-Hurwitz.....	34
Tabel 4.1 Tabel Nilai Parameter	45
Tabel 4.2 Nilai Parameter Simulasi	83
Tabel 4.3 Nilai titik ekuilibrium P_0	83
Tabel 4.4 Nilai titik ekuilibrium P_1	84
Tabel 4.5 Nilai titik ekuilibrium P_2	85

STATE ISLAMIC UNIVERSITY
SUNAN KALIJAGA
YOGYAKARTA

DAFTAR LAMBANG

E	=	Populasi sel Efektor
T	=	Populasi sel Tumor
I	=	Interleukin
λ	=	Nilai eigen
J	=	Matriks Jacobian
ε	=	Bilangan positif kecil
δ	=	Bilangan positif kecil
P_1	=	Titik ekuilibrium bebas tumor
$P_{2,3}$	=	Titik ekuilibrium terinfeksi tumor
$p_{2,3}$	=	Laju poliferasisel efektor
μ_2	=	Half-life dari sel efektor
$g_{1,2,3}$	=	Half-saturation untuk pembersihan kanker
$s_{1,2}$	=	Parameter pengobatan
a	=	Parameter pembersihan kanker
b	=	Kapasitas sel tumor
r_2	=	Laju pertumbuhan tumor
$\Re(\lambda_i)$	=	Bagian real nilai eigen ke i

ABSTRACT

MATHEMATICAL MODELING OF IMMUNOTHERAPY ON TUMOR- IMMUNE DISEASES

By

Mohammad Arif Maulida

10610022

The mathematical model of the influence of immunotherapy on tumor disease is a differential equation model. The problem in this immunotherapy is how to know when tumor cells will disappear. This paper studied how much influence immunotherapy on tumor cell cleaning based on assumptions that have been made. Research is solved mathematically by using the theory of stability.

The model analysis stage involves looking for equilibrium points, then analyzing the stability of the equilibrium point using Routh-Hurwitz criteria and numerically. Next gives a simulation as a model approach to the values of the given parameters.

The results of the model analysis it can be concluded that the use of immunotherapy in tumor treatment is still not effective, looking at the time period required until the tumor is in stable condition. The mathematical model of immunotherapy influence on tumor disease has three equilibrium points where one equilibrium point is a tumor-free equilibrium points and the other two are tumor-infected equilibrium points. The equilibrium condition of the equilibrium point is based on simulation 1, simulation 2 and simulation 3. In simulation 1 and simulation 2, the equilibrium points are unstable and have saddle point type, meaning the effector cell, tumor cells and iterleukin-2 will grow in constant condition, there are tumor cells in the body. In simulation 3, there is a stable equilibrium point of the tumor that is asymptotically stable and has a point type node, meaning the effector cell population and interleukin-2 will be constant at the equilibrium point whereas the tumor cell population will disappear over time.

Keywords: *immunotherapy, equilibrium point, routh-hurwitz, modeling of tumor disease*

INTISARI

PEMODELAN MATEMATIKA PENGATUH IMUNOTERAPI TERHADAP PENYAKIT TUMOR

Oleh

Mohammad Arif Maulida

10610022

Model matematika tentang pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor merupakan model berbentuk persamaan diferensial. Permasalahan yang timbul pada penggunaan imunoterapi ini adalah bagaimana mengetahui kapan sel tumor akan menghilang. Penelitian ini mempelajari seberapa besar pengaruh imunoterapi terhadap pembersihan sel tumor berdasarkan asumsi-asumsi yang telah dibuat. Penelitian diselesaikan secara matematis dengan menggunakan teori kestabilan.

Tahap menganalisis model meliputi mencari titik ekuilibrium bebas penyakit dan endemik, kemudian menganalisis kestabilan titik ekuilibrium menggunakan kriteria Routh-Hurwitz dan secara numerik. Selanjutnya memberikan simulasi sebagai bentuk pendekatan model terhadap nilai-nilai parameter yang diberikan.

Berdasarkan hasil dari analisis model dapat disimpulkan bahwa penggunaan imunoterapi dalam pengobatan kanker masih belum efisien, melihat jangka waktu yang dibutuhkan sampai tumor dalam kondisi stabil. Model matematika pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor memiliki tiga titik ekuilibrium yang mana satu titik ekuilibrium merupakan titik ekuilibrium bebas tumor dan dua titik ekuilibrium yang lain merupakan titik ekuilibrium terinfeksi tumor. Kondisi kestabilan titik ekuilibrium berdasarkan simulasi 1, simulasi 2 dan simulasi 3. Pada simulasi 1 dan simulasi 2, ketiga titik ekuilibrium tidak stabil dan memiliki jenis titik *saddle*, artinya populasi sel efektor, sel tumor dan interleukin-2 akan tumbuh secara beriringan, sehingga masih terdapat sel tumor dalam tubuh. Pada simulasi 3, terdapat satu titik ekuilibrium bebas tumor yang stabil asimtotik dan memiliki jenis titik *node*, artinya populasi sel efektor dan interleukin-2 akan konstan pada titik ekuilibrium sedangkan populasi sel tumor akan menghilang seiring bertambahnya waktu.

Kata kunci : imunoterapi, titik ekuilibrium, kriteria routh-hurwitz, pemodelan penyakit tumor

BAB I

PENDAHULUAN

Pada bab ini akan dijelaskan tentang latar belakang yang merupakan dasar dari penelitian ini dan merumuskan dalam suatu rumusan masalah. Batasan masalah dan rumusan masalah yang telah disusun kemudian digunakan untuk menentukan tujuan penelitian agar memiliki arahan yang jelas mengenai apa saja yang ingin dicapai. Selanjutnya pada bab ini juga dijelaskan manfaat penelitian, tinjauan pustaka, dan sistematika penulisan skripsi ini.

1.1. Latar Belakang Masalah

Tumor ganas atau yang sering dikenal dengan kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia. Pada tahun 2012, kanker menjadi penyebab kematian sekitar 8,2 juta orang. Berdasarkan data GLOBOCAN, International Agency for Research on Cancer (IARC), diketahui bahwa pada tahun 2012 terdapat 14.067.894 kasus baru kanker dan 8.201.575 kematian akibat kanker di seluruh dunia. Pada kuisioner Riset Kesehatan Dasar (Riskesdas) yang dilaksanakan oleh Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan, didapatkan prevalensi penderita kanker pada penduduk semua umur di Indonesia sebesar 1,4%. Prevalensi kanker tertinggi berada pada Provinsi DI Yogyakarta, yaitu sebesar 4,1%, jauh lebih tinggi dibandingkan dengan angka nasional. Tingginya kasus baru kanker dan sekitar 40% dari kematian akibat

kanker berkaitan erat dengan faktor resiko kanker yang seharusnya dapat dicegah (Kemenkes RI, 2015). Kanker yang diketahui sejak dini memiliki kemungkinan untuk mendapatkan penanganan lebih baik. Oleh karena itu perlu dilakukan upaya pencegahan untuk meningkatkan kesadaran masyarakat dalam mengenali gejala dan resiko penyakit kanker sehingga dapat menentukan langkah-langkah pencegahan dan deteksi dini yang tepat (LKKI, <http://www.lembagakonsultankankerindonesia.or.id/?Kanker> diakses 22 Mei 2017).

Pengobatan kanker standar yang ada saat ini yaitu operasi, terapi radiasi, kemoterapi dan imunoterapi. Masing-masing pengobatan tersebut memiliki keuntungan dan kerugian, seperti pada kemoterapi yang memiliki efek samping yaitu selain membunuh sel tumor juga membunuh sel normal dan menyebabkan beberapa efek samping seperti mual, muntah dan anemia. Untuk beberapa kanker, pengobatan terbaik dilakukan dengan kombinasi dari operasi, terapi radiasi dan kemoterapi. Imunoterapi merupakan metode baru dalam pengobatan kanker, imunoterapi adalah upaya untuk meningkatkan sistem imunitas tubuh, untuk mengalahkan sel-sel kanker dengan cara meningkatkan reaksi kekebalan tubuh terhadap sel kanker (Radioterapi-Wikipedia, 2017).

Interaksi sel efektor dan sel tumor telah dimodelkan secara matematis oleh Kuznetsov, dkk (1994). Dalam penelitian tersebut dijelaskan aplikasi model matematika sederhana untuk menyelidiki dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dengan tujuan memprediksi kombinasi optimal dari pendekatan yang mengarah ke pembersihan tumor. Pembentukan model matematika yang

dilakukan Kuznetsov berdasar pada model *predator prey*. Pada dasarnya model *predator prey* diterapkan untuk penyakit kanker karena dalam penyakit kanker sel-sel imun berkembang dengan cepat dan tidak terbatas sedangkan sel tumor terus memangsa sel imun sehingga terjadi mangsa-pemangsa dalam tingkatan penyakit kanker.

Dalam penelitian ini imunoterapi akan ditambahkan pada model, sehingga terdapat tiga kelas model. Kelas pertama sel efektor, kelas kedua sel tumor dan kelas ketiga imunoterapi yang berupa interleukin-2. Kemudian dibahas bagaimana pembentukan model matematika dan dianalisis kestabilan titik ekuilibrium pada model. Selanjutnya dengan software MATLAB dilakukan simulasi model sehingga dapat diketahui bagaimana pengaruh imunoterapi terhadap pertumbuhan sel tumor.

1.2. Rumusan Masalah

Secara terperinci dari latar belakang di atas, dapat dirumuskan beberapa masalah yang akan dibahas yaitu mencakup hal hal berikut :

1. Bagaimana bentuk model matematika pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor?
2. Bagaimana analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dari model matematika untuk melihat pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor?
3. Sejauh mana efektifitas imunoterapi dalam menyembuhkan penyakit tumor.

1.3. Batasan Masalah

Permasalahan yang dibahas dalam skripsi ini dibatasi pada:

1. Model hanya dipengaruhi oleh imunoterapi dengan interleukin-2.
2. Analisis yang digunakan adalah analisis titik kesetimbangan dengan metode nilai karakteristik.
3. Analisis model matematika menggunakan parameter-parameter yang tersedia pada literatur.
4. Simulasi model menggunakan software MATLAB.

1.4. Tujuan Penelitian

Berdasar rumusan masalah di atas maka tujuan dari penelitian ini adalah sebagai berikut :

1. Memformulasikan model matematika tentang pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor.
2. Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan pada model matematika tentang pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor.
3. Menganalisis titik ekuilibrium guna melihat sejauh mana efektifitas imunoterapi dalam menyembuhkan penyakit tumor.

1.5. Manfaat Penelitian

Mengacu pada tujuan penelitian di atas, maka manfaat penelitian yang diperoleh adalah :

1. Melengkapi hasil penelitian yang dilakukan para peneliti di bidang pengobatan tumor dengan imunoterapi.

2. Memberi kontribusi dalam pengembangan di bidang matematika terapan khususnya matematika biolog dan persamaan diferensial.
3. Sebagai dasar penelitian-penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan penyakit tumor.

1.6. Tinjauan Pustaka

Tinjauan pustaka pada penelitian ini mengacu pada literatur-literatur yang tersebut dalam daftar pustaka. Penelitian dilakukan dengan mempelajari beberapa buku, jurnal, karya ilmiah dan penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan penelitian ini. Dalam penulisan tugas akhir ini digunakan beberapa sumber pustaka. Untuk pengertian dasar aljabar linear tentang matriks, determinan matriks dan nilai eigen mengacu pada *Aljabar Linear Elementer* (Anton, 2004). Beberapa pengertian dasar persamaan diferensial mengacu pada *Differential Equation* (Ross, 1984). Selanjutnya mengenai beberapa materi dasar teori sistem, yaitu sistem nonlinear, pengertian matriks Jacobian, titik ekuilibrium, linearisasi, serta teorema penting tentang kestabilan sistem non linear mengacu pada *Differential Equation and Dynamical System* (Perko 1991), *Mathematical System Theory* (Olsder, 2004), dan *Mathematical Biology* (Muray, 1993).

Adapun jurnal dan penelitian yang berkaitan dengan penelitian yang sekarang adalah D. Kirschner dan J. C. Panneta (1998) dalam papernya yang berjudul “*Modelling Immunotherapy of the tumor-immune interaction*”. Dalam paper tersebut dijelaskan bagian bagian dari imunoterapi seperti pengaruh *Adoptive Cellular Immunotherapy (ACI)* pada penyakit Tumor. Kemudian V. A.

Kuznetsov (1994) dalam papernya yang berjudul “*Nonlinear dynamics of immunogenic tumors*”. Dalam paper ini pemodelan matematika hanya dibatasi pada sel efektor dan sel tumor saja. Selanjutnya Ratnasari Dwi Ambarwati (2014) dalam penelitiannya yang berjudul “Analisis Model Matematika Tentang Pengaruh Terapi Gen Terhadap Dinamika Pertumbuhan Sel Efektor dan Sel Tumor dalam Pengobatan Kanker”, paper ini membahas tentang bagaimana pengaruh terapi gen terhadap pertumbuhan sel tumor.

Dalam skripsi ini akan diuraikan dan dijabarkan pembahasan bagaimana pengaruh imunoterapi (Interleukin-2) terhadap penyakit tumor kemudian menganalisis bagaimana kestabilan titik kesetimbangan pada model.



Tabel 1.1 Tinjauan Pustaka

Penulis	Judul	Perbedaan
Ratnasari Dwi Ambarwati (2014)	Analisis Model Matematika Tentang Pengaruh Terapi Gen Terhadap Dinamika Pertumbuhan Sel Efektor dan Sel Tumor	Peneliti membagi model menjadi dua kelas yaitu kelas populasi sel efektor dan kelas populasi sel tumor
V. A. Kuznetsov (1994)	<i>Nonlinear dynamics of immunogenic tumors</i>	Jurnal menjelaskan model penyakit tumor dengan dua populasi sel efektor dan sel tumor
Denise Kirschner, John Carl Panetta (1998)	<i>Modelling Immunotherapy of the tumor-immune interaction</i>	Bagaimana pengaruh imunoterapi dengan terapi terpisah terhadap penyakit tumor.
Mohammad Arif Maulida (UIN Sunan Kalijaga, 2017)	Pemodelan Matematika Pengaruh Imunoterapi Terhadap Penyakit Tumor	Menjelaskan bagaimana pengaruh imunoterapy terhadap model.

1.7. Sistematika Penulisan

Secara garis besar sistematika pembahasan dalam penelitian ini sebagai berikut:

BAB I : PENDAHULUAN

Berisi latar belakang, rumusan masalah, batasan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, tinjauan pustaka dan sistematika penulisan.

BAB II : LANDASAN TEORI

Berisi tentang teori-teori penunjang yang akan digunakan dalam bab selanjutnya, meliputi teori-teori dasar aljabar linear, persamaan diferensial, dan teori sistem.

BAB III : METODE PENELITIAN

Berisi tentang proses atau cara ilmiah yang akan digunakan dalam penelitian ini meliputi kajian dalam bidang kedokteran dan matematika.

BAB IV : HASIL DAN PEMBAHASAN

Membahas model matematika penyakit tumor beserta kestabilannya berdasarkan titik ekuilibrium model tersebut yang selanjutnya dibuat simulasi numerik.

BAB V : PENUTUP

Berisi tentang kesimpulan dan saran yang diperoleh dari pembahasan yang telah dilakukan.

BAB V

PENUTUP

Pada bab ini akan diberikan kesimpulan dan saran-saran yang dapat diambil dari materi-materi yang telah dibahas pada bab-bab sebelumnya.

5.1. Kesimpulan

Kesimpulan yang dapat diambil penulis setelah menyelesaikan pembahasan skripsi ini adalah :

1. Model matematika pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor dibentuk atas tiga persamaan yaitu :

$$\frac{dE}{dt} = cT - \mu_2 E + \frac{p_1 EI}{g_1 + I} + s_1$$

$$\frac{dT}{dt} = r_2 T (1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T}$$

$$\frac{dI}{dt} = \frac{p_2 ET}{g_3 + T} - \mu_3 I + s_2$$

2. Model matematika pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor memiliki tiga titik ekuilibrium yaitu titik ekuilibrium saat tidak ada tumor $P_0 = (E_0, T_0, I_0)$ dan titik ekuilibrium terinfeksi tumor $P_1 = (E_1, T_1, I_1)$ dan $P_2 = (E_2, T_2, I_2)$.
3. Berdasarkan pada simulasi 1 populasi sel efektor, sel tumor dan interleukin akan stabil setelah hari ke 1500, kemudian pada simulasi 2, ketiga titik ekuilibrium tidak memenuhi syarat keberadaan yang berarti sel efektor, sel tumor dan interleukin

berkembang secara fluktuatif seiring bertambahnya waktu t . Berdasarkan simulasi 3 terdapat dua titik ekuilibrium yang memenuhi syarat keberadaan yaitu P_0 dan P_2 yang berarti kondisi ketiga populasi berada pada titik kesetimbangan. Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa pengobatan kanker dengan metode imunoterapi kurang begitu efisien, karena membutuhkan waktu yang relatif cukup lama untuk menyembuhkan tumor.

5.2. Saran

Setelah membahas dan mengimplementasikan model pengaruh imunoterapi terhadap penyakit tumor, penulis menyarankan untuk penelitian selanjutnya membahas model terkait dengan penambahan variabel baru seperti kombinasi dengan terapi kanker lainnya. Kemudian juga membahas kestabilan global untuk titik ekuilibriumnya.



DAFTAR PUSTAKA

- Anton, H & Rorres, C. 2004. *Aljabar Linear Elementer*. Jakarta: Erlangga.
- Bender. 1978. *An Introduction to Mathematical Modelling*. USA: Jhon Wiley and Sons.
- Haryanto, S & Nugroho, S. (2009). *Terapi Pengobatan Tumor-Kanker*. Yogyakarta: Kanisius.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) / WHO. (2012). GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Diakses melalui http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx pada tanggal 15 Maret 2017.
- Isanto, R.J. (2012). *Pemodelan Matematika*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Kementerian Kesehatan RI. (2013). *Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS)*. Jakarta: Badan Litbang Kemenkes RI.
- Kementerian Kesehatan RI. (2015). *Buletin Jendela Data dan Informasi Kesehatan*. Jakarta : Badan Litbang Kemenkes RI.
- Kirschner, D & Panetta, JC. (1998). Modelling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction. *Journal of Mathematical Biology*. 37(3). Hlm. 235-252.
- Kuznetsov, V.A. & Makalkin, I.A. (1994). Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*. 56(2). Hlm. 295-321.
- LKKI, (2015). Lembaga Konsultan Kanker Indonesia. Diakses melalui <http://www.lembagakonsultankankerindonesia.or.id/?Kanker> pada tanggal 22 Mei 2017 Jam 20.38 WIB
- Mamat, M, dkk. (2013). Mathematical Model of Cancer Treatments Using Immunotherapy, Chemotherapy and Biochemotherapy. *Applied Mathematical Sciences*, Vo. 7. Hlm. 247-261.
- Masihi KN. (July 2001). "Fighting infection using immunomodulatory agents." *Expert Opin Biol Ther* 1 (4). Hlm. 641.
- Murray, J.D. (2001). *Mathematical Biology: I. An Introduction*. 3rd. New York: Springer.
- Olsder, G.J. & van der Woude, J.W. 2004. *Mathematical System Theory*, Belanda: Delft University Pers.
- Perko, L. 1991. *Differential Equations and Dynamical System*. New York Springer Verlag.
- Ross, Sepley L. (1984). *Differential Equation*. 3rd. New York: Springer.

- Price et al., 2006. Bab 8 Gangguan Pertumbuhan, Proliferasi, dan Diferensiasi Sel. Jakarta: EGC, 150-158.
- Sohail, A, dkk. (2015). Numerical Analysis of Fractional-order Tumor Model. *International Journal of Biomathematics*. 8(5). Hlm. 13.
- Sehat Semua, <http://sehatsemua.com/pengertian-kanker/> diakses pada 24 Mei 2017 Jam 19.05
- Tsygvintsev, Alexei, dkk. (2012). A Mathematical Model of Gene Therapy for The Treatment of Cancer. *Mathematical Models and Methods in Biomedicine*. Springer-Verlag. Hlm. 357-373.
- Widowati & Sutimin. (2007). Buku Ajar Pemodelan Matematika. Semarang: FMIPA UNDIP.
- Wikipedia. (2017). "Radioterapi". <https://id.wikipedia.org/wiki/Radioterapi.html> diakses pada 7 Mei 2017 Jam 22.25 WIB.
- World Health Organization. (2007). Prevention. cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes: module 2). Geneva: World Health Organization.

Lampiran 1

Program Simulasi 1

M-File 1

```
function dy = fungsi(t,y)%estimasi
p1=0.1245;
p2=5;
g1=2*10^7;
g2=10^5;
g3=10^3;
m2=0.03;
m3=10;
A=1;
b=10^-9;
c=0.05;
r2=0.18;
s1=10^-3;
s2=0.45;
dy=[ ((c*y(2))-(m2*y(1))+((p1*y(1)*y(3))/(g1+y(3)))+s1);...
      ((r2*y(2))-(r2*y(2)*b*y(2))-
      ((A*y(1)*y(2))/(g2+y(2))));...
      (((p2*y(1)*y(2))/(g3+y(2)))-(m3*y(3))+s2)];
end
```

M-File 2

```
%Listing Program
clear all
t = linspace(0,3500,100);%nilai t, jumlah titik
%Equilibrium Point
%plot(1+0*t,0+0*t,'k*')
%hold on
%Orbits
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,1),'b')% biru
hold on
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,2),'r')% red
hold on
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,3),'g')% green
hold on
hold off
```


Lampiran 2

Program Simulasi 2

M-File 1

```
function dy = fungsi(t,y)%estimasi
p1=0.1245;
p2=5;
g1=2*10^7;
g2=10^5;
g3=10^3;
m2=0.03;
m3=10;
A=0.9;
b=10^-9;
c=0.03;
r2=0.18;
s1=10^-3;
s2=0.45;
dy=[((c*y(2))-(m2*y(1)))+(p1*y(1)*y(3))/(g1+y(3))+s1);...
    ((r2*y(2))-(r2*y(2)*b*y(2))-
    (A*y(1)*y(2))/(g2+y(2)));...
    (((p2*y(1)*y(2))/(g3+y(2)))-(m3*y(3))+s2)];
end
```

M-File 2

```
%Listing Program
clear all
t = linspace(0,1000,100);%nilai t, jumlah titik
%Equilibrium Point
%plot(1+0*t,0+0*t,'k*')
%hold on
%Orbits
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,1),'b')% biru
hold on
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,2),'r')% red
hold on
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,3),'g')% green
hold on
hold off
```

Lampiran 3

Program Simulasi 3

M-File 1

```

function dy = fungsi(t,y)%estimasi
p1=0.1245;
p2=5;
g1=2*10^7;
g2=10^5;
g3=10^3;
m2=0.03;
m3=10;
A=0;
b=10^-9;
c=00;
r2=0.18;
s1=0;
s2=0;
dy=[ ((c*y(2))-(m2*y(1))+(p1*y(1)*y(3))/(g1+y(3)))+s1];...
      ((r2*y(2))-(r2*y(2)*b*y(2))-
      ((A*y(1)*y(2))/(g2+y(2))));...
      (((p2*y(1)*y(2))/(g3+y(2)))-(m3*y(3))+s2)];
end

```

M-File 2

```

%Listing Program
clear all
t = linspace(0,400,100);%niliai t, jumlah titik
%Equilibrium Point
%plot(1+0*t,0+0*t,'k*')
%hold on
%Orbits
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,1),'b')% biru
hold on
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,2),'r')% red
hold on
[t,y] = ode45('fungsi',t,[100 100 100]);
plot(t,y(:,3),'g')% green
hold on
hold off

```

CURRICULUM VITAE

A. Data Pribadi

Nama Lengkap : Mohammad Arif Maulida

Umur : 24 Tahun

Tempat, Tanggal Lahir : Kudus, 23 November 1992

Agama : Islam

Status : Belum Nikah

Jenis Kelamin : Laki-laki

Alamat : Jl. Masjid At Taqwa Gg. Kususma RT.03/RW.03
Loram Kulon No.591 Kecamatan Jati Kabupaten
Kudus Jawa Tengah

Nomor HP : 083811133008

E-mail : arifmaulida@gmail.com



B. Latar Belakang Pendidikan Formal

1. SD Negeri 01 Loram Kulon (1998-2004)
2. MTs. NU TBS Kudus (2004-2007)
3. MA NU TBS Kudus (2007-2010)
4. Universitas Islam Negeri Sunan Kalijaga Yogyakarta, masuk tahun 2010