

**MODEL MATEMATIKA INTERAKSI SEL DARAH SEHAT,  
SEL LEUKEMIA, DAN SEL IMUN PADA LEUKEMIA MIELOID AKUT**

**Azkiyatul ‘Azizah**

Jurusan Matematika, Fakultas MIPA, Universitas Jenderal Soedirman  
azkiyatul.azizah@mhs.unsoed.ac.id

**Renny\***

Jurusan Matematika, Fakultas MIPA, Universitas Jenderal Soedirman  
renny@unsoed.ac.id

**Niken Larasati**

Jurusan Matematika, Fakultas MIPA, Universitas Jenderal Soedirman  
nikenlaras15@gmail.com

**ABSTRACT.** *Acute Myeloid Leukemia (AML) is a type of leukemia characterized by excessive growth of immature myeloid cells (myeloblast cells) in the bone marrow. The accumulation of myeloblast cells results in the production of other blood cells being disrupted. Then, in the presence of myeloblast cells or also known as leukemia cells, the body will respond with the immune system. The immune system consists of a number of white blood cells, such as T cells and NK cells whose job is to fight and destroy foreign substances that are harmful to the body. In this article, a mathematical model of the interaction of healthy blood cells, leukemia cells, and immune cells in AML will be presented. Next, the existence and stability analysis of several equilibrium points will be discussed. In addition, a numerical simulation will also be presented to describe the results.*

**Keywords.** *AML, leukemia, interaction of cells, mathematical model.*

**ABSTRAK.** Leukemia Mieloid Akut (LMA) merupakan salah satu jenis penyakit leukemia yang ditandai dengan pertumbuhan yang berlebihan dari sel-sel mieloid yang masih belum matang (sel *myeloblast*) di dalam sumsum tulang. Akumulasi dari sel *myeloblast* mengakibatkan produksi sel-sel darah lainnya menjadi terganggu. Kemudian, dengan adanya sel *myeloblast* atau dapat disebut juga sel leukemia, maka tubuh akan meresponnya dengan sistem imun. Sistem imun terdiri dari sejumlah sel darah putih, seperti sel T dan sel NK yang bertugas untuk melawan dan menghancurkan zat-zat asing yang berbahaya bagi tubuh. Pada artikel ini, akan disajikan model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA. Selanjutnya, akan dibahas eksistensi dan analisis kestabilan dari beberapa titik kesetimbangan. Selain itu, akan disajikan juga simulasi numerik untuk menggambarkan hasilnya.

**Kata Kunci.** LMA, leukemia, interaksi sel, model matematika.

## 1. PENDAHULUAN

Leukemia merupakan jenis penyakit kanker yang menyerang sel-sel darah manusia, khususnya sel darah putih. Penyakit leukemia ditandai dengan adanya pertumbuhan jumlah sel-sel darah putih yang abnormal dan cenderung tidak terkendali. Sehingga, produksi jenis sel-sel darah yang lain menjadi terhambat dan fungsinya menjadi terganggu (Kementerian Kesehatan RI, 2011). Salah satu jenis penyakit leukemia adalah Leukemia Mieloid Akut (LMA). LMA disebabkan oleh perubahan DNA yang terjadi di sel induk mieloid. Perubahan genetik tersebut mengakibatkan gangguan pada proses pembentukan darah di dalam sumsum tulang. Sumsum tulang yang seharusnya memproduksi beberapa jenis sel darah, justru lebih banyak memproduksi sel *myeloblast* (sel leukemia). Oleh sebab itu, jumlah sel darah sehat menjadi lebih rendah dari jumlah yang seharusnya (Aliviameita dan Puspitasari, 2019).

Secara alami, ketika tubuh mendeteksi sel-sel leukemia, maka tubuh akan meresponsnya dengan sistem imun. Sistem imun terdiri dari beberapa jenis sel darah putih yang berperan penting melawan sel leukemia. Salah satu komponen utama sistem imun di dalam tubuh adalah sel T, salah satu jenis sel darah putih yang dapat menghancurkan sel leukemia. Bagian sel imun lain yang dapat menyerang sel leukemia adalah sel *Natural Killer* (NK). Oleh karena itu, sel T dan sel NK akan bersama-sama menghancurkan sel leukemia yang dianggap berbahaya bagi tubuh (Windana dan Anggraini, 2020).

Model matematika merupakan representasi masalah-masalah yang ada di dunia real ke dalam pernyataan matematis. Penelitian tentang model matematika interaksi sel pada penyakit leukemia telah dilakukan oleh beberapa peneliti. Penelitian yang dilakukan oleh Kurnia dan Adi (2020) mengkaji tentang model matematika interaksi sel leukemia dan sel sehat pada leukemia limfoblastik. Kemudian, Rahma dkk. (2020) menyusun model matematika interaksi sel kanker leukemia mielostik kronis dan sel imunitas. Selanjutnya, Ari Adi dan Purwadi (2020) melakukan penelitian mengenai model matematika interaksi antara sel leukemia dengan obat-obatan kemoterapi yang dikonsumsi pada penyakit LMA.

Berdasarkan uraian di atas, maka pada penelitian ini akan dibahas model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA dengan merujuk model dari Kurnia dan Adi (2020). Model yang digunakan sedikit berbeda karena ditambahkan variabel sel imun sebagai bentuk pertahanan tubuh dalam melawan sel leukemia. Oleh karena itu, rumusan masalah yang akan dibahas pada penelitian ini adalah bagaimana model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA. Selain itu, bagaimana analisis kestabilan di beberapa titik ekuilibrium beserta interpretasi hasil simulasi numeriknya. Adapun tujuan dari penelitian ini adalah membentuk model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA, menganalisis kestabilan di beberapa titik ekuilibrium, serta menginterpretasikan hasil simulasi numeriknya.

## **2. METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi literatur dari beberapa artikel pendukung dan buku-buku mengenai model matematika interaksi sel pada penyakit leukemia. Pada penelitian ini, akan dibahas suatu model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA. Adapun langkah-langkah yang dilakukan pada penelitian ini, adalah sebagai berikut:

1. membentuk model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA;
2. menentukan titik ekuilibrium;
3. menganalisis kestabilan di beberapa titik ekuilibrium;
4. melakukan simulasi numerik dan menginterpretasikannya.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1 Pembentukan Model Matematika

Model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA terdiri dari empat variabel, yaitu populasi sel darah sehat ( $S$ ), populasi sel leukemia ( $L$ ), dan populasi sel imun ( $I$ ). Dari ketiga variabel tersebut, akan ditentukan titik ekuilibrium dan analisis kestabilan dari titik-titik ekuilibriumnya.

Adapun asumsi-asumsi yang digunakan dalam model matematika ini adalah sebagai berikut:

1. laju pertumbuhan sel leukemia mengikuti model pertumbuhan logistic,
2. sel leukemia menekan pertumbuhan dari sel darah sehat,
3. sel leukemia menekan pertumbuhan sel imun dan juga sebaliknya.

Berikut diberikan pendefinisian variabel dan parameter yang digunakan dalam model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA.

**Tabel 1.** Daftar variabel yang digunakan dalam model

Variabel	Keterangan
$S(t)$	Populasi sel darah sehat pada saat $t$
$L(t)$	Populasi sel leukemia pada saat $t$
$I(t)$	Populasi sel imun pada saat $t$

**Tabel 2.** Daftar parameter yang digunakan dalam model

Parameter	Keterangan	Satuan
$a$	laju pertumbuhan sel darah sehat	sel per hari
$b$	laju kematian alami sel darah sehat	per hari
$c$	laju interaksi sel darah sehat yang dibunuh oleh sel leukemia	per sel per hari
$d$	laju pertumbuhan sel leukemia	per hari
$e$	<i>reciprocal carrying</i> kapasitas sel leukemia	per sel
$f_1$	laju interaksi sel leukemia yang dibunuh oleh sel imun	per sel per hari
$g$	laju pertumbuhan sel imun	sel per hari
$h$	laju kematian alami sel imun	per hari
$f_2$	laju interaksi sel imun yang dibunuh oleh sel leukemia	per sel per hari

Model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA harus mempunyai makna secara biologis, sehingga diasumsikan variabel  $S$ ,  $L$ , dan  $I$  lebih dari atau sama dengan nol dan masing-masing

parameternya bernilai positif. Oleh karena itu, berdasarkan asumsi variabel dan parameter yang digunakan, maka model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA dapat dinyatakan dalam suatu sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\frac{dS}{dt} = a - bS - cSL \quad (1)$$

$$\frac{dL}{dt} = dL(1 - eL) - f_1LI \quad (2)$$

$$\frac{dI}{dt} = g - hI - f_2LI \quad (3)$$

Persamaan (1) menyatakan bahwa jumlah populasi sel darah sehat ( $S$ ) akan bertambah secara konstan dengan laju pertumbuhannya sebesar  $a$ . Adapun jumlah sel darah sehat akan berkurang akibat adanya kematian alami sebesar  $b$ . Selain itu, sel darah sehat akan berkurang jumlahnya karena adanya interaksi dengan sel leukemia.

Persamaan (2) menyatakan bahwa jumlah populasi sel leukemia ( $L$ ) akan bertambah mengikuti model pertumbuhan logistik dengan laju pertumbuhan sebesar  $d$  dan *reciprocal carrying* kapasitasnya sebesar  $e$ . Jumlah sel leukemia akan berkurang jumlahnya karena adanya interaksi dengan sel imun.

Persamaan (3) menyatakan bahwa jumlah populasi sel imun ( $I$ ) akan bertambah secara konstan dengan laju pertumbuhannya sebesar  $g$ . Adapun jumlah sel imun akan berkurang akibat adanya kematian alami sebesar  $h$ . Selain itu, sel imun akan berkurang jumlahnya karena adanya interaksi dengan sel leukemia.

### 3.2 Titik Ekuilibrium

Model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA mempunyai dua titik ekuilibrium, yaitu:

1. Titik ekuilibrium kepunahan sel leukemia  $E_1 = \left(\frac{a}{b}, 0, \frac{g}{h}\right)$ .

Titik ekuilibrium  $E_1$  menyatakan suatu kondisi dimana tubuh seorang penderita LMA sudah terbebas dari sel leukemia. Sel leukemia hilang akibat adanya interaksi dengan sel imun di dalam tubuh.

2. Titik ekuilibrium koeksistensi  $E_2 = \left(\frac{a}{bd f_2 + cd - cf_1 g}, \frac{-dh + f_1 g}{df_2}, \frac{d}{f_1}\right)$ .

Titik ekuilibrium  $E_2$  menyatakan suatu keadaan dimana sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun masih ada didalam tubuh manusia.

### 3.3 Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium

Kestabilan titik ekuilibrium dari persamaan (1), (2), dan (3) dapat ditentukan dengan memperhatikan tanda bagian real dari nilai eigen matriks Jacobian dari persamaan (1), (2), dan (3). Adapun matriks Jacobian yang akan digunakan adalah:

$$J_{TE} = \begin{bmatrix} -b - cL & -cS & 0 \\ 0 & d - 2deL - f_1I & -f_1L \\ 0 & -f_2I & -h - f_2L \end{bmatrix}$$

Selanjutnya, kestabilan titik ekuilibrium  $E_1$  akan dinyatakan dalam teorema berikut ini.

**Teorema 1.** Titik ekuilibrium kepunahan sel leukemia

$$E_1 = \left( \frac{a}{b}, 0, \frac{g}{h} \right)$$

stabil asimtotis jika  $d < \frac{f_1g}{h}$ .

**Bukti.** Saat menentukan kestabilan dari titik ekuilibrium kepunahan sel leukemia ( $E_1$ ), maka langkah pertama yang dilakukan adalah mensubstitusikan titik ekuilibrium  $E_1 = \left( \frac{a}{b}, 0, \frac{g}{h} \right)$  kedalam matriks Jacobian, sehingga diperoleh

$$J_{TE_1} = \begin{bmatrix} -b & \frac{-ca}{b} & 0 \\ 0 & d - \frac{f_1g}{h} & 0 \\ 0 & \frac{-f_2g}{h} & -h \end{bmatrix}$$

Selanjutnya, matriks Jacobian  $J_{TE_1}$  dibentuk kedalam suatu persamaan karakteristik melalui

$$|J_{TE_1} - \lambda I| = 0$$

$$\begin{vmatrix} -b - \lambda & \frac{-ca}{b} & 0 \\ 0 & d - \frac{f_1g}{h} - \lambda & 0 \\ 0 & \frac{-f_2g}{h} & -h - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$(-b - \lambda) \left( d - \frac{f_1g}{h} - \lambda \right) (-h - \lambda) = 0 \tag{4}$$

Berdasarkan persamaan karakteristik (4), diperoleh nilai eigen sebagai berikut:

$$\begin{aligned} -b &= \lambda_1 \\ d - \frac{f_1g}{h} &= \lambda_2 \\ -h &= \lambda_3 \end{aligned}$$

Titik ekuilibrium  $E_1$  stabil asimtotis jika dan hanya jika nilai eigen dari persamaan karakteristik (4) bernilai negatif. Karena semua parameter bernilai positif, maka dapat disimpulkan bahwa  $\lambda_1 = -b < 0$  dan  $\lambda_3 = -h < 0$ . Sedangkan nilai eigen

$$\lambda_2 = d - \frac{f_1g}{h} < 0 \Leftrightarrow d < \frac{f_1g}{h}.$$

Jadi, titik ekuilibrium  $E_1$  stabil asimtotis jika  $d < \frac{f_1g}{h}$ .

**Teorema 2.** Titik ekuilibrium koeksistensi

$$E_2 = \left( \frac{a}{bdf_2 + cdh - cf_1g}, \frac{-dh + f_1g}{df_2}, \frac{d}{f_1} \right)$$

stabil asimtotis jika  $dh < f_1g$ .

**Bukti.** Saat menentukan kestabilan dari titik ekuilibrium koeksistensi ( $E_2$ ), maka langkah pertama yang dilakukan adalah mensubstitusikan titik ekuilibrium

$E_2 = \left( \frac{a}{bdf_2 + cdh - cf_1g}, \frac{-dh + f_1g}{df_2}, \frac{d}{f_1} \right)$  kedalam matriks Jacobian, sehingga diperoleh

$$J_{TE_2} = \begin{bmatrix} -b - \frac{-cdh + cf_1g}{df_2} & \frac{-ac}{bdf_2 + cdh - cf_1g} & 0 \\ 0 & \frac{2edh - 2ef_1g}{f_2} & -\frac{-f_1dh + f_1^2g}{df_2} \\ 0 & \frac{-df_2}{f_1} & -h - \frac{-dh + f_1g}{d} \end{bmatrix}$$

Selanjutnya, matriks Jacobian  $J_{TE_2}$  dibentuk kedalam suatu persamaan karakteristik melalui

$$|J_{TE_2} - \lambda I| = 0$$

$$\begin{vmatrix} -b - \frac{-cdh + cf_1g}{df_2} - \lambda & \frac{-ac}{bdf_2 + cdh - cf_1g} & 0 \\ 0 & \frac{2edh - 2ef_1g}{f_2} - \lambda & -\frac{-f_1dh + f_1^2g}{df_2} \\ 0 & \frac{-df_2}{f_1} & -h - \frac{-dh + f_1g}{d} - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\left(-b - \frac{-cdh + cf_1g}{df_2} - \lambda\right) \left(\frac{2edh - 2ef_1g}{f_2} - \lambda\right) \left(-h - \frac{-dh + f_1g}{d} - \lambda\right) = 0 \quad (5)$$

Berdasarkan persamaan karakteristik (5), diperoleh nilai eigen sebagai berikut:

$$-b - \frac{-cdh + cf_1g}{df_2} = \lambda_4$$

$$\frac{2edh - 2ef_1g}{f_2} = \lambda_5$$

$$-h - \frac{-dh + f_1g}{d} = \lambda_6$$

Titik ekuilibrium  $E_2$  stabil asimtotis jika dan hanya jika nilai eigen dari persamaan karakteristik (4) bernilai negative, sehingga, nilai eigen

$$\lambda_4 = -b - \frac{-cdh + cf_1g}{df_2} < 0 \text{ dan } \lambda_6 = -h - \frac{-dh + f_1g}{d} < 0.$$

Sedangkan nilai eigen

$$\lambda_5 = \frac{2edh - 2ef_1g}{f_2} < 0 \Leftrightarrow 2edh < 2ef_1g \Leftrightarrow dh < f_1g.$$

Jadi, titik ekuilibrium  $E_2$  stabil asimtotis jika  $dh < f_1g$ .

### 3.4 Simulasi Numerik

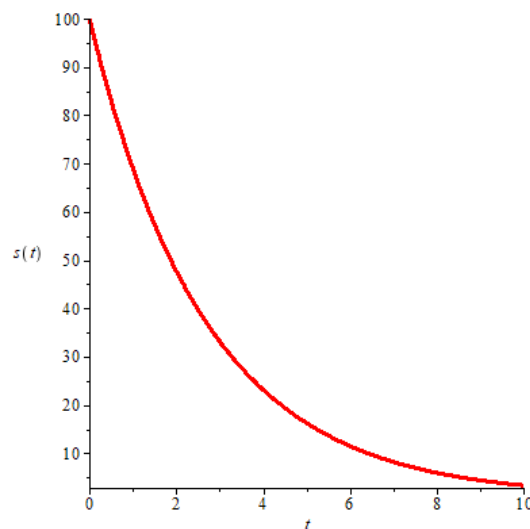
Simulasi numerik dari model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA dilakukan dengan menggunakan *software* Maple18. Proses simulasi dilakukan dalam kurun waktu  $t = 0$  sampai  $t = 10$  hari, dengan nilai parameter seperti yang tertera pada Tabel 3. Kemudian, nilai awal yang digunakan adalah  $S(0) = 100$ ;  $L(0) = 150$ ;  $I(0) = 120$ .



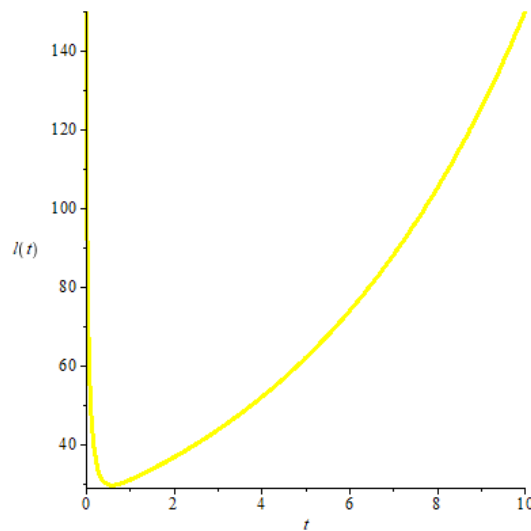
**Tabel 3.** Nilai parameter

Parameter	Nilai
$a$	1.5
$b$	0,375
$c$	$1 \times 10^{-6}$
$d$	0.18
$e$	$1.2 \times 10^{-6}$
$f_1$	$1.2 \times 10^{-6}$
$g$	0,007775
$h$	0,375
$f_2$	$1.2 \times 10^{-6}$

Berikut merupakan hasil simulasi numerik model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA.

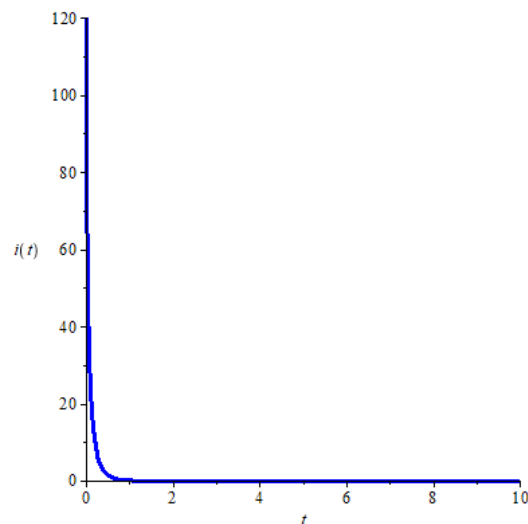
**Gambar 1.** Hasil simulasi numerik sel darah sehat

Berdasarkan Gambar 1, dapat dilihat bahwa hasil simulasi numerik sel darah sehat pada model yang digunakan menunjukkan jumlah sel darah sehat akan terus menurun dan cenderung konstan seiring berjalannya waktu.



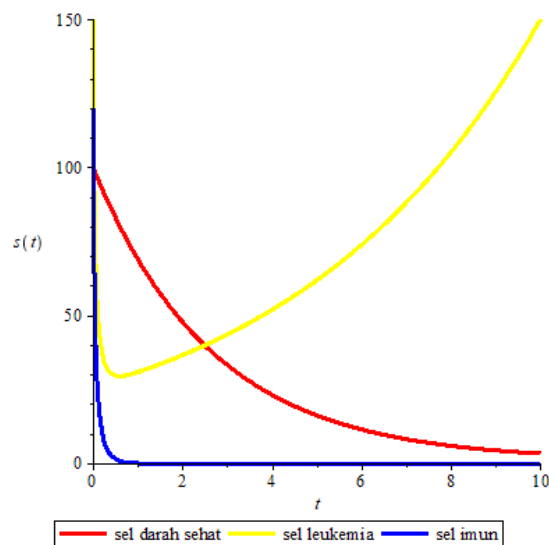
**Gambar 2.** Hasil simulasi numerik sel leukemia

Berdasarkan Gambar 2, dapat dilihat bahwa hasil simulasi numerik sel leukemia pada model yang digunakan menunjukkan jumlah sel leukemia akan terus mengalami peningkatan seiring berjalannya waktu.



**Gambar 3.** Hasil simulasi numerik sel imun

Berdasarkan Gambar 3, dapat dilihat bahwa hasil simulasi numerik sel imun pada model yang digunakan menunjukkan jumlah sel imun cenderung konstan seiring berjalannya waktu.



**Gambar 4.** Hasil simulasi numerik interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun

Dengan demikian, dapat disimpulkan bahwa hasil simulasi numerik interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada model yang digunakan, menunjukkan bahwa seiring berjalannya waktu jumlah sel darah sehat dan sel imun cenderung konstan. Akan tetapi, jumlah sel leukemia akan terus mengalami peningkatan. Sehingga, dapat ditambahkan suatu variabel lain berupa metode pengobatan LMA untuk membantu sel imun melawan sel leukemia, sehingga sel leukemia dapat menurun jumlahnya dan produksi sel darah sehat kembali normal.

#### 4. KESIMPULAN DAN SARAN

Berdasarkan hasil dan pembahasan yang telah diuraikan di atas, maka dapat disimpulkan sebagai berikut:

1. model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA adalah sebagai berikut:

$$\frac{dS}{dt} = a - bS - cSL,$$

$$\frac{dL}{dt} = dL(1 - eL) - f_1LI,$$

$$\frac{dI}{dt} = g - hI - f_2LI;$$

2. Model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA mempunyai dua titik kesetimbangan, yaitu  $E_1 = (\frac{a}{b}, 0, \frac{g}{h})$  dan  $E_2 = (\frac{a}{bdf_2+cd-cf_1g}, \frac{-dh+f_1g}{df_2}, \frac{d}{f_1})$ . Titik ekuilibrium kepunahan sel leukemia  $E_1 = (\frac{a}{b}, 0, \frac{g}{h})$  stabil asimtotis jika  $d < \frac{f_1g}{h}$ . Titik ekuilibrium koeksistensi  $E_2 = (\frac{a}{bdf_2+cdh-cf_1g}, \frac{-dh+f_1g}{df_2}, \frac{d}{f_1})$  stabil asimtotis jika  $dh < f_1g$ ;
3. Simulasi numerik model matematika interaksi sel darah sehat, sel leukemia, dan sel imun pada LMA memperlihatkan bahwa grafik sel darah sehat dan sel imun cenderung konstan jumlahnya. Sedangkan, jumlah sel leukemia terus mengalami peningkatan seiring berjalannya waktu. Oleh karena itu, dapat ditambahkan suatu variabel lain berupa metode pengobatan LMA untuk membantu sel imun melawan sel leukemia, sehingga sel leukemia dapat menurun jumlahnya dan produksi sel darah sehat kembali normal.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Aliviameita, A. dan Puspitasari, *Buku Ajar Hematologi*, Umsida Press, 2019
- Ari Adi, Y. dan Purwadi, J., *Dynamical Behavior of Leukemic Cells with Chemotherapy in Acute Myeloid Leukemia*, Journal of Physics: Conference Series, **1503**(1) (2020).
- Kementerian Kesehatan RI., *Pedoman Penemuan Dini Kanker pada Anak*, Kementerian Kesehatan RI., 2011.
- Kurnia, T. dan Adi, Y. A., *Model Matematika Interaksi Sel Leukemia dan Sel Sehat pada Leukemia Limfoblastik*, Unnes Journal of Mathematics, **9**(1) (2020), 87–96.
- Rahma, N. A., Alfiniyah, C., dan Windarto, W., *Analisis dan Strategi Pengendalian Model Matematika Interaksi Sel Kanker Leukemia Mielositik Kronis dan Sel Imunitas*, Contemporary Mathematics and Applications (ConMathA), **2**(2) (2020), 89.