

Dinamika Model Matematika Reaksi T-Helper

Chilvia Tribhuana, Usman Pagalay, Elly Susanti

Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia

email: chilviatribhuana@gmail.com, usmanpagalay@yahoo.co.id,
ellysusanti@mat.uin-malang.ac.id

Abstrak

Sel T merupakan komponen utama dalam sistem kekebalan tubuh manusia. Sel T ini memiliki jumlah yang berubah-ubah bergantung pada respons imun tubuh ketika melawan bakteri atau virus. Namun, kondisi sel imun berlebih di dalam tubuh juga dapat membahayakan. Kajian teoritis mengenai dinamika sel T-Helper di dalam tubuh diperlukan untuk mendapatkan simulasi yang tepat dalam penanganan pasien tanpa melakukan uji medis pada setiap pasien di setiap hari. Penelitian ini membahas tentang dinamika model matematika reaksi T-Helper dengan adanya pengaruh antigen dan IL-2. Dari penelitian ini diperoleh dua buah titik kesetimbangan yakni *disease-free equilibrium* dan *endemic equilibrium*. Penggunaan nilai parameter dari hasil eksperimen menunjukkan bahwa titik *disease-free equilibrium* tidak stabil lokal sedangkan titik *endemic equilibrium* stabil lokal. Simulasi numerik menunjukkan bahwa antigen mengalami peningkatan mulai hari ke-1 sampai berada pada nilai tertinggi di nilai 0,926 di hari ke-11 hingga akhirnya pada hari ke-20 mulai konstan menuju nilai $A^*(t) = 0,9025863118$ yang mana antigen dapat mengaktifkan T-Helper istirahat. Proses diaktifkannya T-Helper, membentuk IL-2 yang berperan untuk merangsang proliferasi dan aktivitas sel T-Helper sehingga dapat membelah sel teraktifasi menjadi dua sel memori.

Kata kunci: T-Helper; Dinamika Model Matematika; Titik Kesetimbangan; Analisis Kestabilan; Routh Hurwitz

Abstract

T cells are a major component of the human immune system. These T cells have a number that varies depending on the body's immune response when fighting bacteria or viruses. However, the condition of excess immune cells in the body can also be dangerous. Theoretical studies on the dynamics of T-Helper cells in the body are needed to get the right simulation in treating patients without conducting medical tests on every patient on a daily basis. This study discusses the dynamics of the mathematical model of the T-Helper reaction with the influence of antigen and IL-2. From this study, two equilibrium points were obtained, namely disease-free equilibrium and endemic equilibrium. The use of parameter values from the experimental results shows that the disease-free equilibrium point is locally unstable, while the endemic equilibrium point is locally stable. The numerical simulation showed that the antigen increased from 1st day to the highest value at 0.926 on the 11th day until on the 20th day it started to be constant towards at the value $A^*(t) = 0,9025863118$ which is the antigen could be activate the resting T-Helper. The process of activating T-Helper, create IL-2 which can stimulating the proliferation and activity of T-Helper cells, so they can divide the activated cell of T-Helper into two memory cells.

Keywords: T-Helper; Dynamics Mathematical Model; Equilibrium Point; Stability Analysis; Routh Hurwitz

PENDAHULUAN

Allah SWT membekali tubuh manusia dengan sistem imun. Sistem imun merupakan adanya sel-sel maupun struktur biologis lain yang memiliki tanggung jawab mengenai pertahanan tubuh suatu organisme guna melindungi diri akan adanya pengaruh biologis dari luar [1]. Antigen akan merangsang sistem imun untuk menghasilkan antibodi guna melawan dan melindungi tubuh saat patogen masuk ke tubuh [2]. Di dalam sistem imun, dikenal pula respons

imun yakni reaksi yang dikoordinasikan molekul-molekul serta sel-sel terhadap mikroba dan bahan-bahan yang lain [3].

Pertahanan tubuh adaptif dan pertahanan tubuh bawaan merupakan pembagian dari mekanisme pertahanan tubuh atau sistem imun [2]. Dalam sistem imun adaptif, salah satu sel yang memiliki peran penting di dalamnya yakni sel T-Helper. Sel T-Helper ini dapat membantu aktivitas sel kekebalan yang lain dengan cara melepaskan sitokin sel T [4]. Sel T-Helper juga berfungsi sebagai pengaktivasi sistem makrofag yang mana dalam sistem imun makrofag merupakan sel fagosit terpenting [5]. Adanya pertumbuhan sel T yang diakibatkan oleh respons kekebalan, perlu melibatkan berbagai macam zat salah satunya yakni sitokin interleukin-2 (IL-2) [6]. Interleukin-2 (IL-2), pertama kali ditemukan pada tahun 1976 sebagai faktor pertumbuhan sel T [7]. Fungsi pertama yang dikaitkan dengan IL-2 adalah kapasitas yang kuat untuk meningkatkan proliferasi dan diferensiasi *in vitro* sel T, oleh karena itu awalnya bernama *T-cell growth factor* (TCGF) [8]. IL-2 ini merupakan salah satu sitokin yang mengatur diferensiasi limfosit, pertumbuhan serta aktivasi. Ketika terjadi aktivasi oleh antigen, maka sel T akan mentranskripsi, mensintesis dan mensekresi IL-2 [6].

Ada beberapa penelitian sebelumnya yang meneliti mengenai T-Helper, salah satunya yang dilakukan [9] yang melakukan pemodelan sel T memori dengan mencari interaksi dinamika dari 5 variabel yakni sel T-Helper yang beristirahat, sel T-Helper yang diaktifkan, sel T-Helper memori, interleukin-2 dan antigen. Secara khusus menunjukkan bahwa dua hal yang diperlukan saat proliferasi yakni stimulasi antigen yang dapat mendorong sel untuk mengekspresikan reseptor IL-2 serta pengikatan IL-2 ke sejumlah reseptor yang mendorong sel untuk berproliferasi. Selain itu juga ada penelitian yang dilakukan [10] mengenai model infeksi *human immunodeficiency virus* pada klon sel T-Helper dan masih banyak lagi peneliti yang meneliti mengenai T-Helper.

Dinamika klon sel T telah banyak dijelaskan oleh [11] dan [12]. Responsivitas IL-2 meluruh seiring waktu setelah terpapar antigen (diaktifkan), proliferasi ini bersifat autokrin [13]. Disarankan [14] bahwa setelah sel yang teraktivasi membelah, sel tersebut perlu dirangsang kembali oleh antigen sebelum dapat berproliferasi kembali sebagai respons terhadap IL-2. Eksperimen transfer sel menunjukkan bahwa memori sel T jangka panjang membutuhkan transfer antigen [15]. Secara khusus menunjukkan bahwa dua hal yang diperlukan saat proliferasi yakni antigen dan IL-2 [9].

Berdasarkan uraian sebelumnya, maka penelitian ini akan mengkaji mengenai dinamika model matematika dari reaksi T-Helper.

METODE

Berdasarkan uraian di atas, maka metode yang penulis gunakan dalam penelitian ini adalah studi literatur. Adapun langkah-langkah dalam penelitian ini sebagai berikut:

1. Menentukan konstruksi model matematika dari T-Helper
 - a. Menggunakan model matematika reaksi T-Helper dengan persamaan diferensial non-linier yang diperkenalkan oleh Angela R. McLean dalam jurnalnya yang berjudul "*Modelling T Cell Memory*" pada tahun 1994.
 - b. Menggambarkan diagram kompartemen dari model matematika reaksi T-Helper.
2. Mencari titik kesetimbangan dan analisis kestabilannya.
 - a. Mencari titik kesetimbangan
 - b. Melinierkan persamaan
 - c. Mencari matriks Jacobi dan nilai eigen
 - d. Mencari nilai parameter
 - e. Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan dengan menggunakan kriteria *Routh-Hurwitz*
3. Menganalisis grafik model matematika dari T-Helper.
 - a. Memasukkan nilai parameter model matematika dari T-Helper.
 - b. Melakukan plotting untuk menampilkan grafik.
 - c. Menganalisis grafik model matematika dari T-Helper.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Konstruksi Model Matematika Reaksi T-Helper

Merujuk pada jurnal dengan judul “ *Modelling T Cell Memory* ” oleh Angela R. McLean (1994), model matematika dari reaksi T-Helper memiliki lima kelas yakni antigen ($A(t)$), T-Helper istirahat ($W(t)$), T-Helper yang diaktifkan ($X(t)$), T-Helper memori ($M(t)$) dan interleukin-2 atau IL-2 ($I(t)$). Model ini memiliki asumsi bahwa sel-sel T-Helper memori dapat kembali ke dalam keadaan T-Helper istirahat.

Antigen yang bereplikasi untuk tumbuh dengan laju r dan adanya laju antigen untuk mengaktifkan sel T-Helper dengan parameter γ sehingga diasumsikan muncul persamaan untuk antigen ($A(t)$) sebagai berikut :

$$\frac{dA(t)}{dt} = (r - \gamma X(t))A(t). \quad (A.1)$$

Sel T-Helper istirahat ($W(t)$) berpindah menuju timus dengan laju konstan Λ . Dengan adanya antigen ($A(t)$) maka sel T-Helper istirahat akan terstimulasi dengan laju $\alpha A(t)$. Adanya asumsi bahwa sel-sel memori T-Helper dapat kembali ke dalam keadaan T-Helper istirahat dengan laju σ serta adanya laju kematian μ pada $W(t)$ sehingga diasumsikan muncul persamaan untuk T-Helper istirahat ($W(t)$) sebagai berikut :

$$\frac{dW(t)}{dt} = \Lambda - \alpha A(t)W(t) - \mu W(t) + \sigma M(t). \quad (A.2)$$

Adanya antigen ($A(t)$) menyebabkan T-Helper istirahat akan terstimulasi dengan laju αA . T-Helper yang diaktifkan ($X(t)$) dapat dirangsang dengan adanya IL-2 ($I(t)$) guna membelah menjadi dua sel memori T-Helper ($M(t)$). Sel memori T-Helper dapat aktif kembali karena dua alasan, yang pertama yakni adanya presentasi antigen spesifik ($A(t)$) oleh APC ke sel memori T-Helper sehingga menyebabkan pengaktifan lebih cepat dengan laju δ . Alasan yang kedua yakni adanya laju aktivasi latar belakang ϵ . Serta adanya laju kematian μ pada $X(t)$ sehingga diasumsikan muncul persamaan untuk T-Helper yang diaktifkan ($X(t)$) sebagai berikut:

$$\frac{dX(t)}{dt} = \alpha A(t)W(t) - \frac{\rho I(t)X(t)}{1 + \xi X(t)} + (\delta \alpha A(t) + \epsilon)M(t) - \mu X(t) \quad (A.3)$$

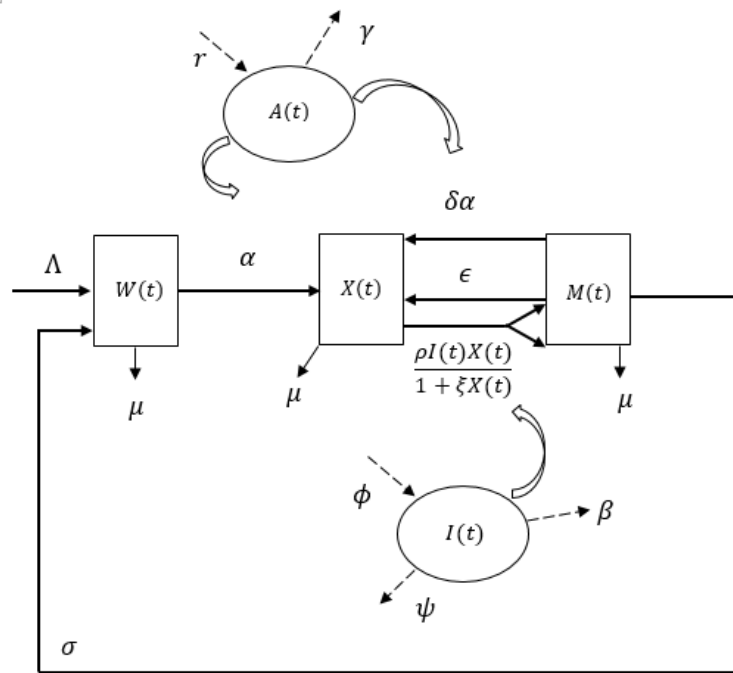
Sel T-Helper yang telah teraktifasi akan membelah menjadi dua sel memori T-Helper ($M(t)$). Sebagaimana yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa sel memori dapat diaktifkan kembali dengan laju $\delta \alpha A(t) + \epsilon$. Adanya asumsi bahwa sel-sel memori T-Helper dapat kembali ke dalam keadaan T-Helper istirahat dengan laju σ serta adanya laju kematian μ pada $M(t)$ sehingga diasumsikan muncul persamaan untuk sel memori T-Helper ($M(t)$) sebagai berikut :

$$\frac{dM(t)}{dt} = \frac{2\rho I(t)X(t)}{1 + \xi X(t)} - (\delta \alpha A(t) + \epsilon)M(t) - \mu M(t) - \sigma M(t). \quad (A.4)$$

IL-2 diproduksi oleh sel T-Helper yang teraktifasi dengan laju ϕ . Kemudian dengan adanya laju pembentukan sel T-Helper teraktifasi secara kompleks dengan parameter β serta diserap oleh sel T-Helper teraktifasi dengan laju ψ sehingga, didapatkan persamaan untuk IL-2 ($I(t)$) adalah sebagai berikut :

$$\frac{dI(t)}{dt} = \phi X(t) - \beta IX(t) - \psi I(t). \quad (A.5)$$

Sehingga, dari persamaan (A.1) – (A.5) didapatkan arus perpindahan dinamik dari masing-masing kompartemen T-Helper yang disajikan dalam diagram kompartemen berikut:



Gambar 1. Diagram Kompartemen dari Jurnal Angela R. McLean

Titik Kestimbangan dan Analisis Kestabilan Reaksi T-Helper

Persamaan yang digunakan merujuk pada jurnal “Modelling T Cell Memory” oleh Angela R. McLean (1994), yang diformulasikan pada persamaan (A. 1) – (A. 5)

Tabel 1 Tabel Daftar Variabel Model

Variabel	Penjelasan
$A(t)$	Antigen
$W(t)$	T-Helper istirahat
$X(t)$	T-Helper yang diaktifkan
$M(t)$	T-Helper sel memori
$I(t)$	Interleukin-2

1. Titik Kestimbangan

Model dapat dikatakan setimbang jika $\frac{dA(t)}{dt} = 0, \frac{dW(t)}{dt} = 0, \frac{dX(t)}{dt} = 0, \frac{dM(t)}{dt} = 0$ dan $\frac{dI(t)}{dt} = 0$. Sehingga didapatkan titik kesetimbangan bebas penyakit manusia:

$$(A^*(t), W^*(t), X^*(t), M^*(t), I^*(t)) = \left(0, \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0\right).$$

2. Analisis Kestabilan Reaksi T-Helper

Persamaan-persamaan yang digunakan dalam linierisasi yakni persamaan (A. 1) – (A. 5). Sehingga, didapatkan matriks Jacobi

$$J_1 = \begin{pmatrix} (r - \gamma X(t)) & 0 & -\gamma A(t) & 0 & 0 \\ -\alpha W(t) & -\alpha A(t) - \mu & 0 & \sigma & 0 \\ \alpha W(t) + \delta\alpha M(t) & \alpha A(t) & -\frac{\rho I(t)}{1 + \xi X(t)} + \frac{\rho I(t)X(t)\xi}{(1 + \xi X(t))^2} - \mu & (\delta\alpha A(t) + \epsilon) & -\frac{\rho X(t)}{1 + \xi X(t)} \\ -\delta\alpha M(t) & 0 & \frac{2\rho I(t)}{1 + \xi X(t)} - \frac{2\rho I(t)X(t)\xi}{(1 + \xi X(t))^2} & -(\delta\alpha A(t) + \epsilon) - \mu - \sigma & \frac{2\rho X(t)}{1 + \xi X(t)} \\ 0 & 0 & \phi - \beta I(t) & 0 & -\beta X(t) - \psi \end{pmatrix} \quad (A.6)$$

Titik kestabilan bebas penyakit yang telah didapatkan sebelumnya, yakni $(A^*(t), W^*(t), X^*(t), M^*(t), I^*(t)) = (0, \frac{\Lambda}{\mu}, 0, 0, 0)$ disubstitusikan ke matriks jacobini (A.6) sehingga didapatkan

$$J_1 = \begin{bmatrix} r & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right) & -\mu & 0 & \sigma & 0 \\ \alpha\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right) & 0 & -\mu & \epsilon & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\epsilon - \mu - \sigma & 0 \\ 0 & 0 & \phi & 0 & -\psi \end{bmatrix} \tag{A.7}$$

Kemudian dicari nilai eigen sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J_1) = 0$$

$$\begin{bmatrix} r - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right) & -\mu - \lambda & 0 & \sigma & 0 \\ \alpha\left(\frac{\Lambda}{\mu}\right) & 0 & -\mu - \lambda & \epsilon & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\epsilon - \mu - \sigma - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \phi & 0 & -\psi - \lambda \end{bmatrix} = 0 \tag{A.8}$$

Tabel 2 Tabel Daftar Parameter Model Beserta Nilainya

Parameter	Deskripsi	Nilai
δ	Laju stimulasi sel T-Helper istirahat dan sel T-Helper memori oleh setiap sel antigen	2
σ	Laju sel T-Helper memori kembali ke keadaan T-Helper istirahat	0,33
μ	Laju kematian sel T-Helper	0,33
ψ	Laju peluruhan IL-2	0,66
ϵ	Laju stimulasi sel T-Helper memori menjadi sel T-Helper yang diaktifkan	0,495
r	Laju penambahan sel antigen	0,66
γ	Laju pengurangan antigen akibat mengaktifkan sel T-Helper secara spesifik	0,0098
β	Laju pembentukan kompleks sel T-Helper teraktivasi IL-2	0,098
Λ	Laju penambahan sel T-Helper istirahat	100
ϕ	Laju produksi IL-2 sel T-Helper yang diaktifkan	72,5
ρ	Laju proliferasi maksimum sel T-Helper yang diaktifkan per sel IL-2	0,91
ξ	Konsentrasi sel T-Helper pada setengah laju proliferasi maksimum T-Helper	0,029
α	Laju stimulasi sel T-Helper istirahat dan sel T-Helper memori oleh setiap sel antigen	33

Nilai parameter yang ada pada Tabel 2 disubstitusikan ke matriks Jacobi pada persamaan (A.8) sebagai berikut :

$$\begin{bmatrix} 0,66 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -10000 & -0,33 - \lambda & 0 & 0,33 & 0 \\ 10000 & 0 & -0,33 - \lambda & 0,495 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -1,155 - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 72,5 & 0 & -0,66 - \lambda \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan persamaan karakteristiknya yakni

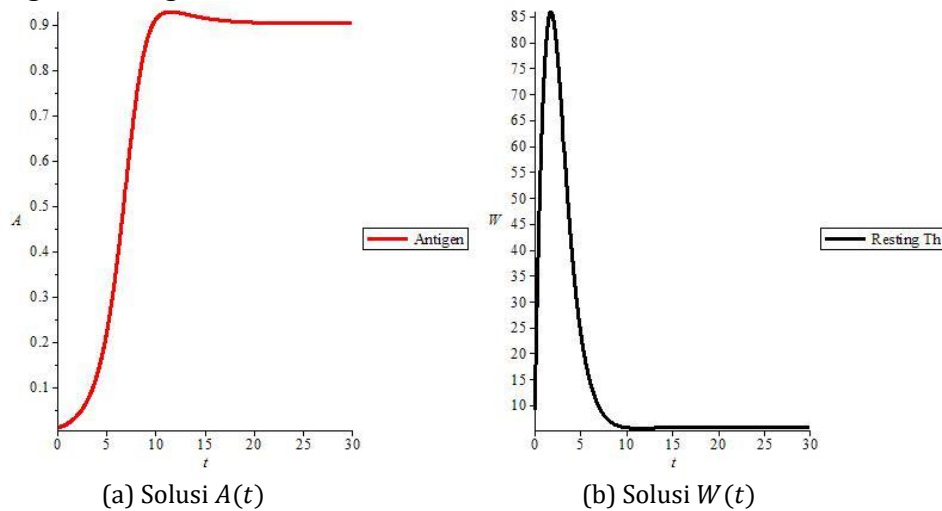
$$-\lambda^5 - 1,815\lambda^4 - 0,43560\lambda^3 + 0,6648345\lambda^2 + 0,379494720\lambda + 0,05478955020 = 0 \quad (A.9)$$

Dengan menggunakan tabel *Routh-Hurwitz* didapatkan bahwa persamaan tidak stabil karena terdapatnya perubahan tanda pada kolom pertama yakni bernilai negatif dan berganti tanda dengan nilai positif.

Substitusi nilai parameter dari Tabel 2 ke dalam model dinamika sel T-Helper pada persamaan (A. 1) – (A. 5) menghasilkan dua titik kesetimbangan yakni *disease-free equilibrium* dan *endemic equilibrium*. Perhitungan nilai eigen dari matriks Jacobi sistem yang dievaluasi pada *disease-free equilibrium* menunjukkan terdapat satu nilai eigen yang bernilai positif. Hal ini menunjukkan bahwa *disease-free equilibrium* tidak stabil. Perhitungan nilai eigen dari matriks Jacobi sistem yang dievaluasi pada *endemic equilibrium* menunjukkan bahwa kelima nilai eigen bernilai negatif. Hal ini menunjukkan bahwa *endemic equilibrium* stabil.

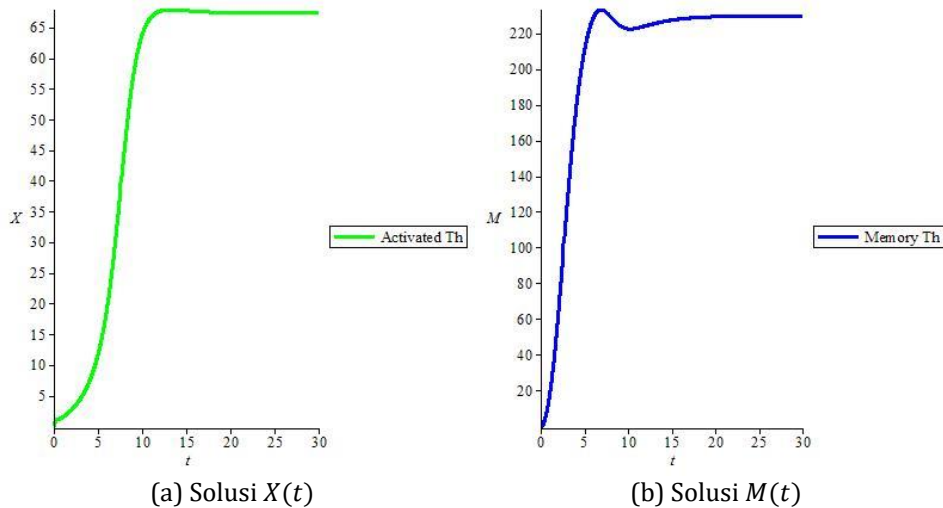
Simulasi Model Matematika Reaksi T-Helper

Dengan menggunakan bantuan Maple maka didapatkan grafik dari persamaan (A. 1) – (A. 5) sebagai berikut. Dengan menggunakan nilai parameter dari Tabel 2 dengan kondisi awal $A(0) = A_0 = 0,01$; $W(0) = W_0 = 9$; $X(0) = X_0 = 0,06$; $M(0) = M_0 = 0,2$; $I(0) = I_0 = 0,36$ maka diperoleh grafik sebagai berikut.



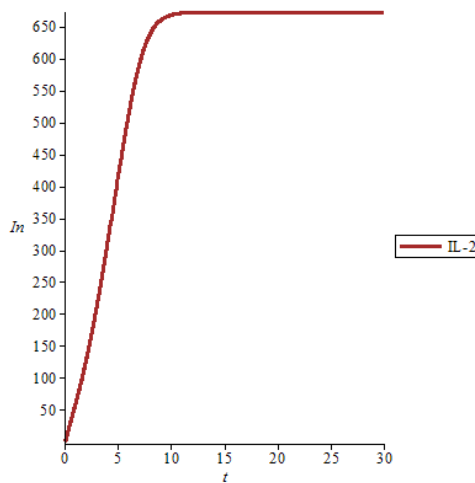
Gambar 2 Simulasi Numerik Solusi $A(t)$ dan $W(t)$ Berdasarkan Nilai Parameter Tabel 2

Pada Gambar 2 (a), terlihat bahwa dengan nilai awal $A(0) = 0,01$ terdapat peningkatan yang signifikan mulai hari ke-1 sampai berada pada nilai tertinggi di nilai 0,926 di hari ke-11 hingga pada hari ke-20 mulai konstan menuju nilai $A^*(t) = 0,9025863118$. Sedangkan pada Gambar 2 (b), dengan nilai awal $W(0) = 9$ terlihat bahwa di hari ke-1 T-Helper istirahat mengalami peningkatan yang pesat hingga mencapai nilai 85 kemudian selang beberapa waktu turun secara drastis hingga mendekati nilai 6. Hingga konstan di nilai $W^*(t) = 5,839168221$ pada hari ke-10.



Gambar 3.3 Simulasi Numerik Solusi $X(t)$ dan $M(t)$ Berdasarkan Nilai Parameter Tabel 2

Pada Gambar 3 (a), terlihat bahwa dengan nilai awal $X(0) = 0,06$ terdapat peningkatan yang signifikan mulai hari ke-1 sampai ke-12 hingga konstan menuju nilai $X^*(t) = 67,34693878$ mulai hari ke-18. Sedangkan pada Gambar 3 (b), terlihat bahwa dengan nilai awal $M(0) = 0,2$ terdapat peningkatan yang signifikan mulai hari ke-1 sampai berada pada nilai tertinggi di nilai 232,47 di hari ke-6 kemudian selang beberapa waktu mengalami penurunan hingga hari ke-10 dengan nilai 221 kemudian sedikit demi sedikit naik kembali menuju nilai $M^*(t) = 229,8441960$.



Gambar 4 Simulasi Numerik Solusi $I(t)$ Berdasarkan Nilai Parameter Tabel 2

Pada Gambar 4, terlihat bahwa dengan nilai awal $I(0) = 0,36$ terdapat peningkatan yang signifikan mulai hari ke-1 sampai ke-10 dengan nilai 667,266 hingga akhirnya konstan menuju nilai $I^*(t) = 672,5417440$ mulai hari ke-11.

KESIMPULAN

1. Konstruksi model matematika reaksi T-Helper

Model matematika dari reaksi T-Helper memiliki lima kelas yakni antigen ($A(t)$), T-Helper istirahat ($W(t)$), T-Helper yang diaktifkan ($X(t)$), sel memori T-Helper ($M(t)$) dan interleukin-2 atau IL-2 ($I(t)$). Model ini memiliki asumsi bahwa sel-sel memori T-Helper dapat kembali ke dalam keadaan T-Helper istirahat.

2. Titik kesetimbangan dan analisis kestabilan reaksi T-Helper

Terdapat dua titik kesetimbangan yakni *disease-free equilibrium* dan *endemic equilibrium*. Perhitungan nilai eigen dari matriks Jacobi sistem yang dievaluasi pada *disease-free equilibrium* menunjukkan terdapat satu nilai eigen yang bernilai positif. Hal ini menunjukkan bahwa *disease-free equilibrium* tidak stabil. Perhitungan nilai eigen dari matriks Jacobi sistem yang dievaluasi pada *endemic equilibrium* menunjukkan bahwa kelima nilai eigen bernilai negatif. Hal ini menunjukkan bahwa *endemic equilibrium* stabil.

3. Simulasi model matematika reaksi T-Helper

Simulasi grafik dari kelima kelas dari reaksi T-Helper dengan nilai parameter yang ada pada Tabel 2 menunjukkan bahwa titik kesetimbangan tidak stabil yang sesuai dengan analisis kestabilannya. Dapat dilihat bahwa antigen mengalami kenaikan hingga konstan di nilai 0,9 yang membuktikan bahwa terdapat antigen sehingga membuat T-helper yang sebelumnya dalam keadaan T-Helper istirahat menjadi T-Helper diaktifkan sehingga dapat mempengaruhi kelas yang lain seperti akibat dari adanya pengaktifan T-Helper istirahat menjadi T-Helper yang diaktifkan maka muncullah dua keadaan yakni sel memori T-Helper dan sel efektor T-Helper yang dalam hal ini timbullah molekul sitokin yang diwakilkan oleh interleukin-2 (IL-2).

DAFTAR PUSTAKA

- [1] A. R. Pratiwi and dkk, Pangan Untuk Sistem Imun, M. Hasdar and dkk, Eds., SCU Knowledge Media, 2020, p. 57.
- [2] S. N. Aidah, Sistem Imun Manusia, PENERBIT KBM INDONESIA, 2020, p. 90.
- [3] L. B. Togatorop, H. Mawarti, B. A. Saputra and dkk, Keperawatan Sistem Imun dan Hematologi, A. Karim, Ed., Yayasan Kita Menulis, 2021, p. 232.
- [4] I. Kerpan, Sel T, Cambridge Stanford Books.
- [5] Syarifuddin, Immunologi Dasar Prinsip Dasar Sistem Kekebalan Tubuh, Cendekia Publisher, 2019, p. 120.
- [6] C. V. Rao, Textbook of Immunology, Alpha Science International, Limited, 2019, p. 436.
- [7] L. Schmitz, B. Berdien, E. Huland and dkk, "The Impact of a New Interleukin-2-Based Immunotherapy Candidate on Urothelial Cells to Support Use for Intravesical Drug Delivery," *Journal Life*, pp. 1-17, 2020.
- [8] M. F. Bachmann and A. Oxenius, "Interleukin 2: From Immunostimulation to Immunoregulation and Back Again," *European Molecular Biology Organization*, pp. 1142-1148, 2007.
- [9] A. R. McLean, "Modelling T Cell Memory," *Academic Press Limited*, pp. 63-74, 1994.
- [10] A. R. McLean and T. B. L. Kirkwood, "A Model of Human Immunodeficiency Virus Infection in T Helper Cell Clones," *J. theor. Biol.*, pp. 177-203, 1990.
- [11] K. A. Smith, "Interleukin-2: Inception, Impact, and Implications," *Science* 240, pp. 1169-1176, 1988.
- [12] K. A. Smith and D. A. Cantrell, "Interleukin 2 Regulates its Own Receptors," *Proc. nain. Acad. Sci. U.S.A.*, pp. 864-868, 1985.
- [13] D. A. Cantrell and K. A. Smith, "Transient Expression of Interleukin 2 Receptors Consequences for T Cell Growth," *J. epl Med.* 158, pp. 1895-1911, 1983.
- [14] D. C. Male and A. Cooke, *Advanced Immunology*, London: London: Gower Medical Publishing, 1987.
- [15] D. Gray and P. Matzinger, "T Cell Memory is Short-Lived In the Absence of Antigen," *J. expl Med.* 174, pp. 969-974, 1991.