

## PEMODELAN MATEMATIKA TENTANG PENGARUH USIA TERHADAP SISTEM IMUN TUBUH PADA INFEKSI BAKTERI *TUBERCULOSIS*

### *MATHEMATICAL MODELING ON THE EFFECT OF AGE ON THE BODY IMMUNE SYSTEM ON TUBERCULOSIS BACTERIAL INFECTION*

Binti Karomah <sup>1§</sup>

<sup>1</sup>Universitas Surakarta [Email: [bintikaromah@gmail.com](mailto:bintikaromah@gmail.com)]

<sup>§</sup>Corresponding Author

Received Oct 20<sup>th</sup> 2021; Accepted Nov 20<sup>th</sup> 2021 ; Published Dec 01<sup>st</sup> 2021;

#### **Abstrak**

Model interaksi yang terjadi antara makrofag, sitokin, limfosit T dengan *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb) merupakan model matematika yang berbentuk sistem persamaan diferensial tak linier. Peran limfosit T khususnya sel T  $CD4^+$  sangat penting dalam menekan infeksi Mtb. Kerentanan orang tua terhadap meningkatnya penyakit tuberkulosis disebabkan oleh keterlambatan antigen sel T Cluster of differentiation 4 ( $CD4^+$ ). Di mana sel tersebut dapat menghasilkan Interferon-gamma ( $IFN - \gamma$ ) yang penting dalam mengendalikan infeksi Mtb. Banyaknya bakteri tergantung pada jumlah sel T  $CD4^+$ . Berdasarkan masalah di atas maka penelitian ini bertujuan untuk mengetahui model interaksi makrofag, sitokin, limfosit T dengan Mtb. Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan dengan menampilkan argumentasi penalaran keilmuan yang memaparkan hasil kajian literatur dan hasil olah pikir peneliti mengenai permasalahan model interaksi makrofag, sitokin, limfosit T dengan Mtb dan pengaruh sel T  $CD4^+$  terhadap infeksi Mtb. Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa jumlah makrofag, sitokin, limfosit T dan bakteri lebih banyak dimiliki di usia tua dan peningkatan jumlah sel T  $CD4^+$  di usia tua mempengaruhi populasi bakteri.

**Kata Kunci:** pemodelan matematika, sistem imun tubuh, bakteri Tuberkolosis, pengaruh usia.

#### **Abstract**

*The interaction model that occurs between macrophages, cytokines, T lymphocytes and Mycobacterium tuberculosis (Mtb) is a mathematical model in the form of a non-linear system of differential equations. The role of T lymphocytes, especially  $CD4^+$  T cells, is very important in suppressing Mtb infection. The susceptibility of the elderly to tuberculosis is increased due to the delay in the Cluster of differentiation 4 ( $CD4^+$ ) T cell antigen. Where these cells can produce Interferon-gamma ( $IFN - \gamma$ ) which is important in controlling Mtb infection. The number of bacteria depends on the number of  $CD4^+$  T cells. Based on the problems above, this study aims to determine the interaction model of macrophages, cytokines, T lymphocytes with Mtb. This study uses literature research by presenting scientific reasoning arguments that describe the results of the literature review and the results of the researchers' thinking regarding the problem of the interaction model of macrophages, cytokines, T lymphocytes with Mtb and the effect of  $CD4^+$  T cells on Mtb infection. The results of this study indicate that the number of macrophages, cytokines, T lymphocytes and bacteria are more abundant in old age and an increase in the number of  $CD4^+$  T cells in old age affects the bacterial population.*

**Keywords:** *mathematical modeling, immune system, bacterial Tuberculosis, age effect.*

## 1. Pendahuluan

Bertambahnya usia menyebabkan berkurangnya sistem kekebalan tubuh manusia. Yang paling signifikan adalah peningkatan proporsi antigen yang dialami sel-sel di permukaan yang dapat menyebabkan penyimpangan dalam fungsi sel. Paling signifikan adalah perubahan yang terjadi dalam ruang bagian sel T CD4<sup>+</sup> yang diperkirakan meningkatkan kerentanan orang tua terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb). Akan tetapi di satu sisi model tikus tua memiliki populasi sel T CD8<sup>+</sup> yang dapat mengeluarkan IFN- $\gamma$  yang berkontribusi terhadap pengendalian infeksi Mtb dalam paru-paru. Di usia tua, sel T CD4<sup>+</sup> terganggu, karena kurangnya kekebalan, orang tua sangat rentan terhadap berkembangnya penyakit tuberkulosis. Sistem imun yang berperan dalam menekan infeksi Mtb adalah makrofag, sitokin dan limfosit T.

Penelitian mengenai tuberkulosis primer pada tikus muda dan tua dianggap sebagai model infeksi primer pada manusia. Pada penelitian ini, peneliti mengembangkan model matematika untuk pengendalian infeksi tuberkulosis di paru-paru hewan muda (usia 3 bulan) dan tua (usia 18 bulan).

Model matematika infeksi *Mycobacterium tuberculosis* pada manusia dan tikus sebelumnya telah dikembangkan oleh Wigginton (2001) dan Sud (2006) (Friedman dkk, 2008:275-285), sedangkan dalam penelitian ini akan dilanjutkan dengan penelitian mengenai identifikasi model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi Mtb dengan pengaruh usia.

Model ini digambarkan dalam sistem persamaan matematika. Sistem persamaan yang digunakan adalah sistem persamaan diferensial non linier.

## 2. Landasan Teori

### 2.1 Sistem Persamaan Diferensial Linier

Sistem persamaan diferensial linier adalah persamaan yang terdiri lebih dari satu persamaan yang saling terkait. Sistem dari dua persamaan diferensial dengan dua fungsi yang tak diketahui berbentuk:

$$x'_1 = a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + f_1(t)$$

$$y'_1 = a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + f_2(t)$$

### 2.2 Sistem Persamaan Diferensial TakLinier

Sistem persamaan diferensial tak linier adalah persamaan yang terdiri atas lebih dari satu persamaan yang saling terkait [14]. Sistem dari dua persamaan diferensial tak linier dengan dua fungsi yang tak diketahui berbentuk:

$$x' = ax + by + F(x, y)$$

$$y' = cx + dy + G(x, y)$$

### 2.3 Model Logistik

Model logistik adalah model yang menggambarkan pertumbuhan populasi.

Model tersebut dideskripsikan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = rN\left(1 - \frac{N}{K}\right)$$

di mana  $r$ ,  $K$  adalah konstanta positif. Konstanta  $r$  adalah laju pertumbuhan intrinsik sedangkan konstanta positif  $K$  biasanya mengarah pada kemampuan menahan populasi agar tetap maksimum [6].

### 2.4 Fungsi Pertumbuhan Monod

Adalah fungsi yang digunakan untuk menggambarkan tingkat pertumbuhan populasi yang bergantung pada konsentrasi beberapa

nutrisi dan dapat mengalami kejenuhan (saturasi) jika konsentrasi nutrisi yang diberikan cukup besar. Konsentrasi nutrisi ditunjukkan oleh  $x$  dan laju tumbuh  $r(x)$  diberikan oleh fungsi pertumbuhan Monod berikut:

$$r(x) = \frac{ax}{k + x} \quad x \geq 0$$

Konstanta  $a$  adalah laju pertumbuhan maksimal dan  $k$  adalah konstanta *half* saturasi [11].

### 2.5 Fungsi Hill

Fungsi Hill dapat dikatakan sebagai gabungan dari fungsi logistik dan fungsi pertumbuhan Monod yang dideskripsikan sebagai berikut:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N^2}{k + N^2}\right)$$

di mana  $N$  adalah populasi dan  $r$  merupakan laju tumbuh dari populasi  $N$  sedangkan  $k$  adalah konstanta positif. Koefisien dari fungsi hill adalah 2 dan  $k$  merupakan konstanta fungsi Hill [14].

### 2.6 Model Matematika

Pemodelan matematika adalah suatu proses yang mencakup perumusan model matematika, penyelesaian dan analisis model matematika dan penginterpretasian hasil ke situasi nyata. Dalam membangun sebuah model diperlukan beberapa tahapan meliputi: identifikasi masalah, membangun asumsi-asumsi, membuat konstruksi model, menganalisis, menginterpretasikan model, validasi model dan implementasi

### 2.7 Tuberkulosis

Salah satu penyebab penyakit tuberkulosis adalah bakteri *Mycobacterium tuberculosis*. Tuberkulosis kebanyakan timbul sebagai infeksi jaringan paru. Berbagai manifestasi yang timbul akibat infeksi *Mycobacterium tuberculosis*

menggambarkan adanya keseimbangan antara *Mtb* dengan mekanisme pertahanan tubuh, di mana mekanisme pertahanan tubuh menentukan hasil akhir yang ditimbulkan. Terdapat peran penting makrofag sebagai eksekutor nonspesifik dan sel T sebagai mediator spesifik dalam menghancurkan *Mtb*. Makrofag teraktivasi infeksi *Mtb* memproduksi sitokin terutama Interleukin [12].

### 2.8 Penularan Tuberkulosis

Penyakit tuberkulosis yang disebabkan oleh kuman *Mycobacterium tuberculosis* ditularkan melalui udara saat seorang pasien batuk dan percikan ludah yang mengandung bakteri tersebut terhirup oleh orang lain saat bernafas.[10]. Risiko terinfeksi berhubungan dengan lama dan kualitas paparan dengan sumber infeksi. Bakteri masuk ke dalam tubuh manusia melalui saluran pernafasan dan bisa menyebar ke bagian tubuh lain melalui peredaran darah, pembuluh limfe, atau langsung ke organ terdekatnya [14].Setiap satu BTA (+) positif akan menularkan kepada 10-15 orang lainnya, sehingga kemungkinan setiap kontak untuk tertular adalah 17% [14].

### 2.9 Makrofag

Makrofag terlibat dalam semua stadium respon imun. Populasi makrofag terdiri dari makrofag non-aktif (*resting*), makrofag teraktivasi dan makrofag terinfeksi, berturut-turut dinyatakan sebagai  $M_R(t)$ ,  $M_A(t)$ ,  $M_I(t)$ . Makrofag teraktivasi cukup efektif membunuh *Mycobacterium Tuberculosis* [3].

Makrofag mempunyai fungsi menelan partikel dan mencernakannya oleh lisosom dan mengalarkan sederetan substansi yang berperan

dalam fungsi pertahanan dan perbaikan, selain itu juga berperan serta dalam mempengaruhi aktivitas dari respon imun, Makrofag yang aktif juga merupakan sel sektori yang dapat mengeluarkan beberapa substansi penting, termasuk enzim-enzim, elastase, kolagenase, dua protein dari sistem komplemen dan gen anti virus penting, interferon [1].

### 2.10 Sitokin

Sitokin adalah *messenger* molekuler yang berfungsi mengawali dan meningkatkan respon imun dengan cara merekrut dan mengaktifasi sel serta mengatur aktivasi dan diferensiasi limfosit T dan B [5].

### 2.11 Pengaruh Usia Terhadap Perubahan

#### Sistem Kekebalan Tubuh

Pada Usia manusia menginjak tua, maka kekebalan tubuh akan mengalami perubahan yakni penurunan, hal ini disebabkan oleh:

- Perjalanan penyakit yang berkembang secara lambat dan tidak terlihat
- Produksi imunoglobulin yang dihasilkan berkurang, sehingga vaksinasi kurang efektif
- Tubuh kehilangan kemampuan membedakan benda asing yang masuk dalam tubuh
- Berkurangnya jumlah sel T yang ditunjukkan dengan rentannya terhadap penyakit
- Kurang mampu menghasilkan limfosit untuk system imun
- Menghasilkan antibody yang melawan antigennya sendiri dan mengarah pada penyakit autoimmune [7].

## 3. Hasil Dan Pembahasan

Model matematika yang digunakan pada pembahasan ini meliputi interaksi antara tiga populasi bakteri, dua populasi makrofag, empat populasi sitokin, dan dua populasi limfosit T yaitu sel T  $CD4^+$  dan sel T  $CD8^+$ .

Adapun variabel-variabel yang digunakan dalam penelitian ini adalah: populasi bakteri intraseluler ( $B_I$ ), populasi bakteri teraktivasi ( $B_A$ ), populasi bakteri ekstraseluler ( $B_E$ ), populasi makrofag terinfeksi ( $M_I$ ), populasi makrofag teraktivasi ( $M_A$ ), populasi sel T  $CD4^+$  ( $T_4$ ), populasi sel T  $CD8^+$  ( $T_8$ ), konsentrasi  $IL-10$  ( $I_{10}$ ), konsentrasi  $IL-12$  ( $I_{12}$ ), konsentrasi  $IL-2$  ( $I_2$ ), konsentrasi  $IFN - \gamma$  ( $I_\gamma$ ).

Adapun variable – variable yang digunakan pada model matematika ini adalah:  $\alpha_I$  (laju pertumbuhan  $B_I$ ),  $\alpha_E$  (laju pertumbuhan  $B_E$ ),  $\alpha_A$  (laju pertumbuhan  $B_A$ ),  $k_1$  (laju terinfeksi pada makrofag *resting*),  $k_2$  (lajuledakan pada makrofag terinfeksi),  $k_3$  (laju aktivasi pada makrofag terinfeksi),  $k_4$  (laju deaktivasi pada makrofag teraktivasi),  $k_5$  (laju pengambilan  $B_E$  oleh makrofag teraktivasi)  $k_6$  (laju aktivasi pada makrofag *resting*),  $k_7$  (laju produksi  $IL-10$  oleh makrofag terinfeksi),  $k_8$  (laju produksi  $IL-12$  oleh makrofag teraktivasi),  $k_9$  (laju produksi  $IL-12$  oleh makrofag *resting*),  $k_{10}$  (laju produksi  $IL-2$  oleh sel T  $CD4^+$ ),  $k_{11}$  (hilangnya  $IL-2$  untuk proliferasi sel T  $CD4^+$ ),  $k_{12}$  (hilangnya  $IL-2$  untuk proliferasi sel T  $CD8^+$ ),  $k_{13}$  (laju proliferasi sel T  $CD4^+$  oleh  $IL-2$ ),  $k_{14}$  (laju proliferasi sel T  $CD8^+$  oleh  $IL-2$ ),  $c_1$  (konstanta saturasi untuk infeksi pada makrofag *resting*),  $c_2$  (konstanta saturasi untuk aktivasi pada

makrofag terinfeksi),  $c_3$  (hambatan  $IFN - \gamma$  untuk deaktivasi pada makrofag teraktivasi),  $c_4$  (konstanta saturasi untuk deaktivasi pada makrofag teraktivasi),  $c_5$  (konstanta saturasi Mtb untuk aktivasi pada makrofag *resting*)  $c_6$  (konstanta saturasi  $IFN - \gamma$  untuk aktivasi pada makrofag *resting*),  $c_7$  (konstanta saturasi untuk terhambatnya IL-10 oleh IL-10),  $c_8$  (konstanta saturasi untuk terhambatnya IL-12 oleh IL-10)  $c_9$  (konstanta saturasi untuk produksi IL-12 oleh makrofag *resting*),  $c_{10}$  (konstanta saturasi untuk proliferasi sel T oleh IL-2)  $c_{11}$  (konstanta saturasi untuk produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel T dan IL-12),  $N$  (kapasitas maksimum bakteri pada makrofag terinfeksi),  $n_1$  (rata-rata jumlah  $B_I$  dalam makrofag terinfeksi),  $n_2$  (rata-rata jumlah  $B_A$  dalam makrofag teraktivasi),  $n_3$  (batas ambang makrofag *resting* menjadi Terinfeksi),  $\mu_{MA}$  (laju kematian pada makrofag teraktivasi),  $\mu_{MI}$  (laju kematian pada makrofag terinfeksi),  $\mu_{10}$  (laju decay IL-10),  $\mu_{12}$  (laju decay IL-12),  $\mu_2$  (laju decay IL-2),  $\mu_\gamma$  (laju decay  $IFN - \gamma$ ),  $\mu_{T4}$  (laju kematian sel  $T CD4^+$ ),  $\mu_{T8}$  (laju kematian sel  $T CD8^+$ ),  $\lambda_u$  (laju produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel  $T CD4^+$ ),  $\lambda_\gamma$  (laju produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel  $T CD8^+$ ),  $\lambda_z$  (laju aktivasi MHCII),  $\lambda_x$  (laju aktivasi MHCI).

### 3.1 Interpretasi Model Matematika

Interaksi yang terjadi antara tiga populasi bakteri, dua populasi makrofag, empat populasi sitokin, sel  $T CD4^+$  dan sel  $T CD8^+$  membentuk model matematika sebagai berikut:

$$\frac{dB_I}{dt} = a_1 B_I \left( 1 - \frac{B_I^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} \right)$$

$$+ k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} - k_2 NM_1 \frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} - n_1 k_3 B_1 \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} + n_2 k_4 B_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} \quad (1)$$

Perubahan populasi bakteri intraseluler yang bergantung waktu dipengaruhi oleh pertumbuhan bakteri pada laju maksimal  $\alpha_I$  dikurangi dengan persamaan Hill yang i, bertambahnya makrofag *resting* yang berubah menjadi terinfeksi dengan laju  $k_1$ , pembebasan bakteri intraseluler akibat lisis (pecah) dari makrofag terinfeksi dengan laju  $k_2$  yang bergantung pada daya ledak bakteri  $N$  dan pembebasan bakteri intraseluler karena aktivasi makrofag terinfeksi oleh  $IFN-\gamma$  dengan laju  $k_3$  serta deaktivasi makrofag aktif oleh IL-10 dan  $IFN-\gamma$  dengan laju  $k_4$ .

$$\frac{dB_A}{dt} = a_A B_A - n_2 k_4 \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} n_1 k_3 B_1 \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} - n_2 \mu_{MA} B_A \quad (2)$$

Perubahan populasi bakteri teraktivasi yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh pertumbuhan bakteri pada laju maksimal  $\alpha_A$  dikurangi dengan deaktivasi makrofag teraktivasi oleh IL-10 dengan laju  $k_4$ , bertambahnya bakteri intraseluler karena aktivasi makrofag yang terinfeksi oleh  $IFN-\gamma$  dengan laju  $k_3$ . dan hilangnya bakteri teraktivasi karena kematian makrofag aktif dengan laju  $\mu_{MA}$

$$\frac{dB_E}{dt} = a_E B_E - k_1 n_3 M_R \frac{B_E}{B_E + c_1} + k_2 NM_1 \frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} - k_5 M_A B_E + n_2 \mu_{MA} B_A \quad (3)$$

Perubahan populasi bakteri ekstraseluler yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh pertumbuhan bakteri pada laju maksimal  $\alpha_E$  yang diambil oleh makrofag *resting* yang berubah

menjadi terinfeksi dengan laju  $k_1$ , bertambahnya bakteri intraseluler yang pecah dari makrofag terinfeksi dengan laju  $k_2$ , pengambilan bakteri oleh makrofag teraktivasi pada laju  $k_5$  serta penambahan bakteri akibat kematian makrofag teraktivasi dengan laju  $\mu_{MA}$

$$\frac{dM_I}{dt} = k_1 M_R - \frac{B_E}{B_E + c_1} - k_2 M_1 \frac{B_1^2}{B_1^2 + (NM_1)^2} - k_3 M_1 \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} + k_4 M_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} - \mu_{MI} M_I \quad (4)$$

Perubahan populasi makrofag terinfeksi yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh makrofag *resting* yang terinfeksi dengan laju  $k_1$  dikurangi dengan ledakan makrofag yang terinfeksi dengan laju  $k_2$  dan aktivasi makrofag yang terinfeksi oleh IFN- $\gamma$  dengan laju  $k_3$ . Deaktivasi makrofag aktif oleh IL-10 dengan laju  $k_4$  dan kematian makrofag yang terinfeksi dengan laju  $\mu_{MI}$

$$\frac{dM_A}{dt} = -k_4 M_A \frac{I_{10}}{I_{10} + c_3 I_\gamma + c_4} + k_3 M_I \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_2} + \mu_{MA} M_A + k_6 M_R \frac{B_E}{B_E + c_5} + \frac{I_\gamma}{I_\gamma + c_6} \quad (5)$$

Perubahan populasi makrofag teraktivasi yang bergantung waktu itu dipengaruhi kegagalan deaktivasi makrofag aktif oleh IL-10 dengan laju  $k_4$ , bertambahnya aktivasi makrofag yang terinfeksi oleh IFN- $\gamma$  dengan laju  $k_3$ , kematian makrofag teraktivasi pada laju  $\mu_{MA}$  dan penambahan aktivasi makrofag *resting* oleh bakteri ekstraseluler yang datang pada IFN- $\gamma$  dengan laju  $k_6$ .

$$\frac{dM_A}{dt} = k_7 M_I \frac{C_7}{I_{10} + c_7} - \mu_{10} I_{10} \quad (6)$$

Perubahan konsentrasi IL-10 yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh produksi IL-10 oleh makrofag yang terinfeksi

dengan konstanta saturasi  $c_7$  dengan laju  $k_7$  dan rusak pada rata-rata  $\mu_{10}$ ,

$$\frac{dI_{12}}{dt} = k_8 M_A \frac{C_8}{I_{10} + c_8} + k_9 M_R \frac{B_E}{B_E + c_9} - \mu_{12} I_{12} \quad (7)$$

Perubahan konsentrasi IL-12 yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh produksi IL-12 oleh makrofag teraktivasi dengan konstanta saturasi  $c_8$  dengan laju  $k_8$ . Dan diproduksi juga oleh makrofag *resting* yang bergantung konstanta saturasi  $c_9$  dengan laju  $k_9$  dan rusak pada rata-rata  $\mu_{12}$ ,

$$\frac{dI_{12}}{dt} = (k_{10} T_4 - k_{11} T_4 + k_{12} T_8) \frac{I_2}{I_2 + c_{10}} - \mu_2 I_2 \quad (8)$$

Perubahan konsentrasi IL-2 yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh produksi IL-2 oleh sel T CD4<sup>+</sup> pada laju  $k_{10}$  dan proliferasi pada sel T CD4<sup>+</sup> dengan laju  $k_{11}$  dan sel T CD8<sup>+</sup> dengan laju  $k_{12}$  dan rusak pada rata-rata  $\mu_2$

$$\frac{dI_\gamma}{dt} = \varphi_u(t) T_4 + \varphi_u(t) T_8 \frac{I_{12}}{I_{12} + c_{11}} - \mu_\gamma I_\gamma \quad (9)$$

Perubahan konsentrasi IFN- $\gamma$  yang bergantung pada waktu itu dipengaruhi oleh produksi IFN- $\gamma$  oleh sel T CD4<sup>+</sup> dengan laju  $\lambda_u$  dan sel T CD8<sup>+</sup> dengan laju  $\lambda_\gamma$  yang bergantung pada konstanta saturasi  $c_{11}$  dan rusak pada rata-rata  $\mu_\gamma$

$$\frac{dT_4}{dt} = \varphi_u(t) M_A I_{12} + k_{13} T_A \frac{I_2}{I_2 + c_{10}} - \mu_{T4} T_4 \quad (10)$$

Perubahan populasi sel T CD4<sup>+</sup> yang bergantung pada waktu dipengaruhi oleh makrofag teraktivasi dan IL-12 yang dikombinasikan dengan antigen yang disajikan dalam konteks pada aktivasi MHCII dengan laju  $\lambda_z$  dan penambahan proliferasi sel T oleh IL-2 yang bergantung pada konstanta saturasi  $c_{10}$  dan dengan laju  $k_{13}$  dan sel T CD4<sup>+</sup> rusak pada rata-rata  $\mu_{T4}$

$$\frac{dT_B}{dt} = \varphi_u(t)(M_A + M_I)_{12} + k_{14} T_8 \frac{I_2}{I_2 + c_{10}} - \mu_{TB} T_B \tag{11}$$

Perubahan populasi sel T CD8<sup>+</sup> yang bergantung waktu dipengaruhi oleh makrofag yang disajikan dalam konteks pada aktivasi MHCI dengan laju  $\lambda_x$  dan penambahan proliferasi sel T oleh IL-2 yang bergantung pada konstanta saturasi  $c_{10}$  dan dengan laju  $k_{14}$  dan sel T CD8<sup>+</sup> yang rusak pada rata-rata  $\mu_{T8}$ .

### 3.2 Nilai Variabel dan Parameter Model

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Avner Friedman, Joanne Turner dan Barbara Szomolay (2008), diperoleh estimasi untuk setiap parameter model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dengan pengaruh usia.

Tabel 1: Nilai Awal Variabel Model untuk Tikus Muda dan Tua

Variabel	Nilai		Satuan
	Muda	Tua	
$B$	3600	4000	sel/ml
$B_A$	1000	9000	sel/ml
$B_E$	1000	1000	sel/ml
$M_I$	1800	200	sel/ml
$M_A$	200	1800	sel/ml
$I_{10}$	100	50	sel/ml
$I_{12}$	50	200	sel/ml
$I_2$	10	5	sel/ml
$I_\gamma$	5	5	sel/ml
$T_4$	200000	100000	sel/ml
$T_8$	80000	80000	sel/ml

Tabel 2 Nilai Parameter Model Tikus Muda dan Tua

Parameter	Nilai		Satuan
	Muda	Tua	
$\alpha_I$	0,5	0,5	per hari
$\alpha_A$	0,0001	0,0001	per hari
$\alpha_E$	0,0001	0,0001	per hari
$k_1$	0,4	0,4	per hari
$k_2$	0,81139	0,81139	per hari
$k_3$	0,023415	0,025440	per hari
$k_4$	0,28876	0,61707	per hari
$k_5$	0,000081301	0,000081301	ml/sel hari
$k_6$	0,077068	0,13539	per hari
$k_7$	0,50610	0,55044	pg/ml sel

$k_8$	0,28503	0,53162	pg/sel hari
$k_9$	0,0005	0,001	pg/sel hari
$k_{10}$	0,00021873	0,00017301	pg/sel hari
$k_{11}$	0,00016383	0,00014788	pg/sel hari
$k_{12}$	0,000016383	0,00001413	pg/sel hari
$k_{13}$	0,1638	0,14789	ml/pg hari
$k_{14}$	0,01638	0,01413	ml/pg hari
$c_1$	1000000	1000000	sel/ml
$c_2$	50	50	pg/ml
$c_3$	3	3	pg/ml
$c_4$	11	1	pg/ml
$c_5$	100000	100000	sel/ml
$c_6$	20	20	pg/ml
$c_7$	5000	5000	pg/ml
$c_8$	200	200	pg/ml
$c_9$	5000	5000	sel/ml
$c_{10}$	50	50	pg/ml
$c_{11}$	50	50	sel/ml
$M_R$	500000	500000	sel/ml
$N$	25	25	sel/ml
$n_1$	20	20	sel/ml
$n_2$	5	5	sel/ml

Nilai laju aktivasi pada makrofag terinfeksi ( $k_3$ ), laju deaktivasi pada makrofag teraktivasi ( $k_4$ ) dan laju aktivasi pada makrofag *resting* ( $k_6$ ), ketiga nilainya untuk tikus tua lebih besar daripada tikus muda yaitu masing-masing sebesar 0,025440/hari, 0,61707/hari, 0,13539/hari. Begitu juga dengan makrofag yang mensekresikan IL- 12 lebih banyak terjadi di paru-paru tikus tua.

Laju produksi IL-10 oleh makrofag terinfeksi ( $k_7$ ) dan laju produksi IL-12 oleh makrofag teraktivasi ( $k_8$ ), nilai keduanya untuk tikus tua lebih besar daripada tikus muda yaitu sebesar 0,5504pg/ml sel dan 0,53162 pg /sel hari. Laju produksi IL-12 oleh makrofag *resting* ( $k_9$ ) juga lebih besar untuk tikus tua daripada tikus muda.

Laju produksi IL-2 oleh sel T CD4<sup>+</sup> ( $k_{10}$ ) lebih besar untuk tikus muda dibanding tikus tua.

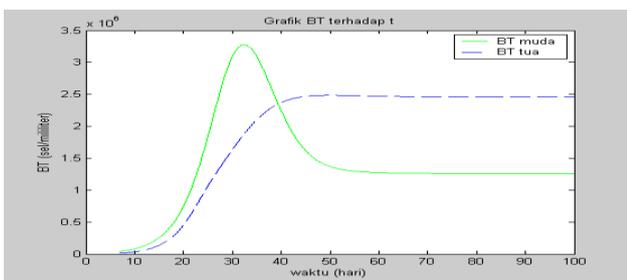
Kekurangan dalam produksi IL-2 terjadi di usia tua karena di usia ini pertumbuhan sel T terganggu yang menyebabkan orang tua sangat rentan terinfeksi *Mycobacterium tuberculosis*.

Laju hilangnya IL-2 untuk proliferasi sel T  $CD4^+$  ( $k_{11}$ ) dan sel T  $CD8^+$  ( $k_{12}$ ) lebih besar untuk tikus muda dibanding tikus tua yaitu 0,00016383 pg/sel hari dan 0,000016383 pg/sel hari. Hal ini terjadi karena adanya peningkatan jumlah sel T di paru-paru tikus muda. Selain itu, laju proliferasi sel T  $CD4^+$  oleh IL-2 ( $k_{13}$ ) dan laju proliferasi sel T  $CD8^+$  oleh IL-2 ( $k_{14}$ ) lebih besar untuk tikus muda dibanding tikus tua yaitu masing-masing sebesar 0,1638 ml/pg hari dan 0,01638 ml/pg hari.

Laju produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel T  $CD8^+$  ( $\lambda_y(t)$ ) lebih besar untuk tikus tua dibanding tikus muda yaitu sebesar 0,000124 pg/sel hari. Akan tetapi, untuk laju aktivasi MHCI ( $\lambda_x(t)$ ) lebih besar untuk tikus muda dibanding tikus tua yaitu sebesar 0,005266 ml/pg hari.

### 3.3 Solusi Numerik dan Interpretasi Grafik

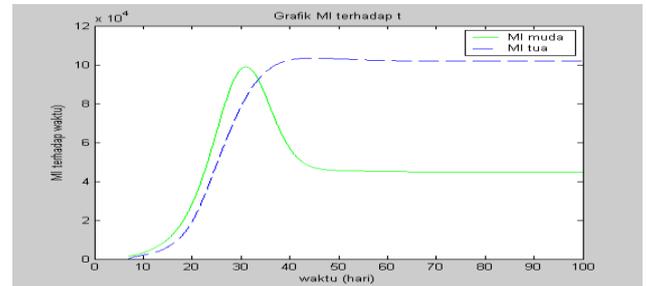
Dengan nilai awal pada Tabel 1 dan nilai parameter pada Tabel 2



Gambar 1. Grafik Bakteri Total terhadap Waktu  $t$

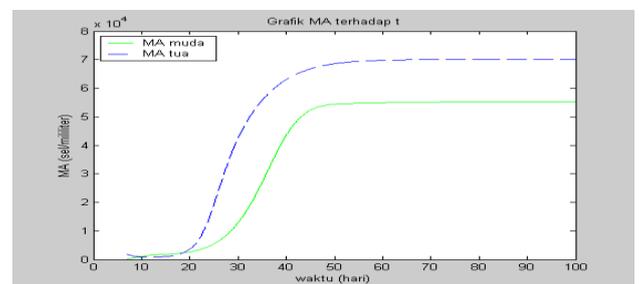
Menurut gambar 1  $t$  total bakteri pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi tikus tua yang memiliki ledakan awal  $IFN - \gamma$ /IL-12 sebagai respon terhadap infeksi yang menyebabkan makrofag teraktivasi, pada

awalnya memiliki beban bakteri yang lebih kecil. Akan tetapi, setelah 40 menjadi lebih besar dibanding tikus muda. Kedua beban bakteri stabil setelah 45 hari.



Gambar 2. Grafik Populasi Makrofag Terinfeksi ( $M_I$ ) terhadap Waktu  $t$

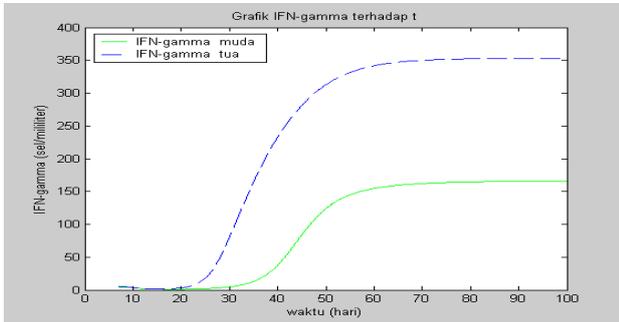
Gambar 2 menunjukkan Makrofag terinfeksi pada tikus muda dan tuaselama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Gambar kepadatan makrofag terinfeksi pada tikus muda dan tua hampir sama dengan gambar dari beban bakteripada kedua tikus. Pada awalnya tikus muda memiliki makrofag terinfeksi yang lebih banyak dibanding tikus tua. Akan tetapi setelah 30 hari makrofag terinfeksi pada tikus tua lebih tinggi dibanding tikus muda. Kemudian kedua tikus stabil setelah sekitar 40 hari.



Gambar 3. Grafik Populasi Makrofag Teraktivasi ( $M_A$ ) terhadap Waktu  $t$

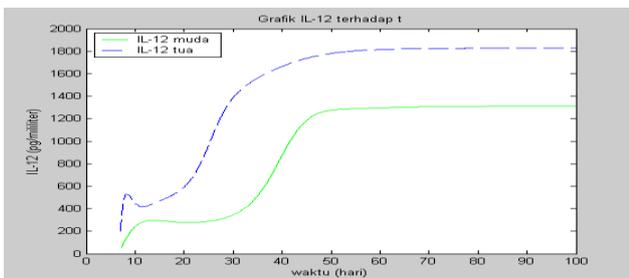
Gambar 4 menunjukkan makrofag teraktivasi pada tikus muda dan tuaselama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Tikus tua memiliki makrofag teraktivasi yang lebih di paru-paru dibanding tikus muda. Grafik populasi makrofag

teraktivasi untuk tikus muda bergerak naik sampai mencapai 55000 sel/mililiter dan 70000 sel/mililiter untuk tikus tua. Dan setelah 40 hari populasi makrofag teraktivasi pada kedua tikus stabil.



Gambar 4. Konsentrasi  $IFN - \gamma$  terhadap Waktu  $t$

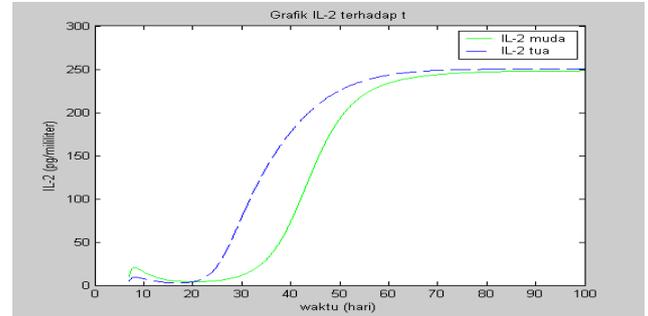
Gambar 5 menunjukkan konsentrasi  $IFN - \gamma$  pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Grafik konsentrasi  $IFN - \gamma$  bergerak naik sampai mencapai sekitar 150 pg/mililiter untuk tikus muda dan 350 pg/mililiter untuk tikus tua. Tikus tua memiliki konsentrasi  $IFN - \gamma$  lebih dalam paru-paru dibanding tikus muda. Dan pada tikus tua ini aktivitas sel T  $CD8^+$  ditingkatkan sehingga menyebabkan konsentrasi  $IFN - \gamma$  lebih tinggi daripada tikus muda mulai di sekitar 20 hari kemudian setelah hari 50 kedua tikus stabil.



Gambar 5. Konsentrasi IL-12 terhadap Waktu  $t$

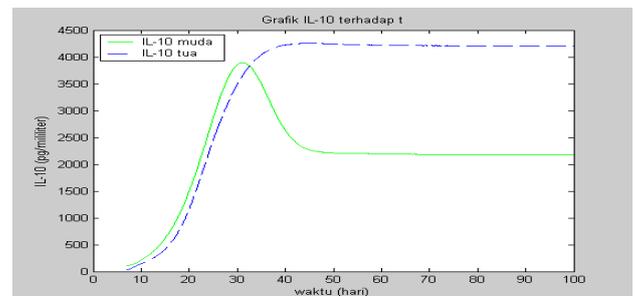
Gambar 6 di menunjukkan konsentrasi IL-12 pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Grafik konsentrasi IL-12 bergerak naik sampai mencapai sekitar 1200

pg/mililiter untuk tikus muda dan 1800 pg/mililiter untuk tikus tua. Peningkatan awal dalam memproduksi IL-12 secara signifikan terjadi pada tikus tua dibandingkan dengan tikus muda. Kemudian setelah 45 hari konsentrasi IL-12 pada kedua tikus stabil.



Gambar 6. Konsentrasi IL-2 terhadap Waktu  $t$

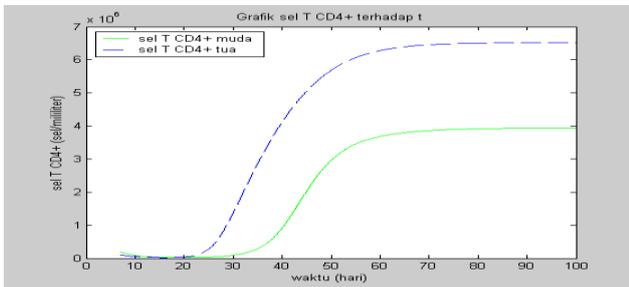
Gambar 6 menunjukkan konsentrasi IL-2 pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Dengan nilai awal  $I_2(0) = 10$  untuk tikus muda dan  $I_2(0) = 5$  untuk tikus tua, grafik konsentrasi IL-2 bergerak naik sampai mencapai sekitar 250 pg/mililiter untuk tikus tua dan 240 pg/mililiter untuk tikus muda. Dalam hal ini, produksi IL-2 lebih banyak terjadi pada tikus tua dibandingkan dengan tikus muda. Kemudian setelah 50 hari konsentrasi IL-2 pada kedua tikus stabil.



Gambar 7. Konsentrasi IL-10 terhadap Waktu  $t$

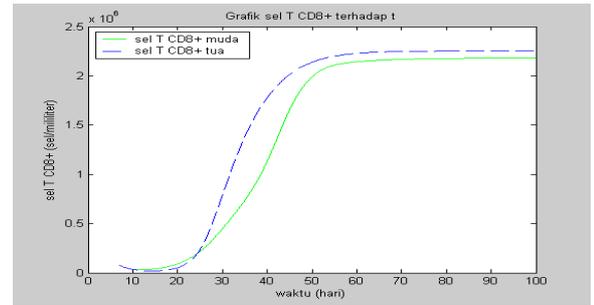
Gambar 7 menunjukkan konsentrasi IL-10 pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Dengan nilai awal  $I_{10}(0) = 100$  untuk tikus muda dan  $I_{10}(0) = 50$  untuk tikus tua,

grafik konsentrasi IL-10 bergerak naik sampai mencapai puncak sekitar 3800 pg/mililiter untuk tikus muda kemudian berangsur turun dan stabil setelah 40 hari. Sedangkan pada tikus tua, grafik konsentrasi IL-10 bergerak naik sampai mencapai sekitar 4300 pg/mililiter kemudian stabil setelah 30 hari. Dalam hal ini, produksi IL-10 pada awalnya lebih banyak terjadi pada tikus muda, berbanding sedikit dengan tikus tua. Akan tetapi, setelah 25 hari produksinya menurun dan digantikan oleh tikus tua, produksi IL-10 pada tikus tua jauh lebih tinggi dibanding tikus muda.



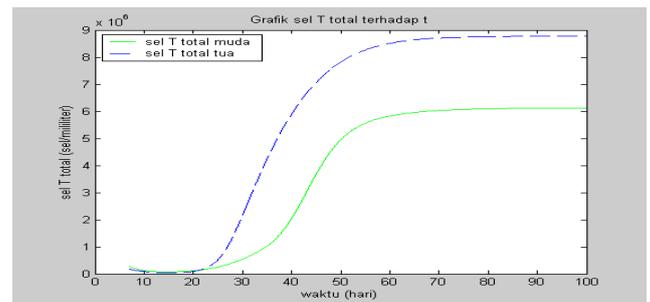
Gambar 8. Grafik Populasi Sel T  $CD4^+$  terhadap Waktu

Gambar 8 menunjukkan populasi sel T  $CD4^+$  pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Dengan nilai awal  $T_4(0) = 200000$  untuk tikus muda dan  $T_4(0) = 100000$  untuk tikus tua, grafik populasi sel T  $CD4^+$  bergerak naik sampai mencapai sekitar 6000000 sel/mililiter untuk tikus tua kemudian stabil setelah 50 hari. Sedangkan pada tikus muda, grafik populasi sel T  $CD4^+$  bergerak naik sampai mencapai sekitar 3000000 sel/mililiter kemudian stabil setelah 50 hari. Dalam hal ini, populasi sel T  $CD4^+$  lebih banyak terjadi pada tikus tua dibanding tikus muda



Gambar 9. Grafik Populasi Sel T  $CD8^+$  terhadap Waktu  $t$

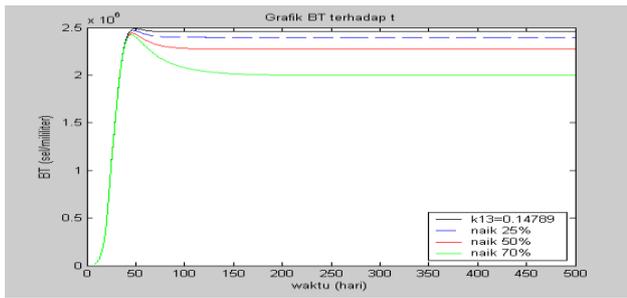
Gambar 9 menunjukkan populasi sel T  $CD8^+$  pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Dengan nilai awal  $T_8(0) = 80000$  untuk kedua tikus, pada awalnya tikus muda mempunyai lebih banyak populasi sel T  $CD8^+$  sampai 25 hari kemudian keadaan berbalik, terjadi peningkatan pada tikus tua sampai mencapai sekitar 22000000 sel/mililiter dan kedua tikus stabil setelah 50 hari. Dalam hal ini, populasi sel T  $CD8^+$  lebih banyak terjadi pada tikus tua dibanding tikus muda.



Gambar 10. Grafik Populasi Sel T Total terhadap Waktu  $t$

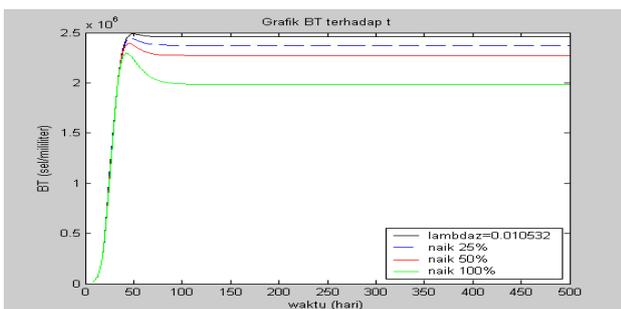
Gambar 10 menggambarkan tentang total sel T dari sel T  $CD4^+$  dan sel T  $CD8^+$  pada tikus muda dan tua selama 100 hari mulai dari 7 hari infeksi. Grafik sel T total bergerak naik sampai mencapai sekitar  $6 \times 10^6$  sel/mililiter untuk tikus muda dan  $8,9 \times 10^6$  sel/mililiter untuk tikus tua. Tikus muda pada awalnya memiliki sel T total lebih besar dibanding tikus tua. Akan tetapi, setelah 20 hari sel T total pada tikus tua menjadi lebih besar

dibanding tikus muda. Kedua sel T total stabil setelah 60 hari.



Gambar 11. Simulasi Percobaan pada Tikus Tua dengan Meningkatkan  $k_{13}$

Gambar 11 di menggambarkan tentang simulasi percobaan pada tikus tuaselama 500 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 2 dan nilai awal pada Tabel 1. dan dengan meningkatkan laju proliferasi populasi sel T  $CD4^+$  oleh IL-2. Dengan meningkatkan laju  $k_{13}$  sebesar 25%, 50% dan 70% mengakibatkan pengurangan beban bakteri dalam paru-paru tikus tua (semakin besar nilai  $k_{13}$  maka akan semakin menurun bakteri totalnya). Artinya kekebalan tubuh pada tikus tua terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* dapat ditingkatkan dengan meningkatkan proliferasi sel T  $CD4^+$  di dalam paru-paru yang dapat menyebabkan meningkatnya produksi  $IFN - \gamma$  dan mengaktivasi makrofag.



Gambar 12. Simulasi Percobaan pada Tikus Tua dengan Meningkatkan  $\lambda_z$

Gambar 12 menggambarkan tentang simulasi percobaan pada tikus tuaselama 500 hari mulai dari 7 hari infeksi dengan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 2 dan nilai awal pada Tabel 1. dan dengan meningkatkan laju aktivasi MHCII. Dengan meningkatkan laju  $\lambda_z$  sebesar 25%, 50% dan 100% mengakibatkan pengurangan beban bakteri dalam paru-paru tikus tua (semakin besar nilai  $\lambda_z$  maka akan semakin menurun bakteri totalnya). Artinya kekebalan tubuh pada tikus tua terhadap infeksi *Mycobacterium tuberculosis* juga dapat ditingkatkan dengan meningkatkan laju aktivasi MHCII di dalam paru-paru yang dapat mempresentasikan antigen ke sel T  $CD4^+$  dan mengaktivasi sel.

## 4. Kesimpulan dan Saran

### 4.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa Identifikasi model interaksi antara makrofag, sitokin, limfosit T dengan Mtb menunjukkan bahwa:

1. Perubahan populasi bakteri intraseluler tumbuh menurut persamaan Hill dan dipengaruhi oleh jumlah makrofag *resting* yang terinfeksi dan makrofag yang teraktivasi, serta deaktivasi makrofag teraktivasi.
2. Perubahan populasi bakteri teraktivasi dipengaruhi oleh banyaknya makrofag yang teraktivasi dan deaktivasi makrofag teraktivasi.
3. Perubahan populasi bakteri ekstraseluler dipengaruhi oleh banyaknya makrofag yang

terinfeksi dan makrofag *resting*.

4. Perubahan populasi makrofag terinfeksi dipengaruhi oleh banyaknya makrofag *resting* yang terinfeksi dan makrofag yang teraktivasi serta deaktivasi makrofag yang teraktivasi.
5. Perubahan populasi makrofag yang teraktivasi dipengaruhi oleh deaktivasi makrofag teraktivasi dan makrofag yang teraktivasi.
6. Perubahan populasi IL-10 dipengaruhi oleh produksi IL-10 oleh makrofag terinfeksi dan kerusakan dari IL-10.
7. Perubahan populasi IL-12 dipengaruhi oleh produksi IL-12 oleh makrofag *resting* dan teraktivasi dan kerusakan dari IL-12.
8. Perubahan populasi IL-2 dipengaruhi oleh produksi IL-2 oleh sel T  $CD4^+$  dan kerusakan dari IL-2.
9. Perubahan populasi  $IFN - \gamma$  dipengaruhi oleh produksi  $IFN - \gamma$  oleh sel T  $CD4^+$  dan  $CD8^+$  dan kerusakan dari  $IFN - \gamma$ .
10. Perubahan populasi sel T  $CD4^+$  dipengaruhi oleh aktivasi makrofag, proliferasi sel T  $CD4^+$  oleh IL-2 dan kerusakan dari sel T  $CD4^+$
11. Perubahan populasi sel T  $CD8^+$  dipengaruhi oleh aktivasi makrofag teraktivasi dan terinfeksi, proliferasi sel T  $CD8^+$  oleh IL-2 dan kerusakan dari sel T  $CD8^+$ .

#### 4.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya dapat dikembangkan model matematika pada sistem kekebalan tubuh terhadap infeksi Mtb dengan pengaruh usiadengan memperhitungkan sitokin

yang berupa  $TNF - \alpha$ , IL-4 dan menggunakan metode penyelesaian lain yang lebih akurat dan terbaru.

### 5. Ucapan Terimakasih

Ucapan terimakasih penulis sampaikan kepada semua pihak yang telah membantu dalam pelaksanaan riset dan publikasi ini.

### Daftar Pustaka

- [1] Abadiyah, Lilik Masluhatul. 2009. *Analisis Model Matematika Pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Virus HIV*. Skripsi S1 Jurusan Matematika: UIN Malang.
- [2] Aliyah, Ijazatul. 2007. *Analisis Model Matematika Pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi Bakteri Tuberkulosis*. Skripsi S1 Jurusan Matematika: UIN Malang.
- [3] Baiduri. 2002. *Persamaan Diferensial dan Matematika Model*. Malang: UMM Press.
- [4] Claudia, Neuhauser. 2004. *Calculus for Biology and Medicine*. USA: Pearson Education, Inc.
- [5] Fatmah. 2006. *Respon Imunitas yang Rendah Pada Tubuh Manusia Usia Lanjut*. MAKARA, KESEHATAN, Vol. 10, No. 1, Hal 47 - 53. Jakarta: Universitas Indonesia.
- [6] Finizio, N. Dan Ladas, G. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern edisi kedua*. Terjemahan Widiarti Santoso. Jakarta: Erlangga.
- [8] Friedman, A., Turner, J., dan Szomolay, B. 2008. "A Model on the Influence of Age on Immunity to Infection with Mycobacterium tuberculosis". *NIH Public Access. Exp Gerontol.* 43(4). Hal 275-285.
- [9] *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Balai penerbit FKUI.
- [10] Kresno, Siti Boedina. 2003. *Imunologi:*

*Diagnosis dan Prosedur Laboratorium.*  
Jakarta: FKUI.

- [11] Munir, Rinaldi. 2006. *Metode Numerik.*  
Bandung: Informatika.
- [12] Pagalay, Usman. 2009. *Mathematical Modelling (Aplikasi pada Kedokteran, Immunologi, Biologi, Ekonomi, dan perikanan)*  
Malang: UIN-Malang Pres

- [13] Purcell, Edwin J. dan Varberg, Dale, 1987. *Kalkulus dan Geometri Analitis Jilid 2, Edisi Kelima.* Jakarta: Erlangga.
- [14] Ross. L. Shepley. 1984. *Differential Equation*  
New York: University of New Hampshire.
- [15] Widoyono. 2008. *Penyakit Tropis (Epidemiologi, Penularan, Pencegahan, dan Pemberantasannya).* Jakarta: Erlangga.