

ANALISIS PERILAKU DINAMIK PADA SEL T CD4⁺ DAN SEL T CD8⁺ TERHADAP INFEKSI MIKOBACTERIUM TUBERKULOSIS

Alfi Nur Rochmatin, Usman pagalay

Jurusan Matematika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
e-mail: alfinurrochmatin@yahoo.co.id

ABSTRAK

Model matematika pada infeksi mikobakterium tuberkulosis yang berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinear orde satu. Penelitian ini telah mengkonstruksi model matematika pada interaksi makrofag, sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ dengan pengaruh usia. Solusi numerik pada model matematika ini dengan menggunakan ODE 45 berbantuan matlab. Analisis kestabilan diamati melalui titik tetap dengan mencari matriks jacobian dan nilai eigen dari titik tetap tersebut, maka dapat diperoleh bahwa semua titik tetap tersebut tidak stabil. Berdasarkan analisis perilaku dinamik pada sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ pada usia muda dan usia tua maka akan diperoleh bahwa sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ lebih banyak mempengaruhi populasi bakteri mikobakterium tuberkulosis dari pada saat usia muda.

Kata kunci: Perilaku Dinamik, Analisis Kestabilan, Mikobakterium Tuberkulosis, Sel T CD4⁺ dan Sel T CD8⁺

ABSTRACT

Mathematics model to mycobacterium tuberculosis infections which in from sistem of non linear differential equation first order. In this Research a mathematical model of interactions of macrophages, CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells with influence of age has been to construct. Numerical solution of this mathematical model is using ODE 45 assisted MATLAB. Stability analysis refer to fixed point by finding the Jacobian matrix and the eigenvalues of the fixed point, then it can be obtained that all the fixed points are unstable. Based on the analysis of dynamic behavior of the CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells in old age we obtain that CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells affect population of micobacterium tuberculosis bacteria move than it does at young age.

Keywords: Dynamic Behavior, Stabillity Analysis, Mycobacterium Tuberculosis, T cells CD4⁺ and T cells CD8⁺

PENDAHULUAN

Model matematika pada infeksi mikobakterium tuberkulosis ini, menggunakan 7 persamaan yaitu berupa persamaan diferensial biasa linier dan non linier. Dan menganalisis perilaku model matematika pada infeksi mikobakterium tuberkulosis, penting dilakukan untuk mengetahui bagaimana model matematika yang dituangkan dalam suatu sistem persamaan matematika tersebut, menggambarkan interaksi pada semua variabel.

Dalam pembahasan ini penulis mengkhususkan pembahasan pada perilaku dinamik terhadap infeksi mikobakterium tuberkulosis dengan pengaruh usia yang melibatkan populasi sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺. Dalam model ini konsentrasi sitokin diabaikan karena tidak berpengaruh nyata dan juga sitokin bisa diproduksi oleh makrofag dan limfosit T. Namun kendala utamanya adalah kemungkinan terjadinya ketidakstabilan.

TEORI DASAR

1. Titik Tetap

Misal diberikan sistem persamaan diferensial

$$\frac{dT_4}{dt} = \dot{T}_4 = f(T_4) \quad (1)$$

Titik tetap merupakan titik gerak dari vektor keadaan konstan. Atau dengan kata lain, titik tetap merupakan solusi yang tetap konstan walaupun waktu berganti. Maka titik tetap dari persamaan (1) didapat jika $\frac{dT_4}{dt} = 0$. Adapun istilah lain dari titik tetap adalah titik *equilibrium*, titik stasioner, *fixed point*, atau *singularity*. Untuk lebih jelasnya diberikan contoh, yaitu:

Misal $f(T_4) = T_4^2 - T_4 - 6$, maka untuk mencari titik tetapnya yaitu dengan cara $f(T_4) = 0$ atau menyamadengankan nol pada turunan pertamanya, sehingga diperoleh:

$$f(T_4) = T_4^2 - T_4 - 6 = 0$$

$$(T_4 - 3)(x + 2) = 0$$

sehingga diperoleh titik tetap yaitu: $T_4 = 3$ atau $T_4 = -2$ [1].

2. Kestabilan Titik Tetap

Penentuan kestabilan titik tetap dapat diperoleh dengan melihat nilai-nilai eigennya, yaitu $\lambda_i, i = 1, 2, 3, \dots, n$ yang diperoleh dari persamaan karakteristik dari A , yaitu $(A - \lambda I) = 0$. Secara umum kestabilan titik tetap mempunyai tiga perilaku sebagai berikut:

1. Stabil yaitu suatu titik kestabilan x^* stabil jika setiap nilai eigen real adalah negatif ($\lambda_i < 0, i = 1, 2, \dots, n$).
2. Tidak stabil yaitu suatu titik kestabilan x^* tidak stabil jika setiap nilai eigen real adalah positif ($\lambda_i > 0$, untuk setiap i).
3. Pelana (*Saddle*) yaitu suatu titik kestabilan x^* adalah pelana jika perkalian dua nilai eigen real adalah negatif ($\lambda_i \lambda_j < 0$, untuk setiap i dan j sembarang) [2].

3. Sel T CD4+ dan Sel T CD8+

Sel T CD4+ memainkan 2 peran utama di dalam infeksi Mikobakterium Tuberkulosis. Pertama adalah dalam produksi sitokin dalam memerintahkan respon yang diperantarai oleh sel, kedua adalah mengeliminasi makrofag yang sudah terinfeksi melalui apoptosis (Pagalay, 2009:48). Berdasarkan fungsinya Sel T CD4+ dibedakan menjadi 2 sub populasi yaitu sel Th1 dan Th2. Baik Th1 dan Th2 berpengaruh terhadap manifestasi infeksi oleh B_1 [3].

Sel T CD8+ dapat juga menghancurkan sel yang terinfeksi bakteri intraseluler. Sel T CD8+ mengenal kompleks antigen MHC-I yang dipresentasikan APC. Molekul MHC-I ditemukan pada semua sel tubuh yang bernukleus. Fungsi utama sel CD8+ yaitu dapat menyingkirkan sel terinfeksi virus, menghancurkan sel ganas dan sel histoin kompatibel yang menimbulkan penolakan pada transplantasi [4].

4. Mikobakterium Tuberkulosis

Mikobakterium Tuberkulosis merupakan bakteri yang dapat menyebabkan TB. Bakteri Mikobakterium Tuberkulosis memiliki panjang sekitar 1 - 4 mikron dan lebar sekitar 0,2 - 0,8 mikron dengan bentuk batang tipis, lurus atau agak bengkok, bergranular atau tidak mempunyai selubung, tetapi mempunyai lapisan luar tebal yang terdiri dari lipid. Mikobakterium Tuberkulosis adalah bakteri yang berbentuk batang dan bersifat tahan asam. Bakteri ini

pertama kali ditemukan pada tanggal 24 Maret 1882 oleh Robert Koch. Bakteri ini juga disebut Baksil Koch [3].

Setiap tahunnya TB menyebabkan kematian 3 juta penduduk dunia dan diperkirakan sepertiga penduduk dunia telah terinfeksi kuman TB, yang dapat berkembang menjadi penyakit TB di masa mendatang. Selain itu jumlah kematian dan infeksi TB yang sangat besar, penambahan kasus baru TB amat signifikan, mencapai sembilan juta kasus baru setiap tahun.

Penyebaran penyakit TB adalah melalui udara terkontaminasi *Mycobacterium Tuberculosis* yang terhirup kemudian masuk ke dalam paru-paru, menyerang dinding saluran pernafasan dengan membentuk rongga yang berisi nanah dan bakteri TB. Apabila penderita TB batuk atau bersin akan ikut mengeluarkan bakteri TB ke udara. Apabila terhirup oleh orang yang rentan penyakit TB, orang tersebut akan dapat terinfeksi bakteri TB [5].

5. Pembentukan Model

Identifikasi dimulai dengan menganalisis pembentukan model pada populasi bakteri pada makrofag yang terinfeksi. Diasumsikan bahwa Bakteri intraseluler tumbuh pada laju maksimal α_I . Bakteri ini tumbuh dengan berkurangnya persamaan Hill, yaitu pada koefisien Hill dan NM_I . NM_I merupakan jumlah bakteri pada bakteri intraseluler yang sudah mencapai kapasitas maksimum N dalam makrofag yang terinfeksi. Makrofag inilah yang akan meledak dan melepaskan bakteri. Sehingga diperoleh pertumbuhannya yaitu:

$$\alpha_I B_I \left(1 - \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \right) \quad (2)$$

Ketika bakteri ekstraseluler masuk dan makrofag gagal untuk membunuh bakteri, maka makrofag *resting* akan menjadi terinfeksi oleh bakteri ekstraseluler. Jumlah bakteri pada makrofag yang terinfeksi akan tergantung pada populasi bakteri ekstraseluler yang menginfeksi makrofag *resting*. Sehingga diperoleh perkembangannya yaitu:

$$k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} \quad (3)$$

Dinamika bakteri pada makrofag yang terinfeksi dipengaruhi oleh pembebasan bakteri akibat lisis (pecah) dari makrofag terinfeksi. Makrofag inilah yang meledak dan mengakibatkan kerugian pada bakteri pada makrofag yang terinfeksi. Dimana bakteri ini akan dilepaskan

pada bakteri ekstraseluler. Sehingga diperoleh perkembangan meledaknya makrofag terinfeksi yaitu:

$$k_2NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \quad (4)$$

Bakteri intraseluler selain dipengaruhi oleh pembebasan bakteri akibat lisis (pecah) dari makrofag terinfeksi, pembebasan bakteri intraseluler dengan laju k_3 , perkembangannya yaitu:

$$n_1k_3B_I \quad (5)$$

Bakteri intraseluler juga dipengaruhi oleh pembebasan bakteri intraseluler dengan laju k_4 , perkembangannya yaitu:

$$n_2k_4B_A \quad (6)$$

Dari persamaan (2) – (6) maka persamaan model untuk dinamika populasi bakteri intraseluler yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dB_I}{dt} = & \alpha_I B_I \left(1 - \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \right) \\ & + n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} \\ & - k_2 NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \\ & - n_1 k_3 B_I + n_2 k_4 B_A \end{aligned} \quad (7)$$

Bakteri di dalam makrofag teraktivasi tumbuh pada laju maksimal α_A . Sehingga diperoleh pertumbuhannya yaitu:

$$\alpha_A B_A \quad (8)$$

Bakteri ini akan berkurang karena mengalami deaktivasi (penurunan kemampuan untuk aktif kembali) makrofag teraktivasi dengan laju k_4 , perkembangannya yaitu:

$$n_2 k_4 B_A \quad (9)$$

Pertumbuhan bakteri di dalam makrofag teraktivasi juga dipengaruhi adanya penambahan bakteri pada makrofag yang terinfeksi dengan laju k_3 , perkembangannya yaitu:

$$n_1 k_3 B_I \quad (10)$$

Akan tetapi, bakteri ini akan hilang karena kematian makrofag aktif secara alami.

$$n_2 \mu_{MA} B_A \quad (11)$$

Dari persamaan (8) – (11) maka persamaan model untuk dinamika populasi bakteri di dalam makrofag teraktivasi yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dB_A}{dt} = & \alpha_A B_A - n_2 k_4 B_A + n_1 k_3 B_I \\ & - n_2 \mu_{MA} B_A \end{aligned} \quad (12)$$

Bakteri intraseluler tumbuh pada laju maksimal α_E . Sehingga diperoleh pertumbuhannya yaitu:

$$\alpha_E B_E \quad (13)$$

Berkurangnya makrofag *resting* juga mempengaruhi pertumbuhan dari bakteri ekstraseluler. Makrofag ini akan menjadi terinfeksi oleh bakteri ketika bakteri ekstraseluler masuk dan makrofag gagal untuk membunuhnya. Sehingga diperoleh perkembangannya yaitu:

$$k_1 n_3 MR \frac{B_E}{B_E + c_1} \quad (14)$$

Kebalikan dari Bakteri intraseluler, dinamika bakteri ekstraseluler dipengaruhi oleh bakteri yang pecah dari makrofag yang terinfeksi. Dimana makrofag akan meledak yang mengakibatkan bertambahnya bakteri ekstraseluler. Diperoleh perkembangan meledaknya makrofag yang terinfeksi yaitu:

$$k_2 NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \quad (15)$$

Pengambilan bakteri ekstraseluler oleh makrofag teraktivasi menyebabkan berkurangnya bakteri dengan laju k_5 , perkembangannya yaitu:

$$k_5 M_A B_E \quad (16)$$

Selain itu, bakteri ekstraseluler juga tumbuh disebabkan oleh kematian dari bakteri aktif dengan pertumbuhannya adalah

$$n_2 \mu_{MA} B_A \quad (17)$$

Dari persamaan (13) – (17) maka persamaan model untuk dinamika populasi bakteri ekstraseluler yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dB_E}{dt} = & \alpha_E B_E - k_1 n_3 MR \frac{B_E}{B_E + c_1} \\ & + k_2 NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \\ & - k_5 M_A B_E + n_2 \mu_{MA} B_A \end{aligned} \quad (18)$$

Populasi makrofag terinfeksi berasal dari makrofag *resting* yang terinfeksi oleh bakteri ekstraseluler, bakteri ini akan masuk ke dalam tubuh dan berkembangbiak. Sehingga diperoleh pertumbuhannya yaitu:

$$k_1 MR \frac{B_E}{B_E + c_1} \quad (19)$$

Bakteri yang masuk akan terus menerus berkembangbiak di dalam makrofag, ketika jumlah bakteri mencapai kapasitas maksimal N ,

makrofag yang terinfeksi ini akan meledak karena adanya peningkatan jumlah bakteri dengan perkembangannya yaitu:

$$k_2 M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (N M_I)^2} \quad (20)$$

Makrofag yang terinfeksi akan menjadi makrofag aktif yang terinfeksi dengan laju k_3 , perkembangannya yaitu:

$$k_3 M_I \quad (21)$$

Makrofag ini juga akan mengalami deaktivasi makrofag aktif dengan laju k_4 , perkembangannya yaitu:

$$k_4 M_A \quad (22)$$

Dan makrofag akan mengalami kematian secara alami pada laju μ_{M_I} ,

$$\mu_{M_I} M_I \quad (23)$$

Dari persamaan (19) – (23) maka persamaan model untuk dinamika populasi makrofag terinfeksi yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_I}{dt} = & k_1 MR \frac{B_E}{B_E + c_1} \\ & - k_2 M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (N M_I)^2} - k_3 M_I \\ & + k_4 M_A - \mu_{M_I} M_A \end{aligned} \quad (24)$$

Untuk populasi makrofag teraktivasi, kegagalan deaktivasi makrofag aktif dengan laju k_4 , perkembangannya yaitu:

$$k_4 M_A \quad (25)$$

Makrofag teraktivasi juga berasal dari makrofag yang terinfeksi dengan laju k_3 , perkembangannya yaitu:

$$k_3 M_I \quad (26)$$

Dan makrofag akan mengalami kematian secara alami pada laju μ_{M_A} , perkembangannya yaitu:

$$\mu_{M_A} M_A \quad (27)$$

Selain itu, pada populasi makrofag teraktivasi dapat diperoleh dari makrofag *resting* yang terinfeksi oleh bakteri ekstraseluler yang datang dengan laju k_6 , perkembangannya yaitu:

$$k_6 MR \frac{B_E}{B_E + c_5} \quad (28)$$

Dari persamaan (25) – (28) maka persamaan model untuk dinamika populasi makrofag teraktivasi yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dM_A}{dt} = & -k_4 M_A + k_3 M_I - \mu_{M_A} M_A \\ & + k_6 MR \frac{B_E}{B_E + c_5} \end{aligned} \quad (29)$$

Dinamika populasi sel T CD4+ tergantung pada aktivasi makrofag pada MHC-II dengan fungsi λ_z yang bergantung pada waktu, perkembangannya yaitu

$$\lambda_z M_A \quad (30)$$

Selain itu, dinamika sel T CD4+ juga tergantung pada poliferasi sel T dengan laju k_{13} , perkembangannya yaitu

$$k_{13} T_4 \quad (31)$$

Dan dihambat oleh kematian sel T CD4+ sendiri secara alami pada laju μ_{T_4} , yaitu:

$$\mu_{T_4} T_4 \quad (32)$$

Dari persamaan (30) – (32) maka persamaan model untuk dinamika populasi sel T CD4+ yaitu sebagai berikut:

$$\frac{dT_4}{dt} = \lambda_z M_A + k_{13} T_4 - \mu_{T_4} T_4 \quad (33)$$

Dan yang terakhir adalah dinamika populasi sel T CD8+ tergantung dari makrofag aktif dan makroag yang terinfeksi pada MHC-I dengan fungsi λ_x yang bergantung pada waktu, perkembangannya yaitu:

$$\lambda_x (M_A + M_I) \quad (34)$$

Selain itu, dinamika sel T CD8+ juga tergantung pada poliferasi sel T dengan laju k_{14} , perkembangannya yaitu

$$k_{14} T_8 \quad (35)$$

Dan dihambat oleh kematian sel T CD8+ sendiri secara alami pada laju μ_{T_8} , yaitu:

$$\mu_{T_8} T_8 \quad (36)$$

Dari persamaan (34) – (36) maka persamaan model untuk dinamika populasi sel T CD8+ yaitu sebagai berikut (Friedman, 2008:3-5):

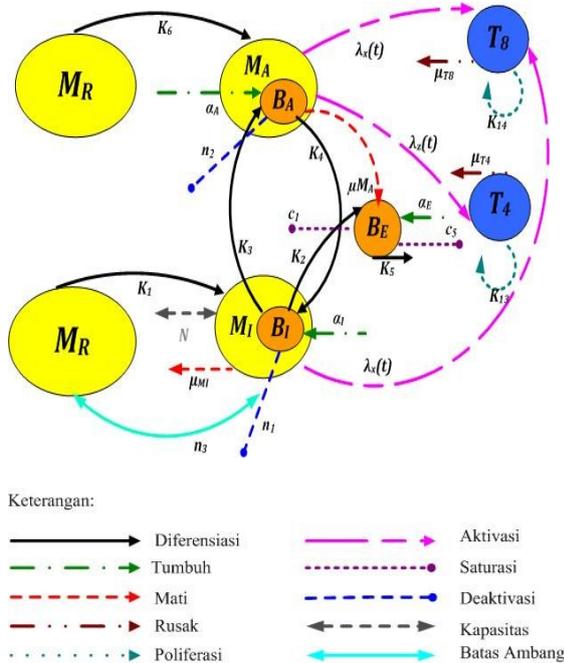
$$\frac{dT_8}{dt} = \lambda_x (M_A + M_I) + k_{14} T_8 - \mu_{T_8} T_8 \quad (37)$$

PEMBAHASAN

1. Identifikasi Model Matematika

Berikut ini merupakan gambar skema perubahan dan interaksi setiap populasi sel pada model matematika, yaitu:

Berikut ini merupakan gambaran singkat tentang bakteri, makrofag, dan populasi sel T yang telah disajikan pada gambar (1). Makrofag didefinisikan menjadi tiga subpopulasi yaitu: makrofag *resting* (M_R), makrofag terinfeksi (M_I) dan makrofag teraktivasi (M_A). Dan juga populasi sel T hanya meliputi populasi sel T $CD4^+$ (T_4) dan sel T $CD8^+$ (T_8).



Gambar (1). Skema Perubahan dan Interaksi Setiap Populasi pada Model

Sebuah makrofag *resting* (M_R) menjadi teraktivasi oleh sejumlah bakteri kecil dengan laju k_6 . Makrofag teraktivasi (M_A) mampu mengendalikan pertumbuhan mikobakteri dan penyajian antigen ke sel T $CD8^+$ (T_8) melalui MHC-I dengan laju aktivasi $\lambda_x(t)$. Sedangkan penyajian antigen ke sel T $CD4^+$ (T_4) melalui MHC-II dengan laju aktivasi $\lambda_z(t)$.

Sebuah makrofag *resting* (M_R) menjadi makrofag terinfeksi (M_I) apabila terinfeksi akibat sejumlah bakteri kecil dengan laju k_1 . Dan sebuah makrofag terinfeksi (M_I) gagal mengontrol pertumbuhan mikobakteri dan dapat meledak jika melebihi kapasitas N maksimal, sedangkan untuk penyajian antigen ke sel T $CD8^+$ (T_8) melalui MHC-I dengan laju aktivasi $\lambda_x(t)$.

Makrofag terinfeksi (M_I) dan makrofag teraktivasi (M_A) juga akan mengalami kematian secara alami pada laju masing-masing μ_{MI} dan μ_{MA} . Jumlah makrofag *resting* (M_R) tetap tidak berubah selama perkembangan penyakit, yaitu ketika beberapa makrofag *resting* (M_R) menjadi

makrofag teraktivasi (M_A) dan makrofag terinfeksi (M_I).

Populasi bakteri dibagi menurut tempat tinggal mereka yaitu: bakteri intraseluler (B_I), bakteri di dalam makrofag teraktivasi (B_A) dan bakteri ekstraseluler (B_E). bakteri di dalam makrofag teraktivasi (B_A) berada di dalam makrofag yang teraktivasi (M_A) dan tumbuh dengan laju α_A . Bakteri intraseluler (B_I) berada di dalam makrofag yang terinfeksi (M_I) dan tumbuh dengan laju α_I . Sedangkan bakteri ekstraseluler (B_E) berada diluar makrofag dengan laju tumbuh α_E .

2. Interpretasi Model Matematika

Berikut ini merupakan interpretasi pada persamaan model interaksi bakteri intraseluler (B_I), bakteri di dalam makrofag teraktivasi (B_A), bakteri ekstraseluler (B_E), makrofag terinfeksi (M_I), makrofag teraktivasi (M_A), sel T $CD4^+$ (T_4) dan sel T $CD8^+$ (T_8) ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dB_I}{dt} = & \alpha_I B_I \left(1 - \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \right) \\ & + k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} \\ & - k_2 NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \\ & - n_1 k_3 B_I + n_2 k_4 B_A \end{aligned} \quad (36)$$

Perubahan populasi bakteri intraseluler yang bergantung waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain: pertumbuhan bakteri pada laju maksimal α_I kemudian dikurangi dengan persamaan Hill yang bergantung pada daya ledakan bakteri N dalam makrofag terinfeksi, bertambahnya makrofag *resting* yang berubah menjadi terinfeksi dengan laju k_1 , pembebasan bakteri intraseluler akibat lisis (pecah) dari makrofag yang terinfeksi dengan laju k_2 yang bergantung pada daya ledak bakteri N dan pembebasan bakteri intraseluler dengan laju k_3 serta deaktivasi makrofag aktif dengan laju k_4 .

$$\begin{aligned} \frac{dB_A}{dt} = & \alpha_A B_A - n_2 k_4 B_A + n_1 k_3 B_I \\ & - n_2 \mu_{MA} B_A \end{aligned} \quad (37)$$

Perubahan populasi bakteri di dalam makrofag teraktivasi yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain: pertumbuhan bakteri pada laju maksimal α_A dikurangi dengan deaktivasi makrofag teraktivasi dengan laju k_4 , bertambahnya bakteri pada makrofag yang terinfeksi dengan laju k_3 .

$$\frac{dB_E}{dt} = \alpha_E B_E - k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} \quad (38)$$

$$+k_2NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} - k_5M_AB_E + n_2\mu_{MA}B_A$$

Perubahan bakteri ekstraseluler yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: pertumbuhan bakteri pada laju maksimal α_E yang diambil oleh makrofag *resting* yang berubah menjadi terinfeksi dengan laju k_1 , bertambahnya bakteri pada makrofag yang terinfeksi yang pecah dari makrofag yang terinfeksi dengan laju k_2 yang bergantung pada daya ledak N , pengambilan bakteri oleh makrofag teraktivasi pada laju k_5 .

$$\frac{dM_I}{dt} = k_1MR \frac{B_E}{B_E + c_1} - k_2M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} - k_3M_I + k_4M_A - \mu_{MI}M_A \quad (39)$$

Perubahan populasi makrofag terinfeksi yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain: makrofag *resting* yang terinfeksi dengan laju k_1 dikurangi dengan ledakan makrofag yang terinfeksi dengan laju k_2 dan aktivasi makrofag yang terinfeksi dengan laju k_3 , deaktivasi makrofag aktif dengan laju k_4 , dan kematian makrofag yang terinfeksi dengan laju μ_{MI} .

$$\frac{dM_A}{dt} = -k_4M_A + k_3M_I - \mu_{MA}M_A + k_6MR \frac{B_E}{B_E + c_5} \quad (40)$$

Pertumbuhan populasi makrofag teraktivasi yang bergantung waktu itu dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain: kegagalan deaktivasi makrofag aktif dengan laju k_4 , bertambahnya aktivasi makrofag yang terinfeksi dengan laju k_3 , kematian makrofag teraktivasi pada laju μ_{MA} , dan penambahan aktivasi makrofag *resting* oleh bakteri ekstraseluler yang datang dengan laju k_6 .

$$\frac{dT_4}{dt} = \lambda_zM_A + k_{13}T_4 - \mu_{T4}T_4 \quad (41)$$

Perubahan populasi sel T CD4+ yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh makrofag teraktivasi pada MHC-II dengan laju λ_z dan penambahan poliferasi sel T dengan laju k_{13} dan sel T CD4+ rusak pada rata-rata μ_{T4} .

$$\frac{dT_8}{dt} = \lambda_x(M_A + M_I) + k_{14}T_8 - \mu_{T8}T_8 \quad (42)$$

Perubahan populasi sel T CD8+ yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh makrofag teraktivasi dan makrofag terinfeksi

pada MHC-I dengan laju λ_x dan penambahan poliferasi sel T dengan laju k_{14} dan sel T CD8+ rusak pada rata-rata μ_{T8} .

3. Nilai Parameter Model

Tabel 1. Nilai Awal

Variabel	Nilai	
	Muda	Tua
B_I	36.000	4000
B_A	1000	9000
B_E	1000	1000
M_I	1800	200
M_A	200	1800
T_4	200.000	100.000
T_8	80.000	80.000

Tabel 2. Nilai Parameter

Nam a	Nilai	
	Muda	Tua
α_I	0.5	0.5
α_E	0	0
α_A	0	0
k_1	0.4	0.4
k_2	0.81139	0.81139
k_3	0.023415	0.025440
k_4	0.28876	0.61707
k_5	0.000081301	0.000081301
k_6	0.077068	0.13539
k_{13}	0.1638	0.14789
k_{14}	0.01638	0.01413
c_1	1000.000	1000.000
c_5	100.000	100.000
M_R	500.000	500.000
N	25	25
n_1	20	20
n_2	5	5
n_3	10	10
μ_{MA}	0.015	0.015
μ_{MI}	0.2	0.2
μ_{T4}	0.33	0.33
μ_{T8}	0.33	0.33
λ_z	0.010532	0.010532
λ_x	0.005266	0.0022854

4. Titik Tetap dari Model

Interaksi antara infeksi mikobakterium tuberkulosis dengan sel imun ditunjukkan dalam model yang berbentuk sistem persamaan diferensial berikut:

$$\frac{dB_I}{dt} = \alpha_I B_I \left(1 - \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \right) + k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} \quad (43)$$

$$\begin{aligned}
 & -k_2NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} - n_1k_3B_I \\
 & + n_2k_4B_A \\
 \frac{dB_A}{dt} & = \alpha_A B_A - n_2k_4B_A + n_1k_3B_I \\
 & - n_2\mu_{MA}B_A \\
 \frac{dB_E}{dt} & = \alpha_E B_E - k_1n_3MR \frac{B_E}{B_E + c_1} \\
 & + k_2NM_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \\
 & - k_5M_A B_E + n_2\mu_{MA}B_A \\
 \frac{dM_I}{dt} & = k_1M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} - k_2M_I \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \\
 & - k_3M_I + k_4M_A - \mu_{MI}M_A \\
 \frac{dM_A}{dt} & = -k_4M_A + k_3M_I - \mu_{MA}M_A \\
 & + k_6M_R \frac{B_E}{B_E + c_5} \\
 \frac{dT_4}{dt} & = \lambda_z M_A + k_{13}T_4 - \mu_{T4}T_4 \\
 \frac{dT_8}{dt} & = \lambda_x(M_A + M_I) + k_{14}T_8 - \mu_{T8}T_8
 \end{aligned}$$

Terdapat 2 macam titik tetap, yaitu titik tetap bebas penyakit dan titik tetap dengan terinfeksi penyakit.

5. Titik Tetap Pertama (Titik Tetap Bebas Penyakit)

Pada kasus ini, merupakan kasus titik tetap bebas penyakit yang menyatakan bahwa dalam keadaan seimbang pada saat belum ada infeksi. Dengan kata lain tidak ada bakteri yang disajikan. Akibatnya tidak ada bakteri intraseluler, bakteri di dalam makrofag teraktivasi, bakteri ekstraseluler, makrofag terinfeksi, maupun makrofag teraktivasi.

Secara analitik untuk mencari titik tetap yang pertama, yaitu

Karena $B_I^* = 0, B_A^* = 0, B_E^* = 0, M_I^* = 0, M_A^* = 0$ maka

$$\begin{aligned}
 \lambda_z M_A + k_{13}T_4 - \mu_{T4}T_4 & = 0 \\
 \lambda_z(0) + k_{13}T_4 - \mu_{T4}T_4 & = 0 \\
 k_{13}T_4 - \mu_{T4}T_4 & = 0 \\
 T_4(k_{13} - \mu_{T4}) & = 0 \\
 T_4^* & = 0 \\
 \lambda_x(M_A + M_I) + k_{14}T_8 - \mu_{T8}T_8 & = 0 \\
 \lambda_x(0 + 0) + k_{14}T_8 - \mu_{T8}T_8 & = 0 \\
 k_{14}T_8 - \mu_{T8}T_8 & = 0 \\
 T_8(k_{14} - \mu_{T8}) & = 0 \\
 T_8^* & = 0
 \end{aligned}$$

Pada titik tetap bebas penyakit (titik tetap pertama), populasi dari semua spesies yang tercakup pada interaksi sistem imun diperoleh

titik tetap pertama dari sistem persamaan terhadap usia muda tersebut menjadi:

$$\begin{aligned}
 E_{1(muda)} & = (B_I^*, B_A^*, B_E^*, M_I^*, M_A^*, T_4^*, T_8^*) \\
 & = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)
 \end{aligned}$$

dan titik tetap pertama dari sistem persamaan terhadap usia tua tersebut menjadi:

$$\begin{aligned}
 E_{1(tua)} & = (B_I^*, B_A^*, B_E^*, M_I^*, M_A^*, T_4^*, T_8^*) \\
 & = (0, 0, 0, 0, 0, 0, 0)
 \end{aligned}$$

6. Titik Tetap Kedua (Titik Tetap dengan Terinfeksi Penyakit)

Pada titik tetap kedua, makrofag menjadi terinfeksi secara kronik, dan makrofag resting berubah menjadi teraktivasi. Titik tetap ini mewakili dua kemungkinan dari penyakit tersebut, yakni penyakit laten dan penyakit primer. Terjadinya infeksi secara laten, bergantung pada parameter-parameternya dan ketika parameter-parameternya bervariasi maka penyakit primerpun terjadi. Makrofag yang terinfeksi secara kronik, meledak melepaskan bakteri intraseluler ke lingkungan ekstraseluler, sehingga terjadi pengerahan sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ ke tempat yang terjadi infeksi.

Dengan menggunakan MAPLE maka akan diperoleh nilai titik tetap kedua dari sistem persamaan terhadap usia muda yaitu:

$$\begin{aligned}
 E_{2(muda)} & = B_I^* = 2,914438433 \times 10^7; \\
 B_A^* & = 8,986249133 \times 10^6; \\
 B_E^* & = 1,327579621 \times 10^5; \\
 M_I^* & = 3,250903282 \times 10^5; \\
 M_A^* & = 97414,38980; \\
 T_4^* & = 6173,094785; \\
 T_8^* & = 7094,285585
 \end{aligned}$$

Sedangkan diperoleh nilai titik tetap kedua dari sistem persamaan terhadap usia tua, yaitu:

$$\begin{aligned}
 E_{2(tua)} & = B_I^* = 9,246406350 \times 10^7; \\
 B_A^* & = 1,488623586 \times 10^7; \\
 B_E^* & = 2,591041477 \times 10^5; \\
 M_I^* & = 8,567107395 \times 10^5; \\
 M_A^* & = 1,117576282 \times 10^5; \\
 T_4^* & = 6463,298775; \\
 T_8^* & = 7007,115609
 \end{aligned}$$

7. Kestabilan Titik Tetap

Untuk melihat kestabilan dari sistem (43) dapat dilihat dari akar-akar persamaan karakteristik (nilai eigen λ matriks Jacobian). Akan ditinjau dua kasus yaitu kestabilan pada titik tetap bebas penyakit dan kestabilan pada titik tetap dengan terinfeksi penyakit. Matrik Jacobian

untuk $B_I, B_A, B_E, M_I, M_A, T_4$, dan T_8 yaitu sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial B_I} & \frac{\partial f_1}{\partial B_E} & \frac{\partial f_1}{\partial B_A} & \frac{\partial f_1}{\partial M_I} & \frac{\partial f_1}{\partial M_A} & \frac{\partial f_1}{\partial T_4} & \frac{\partial f_1}{\partial T_8} \\ \frac{\partial f_2}{\partial B_I} & \frac{\partial f_2}{\partial B_E} & \frac{\partial f_2}{\partial B_A} & \frac{\partial f_2}{\partial M_I} & \frac{\partial f_2}{\partial M_A} & \frac{\partial f_2}{\partial T_4} & \frac{\partial f_2}{\partial T_8} \\ \frac{\partial f_3}{\partial B_I} & \frac{\partial f_3}{\partial B_E} & \frac{\partial f_3}{\partial B_A} & \frac{\partial f_3}{\partial M_I} & \frac{\partial f_3}{\partial M_A} & \frac{\partial f_3}{\partial T_4} & \frac{\partial f_3}{\partial T_8} \\ \frac{\partial f_4}{\partial B_I} & \frac{\partial f_4}{\partial B_E} & \frac{\partial f_4}{\partial B_A} & \frac{\partial f_4}{\partial M_I} & \frac{\partial f_4}{\partial M_A} & \frac{\partial f_4}{\partial T_4} & \frac{\partial f_4}{\partial T_8} \\ \frac{\partial f_5}{\partial B_I} & \frac{\partial f_5}{\partial B_E} & \frac{\partial f_5}{\partial B_A} & \frac{\partial f_5}{\partial M_I} & \frac{\partial f_5}{\partial M_A} & \frac{\partial f_5}{\partial T_4} & \frac{\partial f_5}{\partial T_8} \\ \frac{\partial f_6}{\partial B_I} & \frac{\partial f_6}{\partial B_E} & \frac{\partial f_6}{\partial B_A} & \frac{\partial f_6}{\partial M_I} & \frac{\partial f_6}{\partial M_A} & \frac{\partial f_6}{\partial T_4} & \frac{\partial f_6}{\partial T_8} \\ \frac{\partial f_7}{\partial B_I} & \frac{\partial f_7}{\partial B_E} & \frac{\partial f_7}{\partial B_A} & \frac{\partial f_7}{\partial M_I} & \frac{\partial f_7}{\partial M_A} & \frac{\partial f_7}{\partial T_4} & \frac{\partial f_7}{\partial T_8} \end{bmatrix}$$

1) Matriks Jacobian pada baris pertama

$$\frac{\partial f_1}{\partial B_I} = \alpha_1 \left(1 - \frac{B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} \right) + \alpha_1 B_I \left(-\frac{2B_I}{B_I^2 + (NM_I)^2} + \frac{2B_I^3}{(B_I^2 + N^2M_I^2)^2} \right) - \frac{2k_2NM_I B_I}{B_I^2 + (NM_I)^2} + \frac{2k_2NM_I B_I^3}{(B_I^2 + N^2M_I^2)^2} - n_1 k_3 = \alpha_1$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial B_A} = n_2 k_4 = \alpha_2;$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial B_E} = \frac{k_1 n_3 M_R}{B_E + c_1} - \frac{k_1 n_3 M_R B_E}{(B_E + c_1)^2} = \alpha_3$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial M_I} = \frac{2\alpha_1 B_I^3 N^2 M_I}{(B_I^2 + N^2 M_I^2)^2} - \frac{k_2 N B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} + \frac{2k_2 N^3 M_I^2 B_I^2}{(B_I^2 + N^2 M_I^2)^2} = \alpha_4$$

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

$$\frac{\partial f_1}{\partial T_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_1}{\partial T_8} = 0$$

1. Matriks Jacobian pada baris kedua

$$\frac{\partial f_2}{\partial B_I} = n_1 k_3 = \alpha_5$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial B_A} = \alpha_A - n_2 k_4 - n_2 \mu_{MA} = \alpha_6$$

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

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

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

$$\frac{\partial f_2}{\partial T_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T_8} = 0$$

$$\frac{\partial f_2}{\partial T_8} = 0$$

2. Matriks Jacobian pada baris ketiga

$$\frac{\partial f_3}{\partial B_I} = \frac{2k_2 M_I B_I}{B_I^2 + (NM_I)^2} - \frac{2k_2 N M_I B_I^3}{(B_I^2 + N^2 M_I^2)^2} = \alpha_7$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial B_A} = n_2 \mu_{MA} = \alpha_8$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial B_E} = \alpha_E - \frac{k_1 n_3 M_R}{B_E + c_1} + \frac{k_1 n_3 M_R B_E}{(B_E + c_1)^2} - k_5 M_A = \alpha_9$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial M_I} = \frac{k_2 N B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} - \frac{2k_2 N^3 M_I^2 B_I^2}{(B_I^2 + N^2 M_I^2)^2} = \alpha_{10}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial M_A} = -k_5 B_E = \alpha_{11}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial T_8} = 0$$

3. Matriks Jacobian pada baris keempat

$$\frac{\partial f_4}{\partial B_I} = -\frac{2k_2 M_I B_I}{B_I^2 + (NM_I)^2} + \frac{2k_2 M_I B_I^3}{(B_I^2 + N^2 M_I^2)^2} = \alpha_{12}$$

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

$$\frac{\partial f_4}{\partial B_E} = \frac{k_1 M_R}{B_E + c_1} - \frac{k_1 M_R B_E}{(B_E + c_1)^2} = \alpha_{13}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M_I} = -\frac{k_2 B_I^2}{B_I^2 + (NM_I)^2} + \frac{2k_2 M_I^2 B_I^2 N^2}{(B_I^2 + N^2 M_I^2)^2} - k_3 = \alpha_{14}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M_A} = k_4 - \mu_{M_I} = \alpha_{15}$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial T_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial T_8} = 0$$

4. Matriks Jacobian pada baris kelima

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

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

$$\frac{\partial f_5}{\partial B_E} = \frac{k_6 M_R}{B_E + c_5} - \frac{k_6 M_R B_E}{(B_E + c_5)^2} = \alpha_{16}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M_I} = k_3 = \alpha_{17}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M_A} = -k_4 - \mu_{MA} = \alpha_{18}$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T_4} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial T_8} = 0$$

5. Matriks Jacobian pada baris keenam

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_6}{\partial B_I} &= 0 \\ \frac{\partial f_6}{\partial B_A} &= 0 \\ \frac{\partial f_6}{\partial B_E} &= 0 \\ \frac{\partial f_6}{\partial M_I} &= 0 \\ \frac{\partial f_6}{\partial M_A} &= \lambda_z = \alpha_{19} \\ \frac{\partial f_6}{\partial T_4} &= k_{13} - \mu_{T_4} = \alpha_{20} \\ \frac{\partial f_6}{\partial T_8} &= 0 \end{aligned}$$

6. Matriks Jacobian pada baris ketujuh

$$\begin{aligned} \frac{\partial f_6}{\partial B_I} &= 0 \\ \frac{\partial f_6}{\partial B_A} &= 0 \\ \frac{\partial f_6}{\partial B_E} &= 0 \\ \frac{\partial f_6}{\partial M_I} &= \lambda_x = \alpha_{21} \\ \frac{\partial f_6}{\partial M_A} &= \lambda_x = \alpha_{22} \\ \frac{\partial f_6}{\partial T_4} &= 0 \\ \frac{\partial f_6}{\partial T_8} &= k_{14} - \mu_{T_8} = \alpha_{23} \end{aligned}$$

Sehingga matriks Jacobian dari persamaan (3.8) dapat ditulis:

$$J = \begin{bmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 & \alpha_3 & \alpha_4 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_5 & \alpha_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_7 & \alpha_8 & \alpha_9 & \alpha_{10} & \alpha_{11} & 0 & 0 \\ \alpha_{12} & 0 & \alpha_{13} & \alpha_{14} & \alpha_{15} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_{16} & \alpha_{17} & \alpha_{18} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{19} & \alpha_{20} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_{21} & \alpha_{22} & 0 & \alpha_{23} \end{bmatrix}$$

8. Kestabilan pada Titik Tetap Bebas Penyakit

Matriks Jacobian dari titik tetap pertama pada usia muda

$$\begin{aligned} E_{1(muda)} &= (B_I^*, B_A^*, B_E^*, M_I^*, M_A^*, T_4^*, T_8^*) \\ &= (0,0,0,0,0,0,0) \end{aligned}$$

maka diperoleh matriks jacobian dari titik tetap $E_{1(muda)}$ adalah:

$$J_{1(muda)} = \begin{bmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 & \alpha_3 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_5 & \alpha_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_8 & \alpha_9 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_{13} & \alpha_{14} & \alpha_{15} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_{16} & \alpha_{17} & \alpha_{18} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{19} & \alpha_{20} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_{21} & \alpha_{22} & 0 & \alpha_{23} \end{bmatrix}$$

jika nilai parameter pada tabel (2) di substitusikan pada matriks Jacobian di atas diperoleh:

$$J_{1(muda)} = \begin{bmatrix} 0,03 & 1,44 & 2,00 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,47 & -1,52 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,07 & -2,00 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,20 & 0,02 & 0,09 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,38 & 0,02 & -0,30 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,01 & -0,17 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,005 & 0,005 & 0 & -0,31 \end{bmatrix}$$

maka perhitungan nilai eigen untuk titik tetap pertama pada usia muda adalah sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J_{1(muda)}) = 0,$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda - 0,03 & 1,4438 & 2,00 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,47 & \lambda + 1,52 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,07 & \lambda + 2,00 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -0,20 & \lambda - 0,02 & 0,09 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,38 & 0,02 & \lambda + 0,30 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,01 & \lambda + 0,17 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,005 & 0,005 & 0 & \lambda + 0,31 \end{bmatrix} = 0$$

Untuk mencari determinan dari matriks tersebut, penulis menggunakan bantuan program Maple, maka diperoleh nilai eigen yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} &(\lambda + 2,115885255)(\lambda + 1,744601249) \\ &(\lambda - 0,3733865037)(\lambda + 0,3099935398) \\ &(\lambda - 0,02964853979)(\lambda - 0,1662) \\ &(\lambda + 0,31362) = 0 \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh nilai eigen sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -2,115885255, \lambda_2 = -1,744601249, \\ \lambda_3 &= 0,3733865037, \lambda_4 = -0,3099935398, \\ \lambda_5 &= 0,02964853979, \lambda_6 = 0,1662, \\ \lambda_7 &= 0,31362 \end{aligned}$$

karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif, yaitu pada $\lambda_3, \lambda_5, \lambda_6$ dan λ_7 maka dapat dikatakan bahwa titik tetap yang pertama terhadap usia muda tidak stabil.

Matriks Jacobian dari titik tetap pertama pada usia tua. Jika nilai parameter pada tabel (2) di substitusikan pada matriks Jacobian di atas diperoleh:

$$J_{1(tua)} = \begin{bmatrix} -0,008 & 3,08 & 2,00 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,509 & -3,16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,07 & -2,00 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,20 & 0,02 & 0,41 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,6769 & 0,0254 & -0,6320 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,0105 & -0,1821 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,002285 & 0,0023 & 0 & -0,3159 \end{bmatrix}$$

maka perhitungan nilai eigen untuk titik tetap pertama pada usia tua adalah sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J_{1(tua)}) = 0,$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 0,008 & 3,08 & 2,00 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,509 & \lambda + 3,16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0,07 & \lambda + 2,00 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,20000 & \lambda - 0,02 & 0,42 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,6769 & 0,0254 & \lambda + 0,632 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,0105 & \lambda + 0,18 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,0023 & 0,0023 & 0 & \lambda + 0,31 \end{bmatrix} = 0$$

Untuk mencari determinan dari matriks tersebut, penulis menggunakan bantuan program Maple, maka diperoleh nilai eigen yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} &(\lambda + 3,609497480)(\lambda + 1,980411714) \\ &(\lambda - 0,4207592944)(\lambda + 0,6478293115) \\ &(\lambda - 0,0419931150)(\lambda + 0,41707) \\ &(\lambda - 0,63207) = 0 \end{aligned}$$

Sehingga

$$\begin{aligned} \lambda_1 &= -3,609497480, \lambda_2 = -1,980411714, \\ \lambda_3 &= 0,4207592944, \lambda_4 = -0,6478293115, \\ \lambda_5 &= 0,0419931150, \lambda_6 = 0,41707, \\ \lambda_7 &= -0,63207 \end{aligned}$$

karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif, yaitu pada λ_3, λ_5 , dan λ_6 maka dapat dikatakan bahwa titik tetap yang pertama terhadap usia tua tidak stabil.

9. Kestabilan pada titik tetap dengan terinfeksi penyakit

Matriks Jacobian dari titik tetap kedua pada usia muda

$$\begin{aligned} E_2(muda) &= B_I^* = 2,914438433 \times 10^7; \\ B_A^* &= 8,986249133 \times 10^6; \\ B_E^* &= 1,327579621 \times 10^5; \\ M_I^* &= 3,250903282 \times 10^5; \\ M_A^* &= 97414,38980; \\ T_4^* &= 6173,094785; \\ T_8^* &= 7094,285585 \end{aligned}$$

Maka diperoleh matriks jacobian dari titik tetap $E_2(muda)$ adalah:

$$J_2(muda) = \begin{bmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 & \alpha_3 & \alpha_4 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_5 & \alpha_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_7 & \alpha_8 & \alpha_9 & \alpha_{10} & \alpha_{11} & 0 & 0 \\ \alpha_{12} & 0 & \alpha_{13} & \alpha_{14} & \alpha_{15} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_{16} & \alpha_{17} & \alpha_{18} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{19} & \alpha_{20} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_{21} & \alpha_{22} & 0 & \alpha_{23} \end{bmatrix}$$

Jika nilai parameter pada tabel (2) di substitusikan pada matriks Jacobian di atas diperoleh:

$$J_2(muda) = \begin{bmatrix} -1,36 & 1,44 & 1,56 & 6996754,7 & 0 & 0 & 0 \\ 0,47 & -1,52 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,003 & 0,07 & -9,48 & 1,84 & -10,8 & 0 & 0 \\ -0,0001 & 0 & 0,15 & -0,88 & 0,09 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,07 & 0,02 & -0,30 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,01 & -0,17 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,005 & 0,005 & 0 & -0,31 \end{bmatrix}$$

maka perhitungan nilai eigen untuk titik tetap kedua pada usia muda adalah sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J_2(muda)) = 0,$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 1,36 & 1,44 & 1,56 & 6996754,7 & 0 & 0 & 0 \\ 0,47 & \lambda + 1,52 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,003 & 0,07 & \lambda + 9,48 & 1,84 & -10,8 & 0 & 0 \\ -0,0001 & 0 & 0,15 & \lambda + 0,88 & 0,09 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,07 & 0,02 & \lambda + 0,30 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,01 & \lambda + 0,17 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,005 & 0,005 & 0 & \lambda + 0,31 \end{bmatrix} = 0$$

Untuk mencari determinan dari matriks tersebut, penulis menggunakan bantuan program Maple, maka diperoleh nilai eigen yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} &(\lambda + 15,21869890)(\lambda + 0,2097069375) \\ &(\lambda - 1,387438442) \\ &(\lambda^2 - 1,288908970\lambda + 918,2471335) = 0 \end{aligned}$$

Sehingga $\lambda_1 = -15,21869890, \lambda_2 = -0,2097069375$, dan $\lambda^2 - 1,288908970\lambda + 918,2471335$

karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif, yaitu salah satunya adalah λ_3 maka dapat dikatakan bahwa titik tetap yang kedua terhadap usia muda tidak stabil.

2) Matriks Jacobian dari titik tetap kedua pada usia tua

$$\begin{aligned} E_2(tua) &= B_I^* = 9,246406350 \times 10^7; \\ B_A^* &= 1,488623586 \times 10^7; \\ B_E^* &= 2,591041477 \times 10^5; \\ M_I^* &= 8,567107395 \times 10^5; \\ M_A^* &= 1,117576282 \times 10^5; \\ T_4^* &= 6463,298775; \\ T_8^* &= 7007,115609 \end{aligned}$$

Maka diperoleh matriks jacobian dari titik tetap $E_2(tua)$ adalah:

$$J_2(tua) = \begin{bmatrix} \alpha_1 & \alpha_2 & \alpha_3 & \alpha_4 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_5 & \alpha_6 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \alpha_7 & \alpha_8 & \alpha_9 & \alpha_{10} & \alpha_{11} & 0 & 0 \\ \alpha_{12} & 0 & \alpha_{13} & \alpha_{14} & \alpha_{15} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_{16} & \alpha_{17} & \alpha_{18} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{19} & \alpha_{20} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_{21} & \alpha_{22} & 0 & \alpha_{23} \end{bmatrix}$$

Jika nilai parameter pada tabel (2) di substitusikan pada matriks Jacobian di atas diperoleh:

$$J_2(tua) = \begin{bmatrix} -1,43 & 3,08 & 1,26 & 19292037,7 & 0 & 0 & 0 \\ 0,508 & -3,16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,001 & 0,07 & -10,3 & 1,89 & -21,1 & 0 & 0 \\ -0,007 & 0 & 0,13 & -0,09 & 0,42 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,05 & 0,02 & -0,63 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,01 & -0,18 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,002 & 0,002 & 0 & -0,31 \end{bmatrix}$$

maka perhitungan nilai eigen untuk titik tetap kedua pada usia tua adalah sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J_2(tua)) = 0,$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 1,43 & 3,08 & 1,26 & 19292037,7 & 0 & 0 & 0 \\ 0,508 & \lambda + 3,16 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0,002 & 0,07 & \lambda + 10,3 & 1,89 & -21,1 & 0 & 0 \\ -0,007 & 0 & 0,13 & \lambda + 0,09 & 0,42 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0,05 & 0,02 & \lambda + 0,63 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0,01 & \lambda + 0,18 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0,002 & 0,002 & 0 & \lambda + 0,31 \end{bmatrix} = 0$$

Untuk mencari determinan dari matriks tersebut, penulis menggunakan bantuan program Maple, maka diperoleh nilai eigen yaitu sebagai berikut:

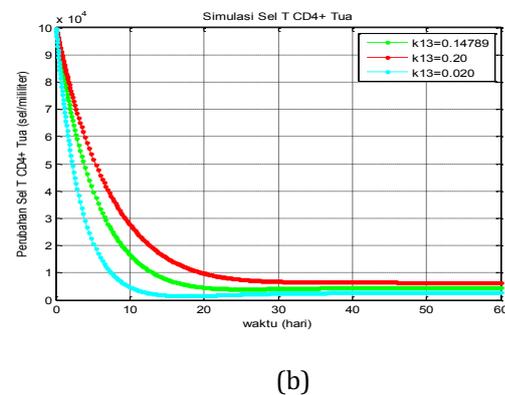
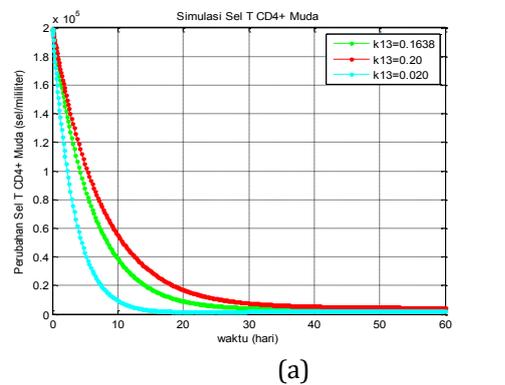
maka akan diperoleh:

$$\begin{aligned}
 &(\lambda + 17,03285449)(\lambda + 0,1137376750) \\
 &\quad (\lambda - 0,7987421765) \\
 &(\lambda^2 - 0,6790282736\lambda + 1486,999279) = 0 \\
 \text{Sehingga} \quad &\lambda_1 = -17,03285449, \lambda_2 = -0,1137376750, \\
 &\lambda_3 = 0,7987421765, \\
 \text{dan} \quad &\lambda^2 - 0,6790282736\lambda + 1486,999279
 \end{aligned}$$

karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif, yaitu salah satunya adalah λ_3 maka dapat dikatakan bahwa titik tetap yang kedua terhadap usia tua tidak stabil.

10. Simulasi Numerik Model Matematika

Pada bagian ini akan dibahas mengenai perilaku dinamik pada sel T CD4+ dan sel T CD8+ dengan menaikkan dan menurunkan nilai parameter k_{13} dan k_{14} . Selanjutnya hasil ini akan dibandingkan dengan grafik pada saat belum mengalami perubahan parameter. Penelitian ini dilakukan selama 60 hari dengan menggunakan bantuan program matlab.



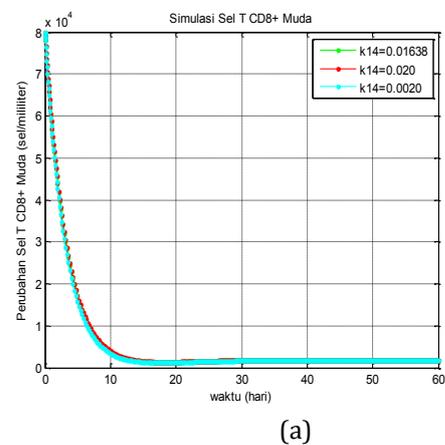
Gambar 2. Grafik Simulasi Populasi Sel T CD4+

Gambar 2 menunjukkan perubahan populasi sel T CD4+ dengan nilai parameter k_{13} yang berbeda. Pada grafik (a) menunjukkan grafik sel T CD4+ pada usia muda, sedangkan pada grafik (b) menunjukkan grafik sel T CD4+ pada usia tua.

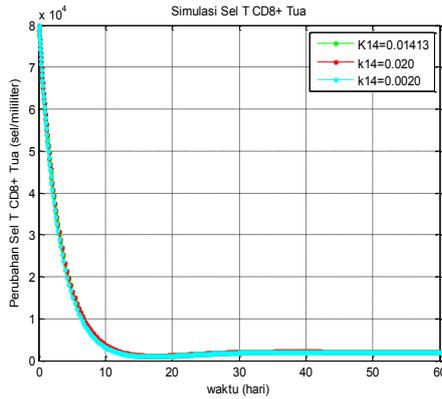
Untuk grafik (a), ketika laju poliferasi sel T CD4+ meningkat ($k_{13} = 0,1638$ menjadi $k_{13} = 0,20$) secara otomatis populasi sel T CD4+ juga meningkat mencapai 4.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD4+ stabil pada hari ke 30. Sedangkan ketika laju poliferasi sel T CD4+ menurun ($k_{13} = 0,1638$ menjadi $k_{13} = 0,020$) secara otomatis populasi sel T CD4+ juga menurun mencapai 2.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD4+ stabil pada hari ke 30.

Sedangkan untuk grafik (b), ketika laju poliferasi sel T CD4+ meningkat ($k_{13} = 0,14789$ menjadi $k_{13} = 0,20$) secara otomatis populasi sel T CD4+ juga meningkat mencapai 7.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD4+ stabil pada hari ke 30. Sedangkan ketika laju poliferasi sel T CD4+ menurun ($k_{13} = 0,14789$ menjadi $k_{13} = 0,020$) secara otomatis populasi sel T CD4+ juga menurun mencapai 3.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD4+ stabil pada hari ke 30.

Gambar 3 menunjukkan perubahan populasi sel T CD8+ dengan nilai parameter k_{14} yang berbeda. Pada grafik (a) menunjukkan grafik sel T CD8+ pada usia muda, sedangkan pada grafik (b) menunjukkan grafik sel T CD8+ pada usia tua.



Untuk grafik (a), ketika laju poliferasi sel T CD8+ meningkat ($k_{14} = 0,01638$ menjadi $k_{14} = 0,020$) secara otomatis populasi sel T CD8+ juga meningkat mencapai 3.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD8+ stabil pada hari ke 18. Sedangkan ketika laju poliferasi sel T CD8+ menurun ($k_{14} = 0,01638$ menjadi $k_{14} = 0,0020$) secara otomatis populasi sel T CD8+ juga menurun mencapai 2.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD8+ stabil pada hari ke 18.



(b)

Gambar 3. Grafik Simulasi Populasi Sel T CD8⁺

Untuk grafik (b), ketika laju poliferasi sel T CD8⁺ meningkat ($k_{14} = 0,01638$ menjadi $k_{14} = 0,020$) secara otomatis populasi sel T CD8⁺ juga meningkat mencapai 3.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD8⁺ stabil pada hari ke 18. Sedangkan ketika laju poliferasi sel T CD8⁺ menurun ($k_{14} = 0,01638$ menjadi $k_{14} = 0,0020$) secara otomatis populasi sel T CD8⁺ juga menurun mencapai 2.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD8⁺ stabil pada hari ke 18.

PENUTUP

Berdasarkan hasil pembahasan, maka dapat diambil kesimpulan bahwa analisis kestabilannya yaitu untuk titik tetap yang pertama terhadap usia muda dikatakan tidak stabil, karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif, yaitu pada $\lambda_3, \lambda_5, \lambda_6$ dan λ_7 . Sedangkan untuk titik tetap yang pertama terhadap usia tua dikatakan tidak stabil juga, karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif, yaitu pada λ_3, λ_5 , dan λ_6 .

Kemudian, untuk titik tetap yang kedua terhadap usia muda dikatakan tidak stabil juga, karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif, yaitu salah satunya adalah λ_3 . Dan untuk titik tetap yang kedua terhadap usia tua dikatakan tidak stabil juga, karena terdapat nilai eigen yang akar-akarnya bernilai positif, yaitu salah satunya adalah λ_3 .

Sedangkan kesimpulan dari perubahan populasi sel T CD4⁺ dan sel T CD8⁺ pada usia tua akan lebih cepat terinfeksi mikobakterium tuberkulosis dari pada saat usianya masih muda. Begitu juga dengan manusia saat usianya menginjak tua akan lebih rentan terhadap suatu penyakit, seperti halnya penyakit tuberkulosis.

Dari analisis perilaku dinamik pada sel T CD4⁺ didapatkan bahwa ketika laju poliferasi sel T CD4⁺ meningkat secara otomatis populasi sel T CD4⁺ juga meningkat mencapai 4.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD4⁺ stabil pada hari ke 30. Sedangkan ketika laju poliferasi sel T CD4⁺ menurun (secara otomatis populasi sel T CD4⁺ juga menurun mencapai 2.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD4⁺ stabil pada hari ke 30.

Sedangkan Dari analisis perilaku dinamik pada sel T CD8⁺ didapatkan bahwa ketika laju poliferasi sel T CD8⁺ meningkat secara otomatis populasi sel T CD8⁺ juga meningkat mencapai 3.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD8⁺ stabil pada hari ke 18. Sedangkan ketika laju poliferasi sel T CD8⁺ menurun secara otomatis populasi sel T CD8⁺ juga menurun mencapai 2.000 sel/mililiter. Dan grafik sel T CD8⁺ stabil pada hari ke 18.

Pembaca dapat menganalisis perilaku dinamik lain yang kestabilan pada titik tetap adalah stabil untuk menyelesaikan sistem persamaan diferensial biasa non linier dengan penyakit lain, misalnya penyakit kanker, tumor, DBD, dan lain sebagainya.

BIBLIOGRAPHY

- [1] S. Wiggins, S. Wiggins, and M. Golubitsky, *Introduction to applied nonlinear dynamical systems and chaos*, vol. 2. Springer, 1990.
- [2] N. Finizio and G. Ladas, "Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern," *Jakarta: Erlangga*, 1988.
- [3] A. Subagyo, T. Y. Aditama, D. K. Sutoyo, and L. G. Partakusuma, "Pemeriksaan interferon-gamma dalam darah untuk deteksi infeksi tuberkulosis," *J. Tuberkulosis Indones.*, vol. 3, no. 2, pp. 6–19, 2006.
- [4] K. G. Baratawidjaja and I. Rengganis, "Imunologi Dasar," *Edisi*, vol. 7, pp. 76–77, 2006.
- [5] L. Prihutami and S. Sutimin, "ANALISIS KESTABILAN MODEL PENYEBARAN PENYAKIT TUBERCULOSIS." Diponegoro University, 2009.