

**ANALISIS DINAMIK MODEL TERAPI TUMOR MENGGUNAKAN VIRUS
ONCOLYTIC DAN KEMOTERAPI DENGAN TINGKAT INFEKSI
TERSATURASI**

TESIS

**Untuk Memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Magister Sains dalam Bidang Matematika**



Oleh

**GLORYA MARSELI ONTAH
176090400111020**

**PROGRAM STUDI MAGISTER MATEMATIKA
BIDANG MINAT MATEMATIKA BIOLOGI**

**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2019**



TESIS

**ANALISIS DINAMIK MODEL TERAPI TUMOR MENGGUNAKAN VIRUS
ONCOLYTIC DAN KEMOTERAPI DENGAN TINGKAT INFEKSI
TERSATURASI**

Oleh :

GLORYA MARSELI ONTAH

NIM. 176090400111020

Telah dipertahankan di depan Komisi Penguji
pada tanggal 25 Juli 2019
dan dinyatakan **LULUS**

**Menyetujui :
Komisi Pembimbing**

Ketua

Anggota

Dra. Trisilowati, M.Sc., Ph.I
NIP. 196309261989032001

Dr. Isnani Darti, S.Si., M.Si
NIP. 197312162002122001

**Mengetahui,
Ketua Program Studi Magister Matematika**

Dr. Noor Hidayat, M.Si
NIP. 196112041988021001

IDENTITAS TIM PENGUJI

Judul Proposal Tesis : **Analisis Dinamik Model Terapi Tumor Menggunakan Virus *Oncolytic* dan Kemoterapi dengan Tingkat Infeksi Tersaturasi**

Nama : Glorya Marseli Ontah

NIM : 176090400111020

Program Studi : Magister Matematika

Bidang Minat : Matematika Biologi

KOMISI PEMBIMBING

Ketua : Dra. Trisilowati, M.Sc., Ph.D

Anggota : Dr. Isnani Darti, M.Si

TIM DOSEN PENGUJI

Dosen Penguji I : Ummu Habibah, S.Si., M.Si., Ph.D

Dosen Penguji II : Prof. Dr. Agus Suryanto, M.Sc

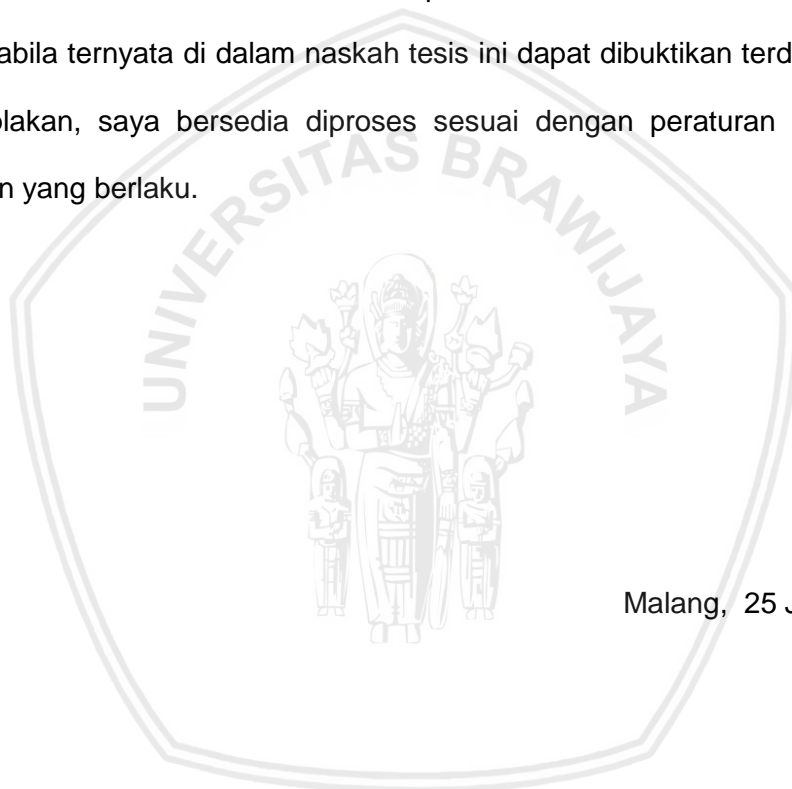
Tanggal Ujian : 25 Juli 2019

SK. Penguji :

PERNYATAAN ORISINALITAS

Saya menyatakan dengan sebenar-benarnya bahwa sepanjang pengetahuan saya, di dalam naskah tesis ini tidak terdapat karya ilmiah yang pernah diajukan oleh orang lain untuk memperoleh gelar akademik di suatu perguruan tinggi dan tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan oleh orang lain, kecuali yang secara tertulis dikutip dalam naskah ini dan disebutkan dalam sumber dan daftar pustaka.

Apabila ternyata di dalam naskah tesis ini dapat dibuktikan terdapat unsur-unsur jiplakan, saya bersedia diproses sesuai dengan peraturan perundang-undangan yang berlaku.



Malang, 25 Juli 2019

Glorya Marseli Ontah, S.Si
176090400111020

RIWAYAT HIDUP

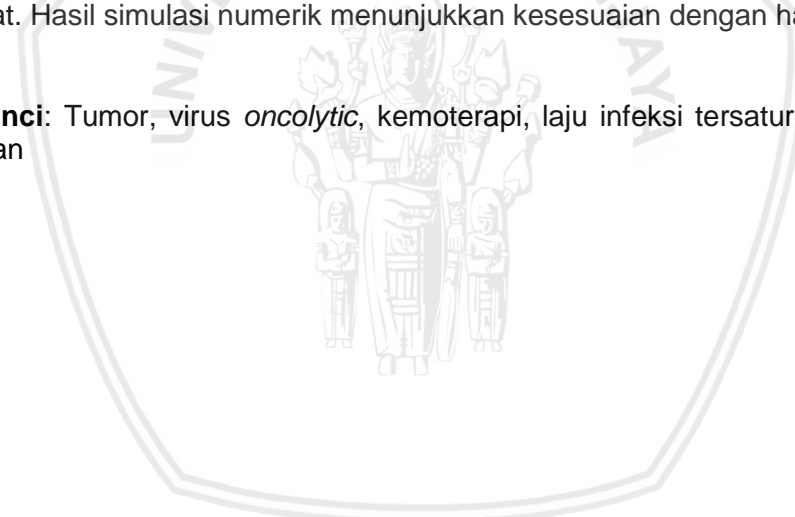
PENULIS, Glorya Marseli Ontah lahir di Kanonang, Sulawesi Utara, pada tanggal 24 Oktober 1992. Penulis merupakan anak pertama dari bapak Noch Heibert Ontah dan Linda Vita Pinatik. Penulis menyelesaikan pendidikan taman kanak-kanak di Taman Kanak-kanak (TK) Imanuel Pinapalangkow pada tahun 1998 dan menyelesaikan pendidikan dasar di Sekolah Dasar GMIM Pinapalangkow pada tahun 2004. Tahun 2007 penulis lulus dari pendidikan menengah pertama di SMPN 4 Kawangkoan. Tahun 2010 lulus dari pendidikan menengah atas di SMAN 1 Kawangkoan, Minahasa. Penulis menyelesaikan pendidikan tingkat sarjana di Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Sam Ratulangi di Manado pada tahun 2014. Pada Agustus 2015 sampai Agustus 2017, penulis bekerja sebagai *analyst* di PT Cargill Indonesia dan kemudian melanjutkan pendidikan tingkat Magister pada Program Studi Magister Matematika Jurusan Matematika, Fakultas MIPA, Universitas Brawijaya.

RINGKASAN

Glorya Marseli Ontah, Program Studi Magister Matematika Jurusan Matematika, FMIPA Universitas Brawijaya, 25 Juli 2019. Analisis Dinamik Model Terapi Tumor Menggunakan Virus *Oncolytic* dan Kemoterapi dengan Tingkat Infeksi Tersaturasi. Ketua Komisi Pembimbing: Trisilowati, Anggota: Isnani Darti.

Terapi virus merupakan salah satu terapi yang paling menjanjikan dalam pengobatan tumor yang dapat dikombinasikan dengan kemoterapi untuk mempercepat laju penyembuhan. Pada tesis ini disajikan model matematika untuk terapi tumor menggunakan virus *oncolytic* dan kemoterapi. Model ini berbentuk persamaan diferensial biasa nonlinear yang menggambarkan interaksi antara sel tumor yang tidak terinfeksi, sel tumor yang terinfeksi, virus *oncolytic*, dan kemoterapi. Jika sel tumor berinteraksi dengan virus *oncolytic*, maka sel tumor akan terinfeksi virus dengan tingkat infeksi tersaturasi. Laju tersaturasi menyatakan jumlah infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor dibatasi oleh ukuran maksimum sel tumor dan respon sistem imun di dalam tubuh. Analisis dinamik yang dilakukan mencakup eksistensi titik keseimbangan dan analisis kestabilannya. Hasil analisis menunjukkan bahwa sistem memiliki tiga titik kesetimbangan: titik kesetimbangan bebas tumor, titik kesetimbangan bebas virus dan titik kesetimbangan interior. Ketiga titik keseimbangan tersebut stabil bersyarat. Hasil simulasi numerik menunjukkan kesesuaian dengan hasil analisis.

Kata kunci: Tumor, virus *oncolytic*, kemoterapi, laju infeksi tersaturasi, analisis kestabilan

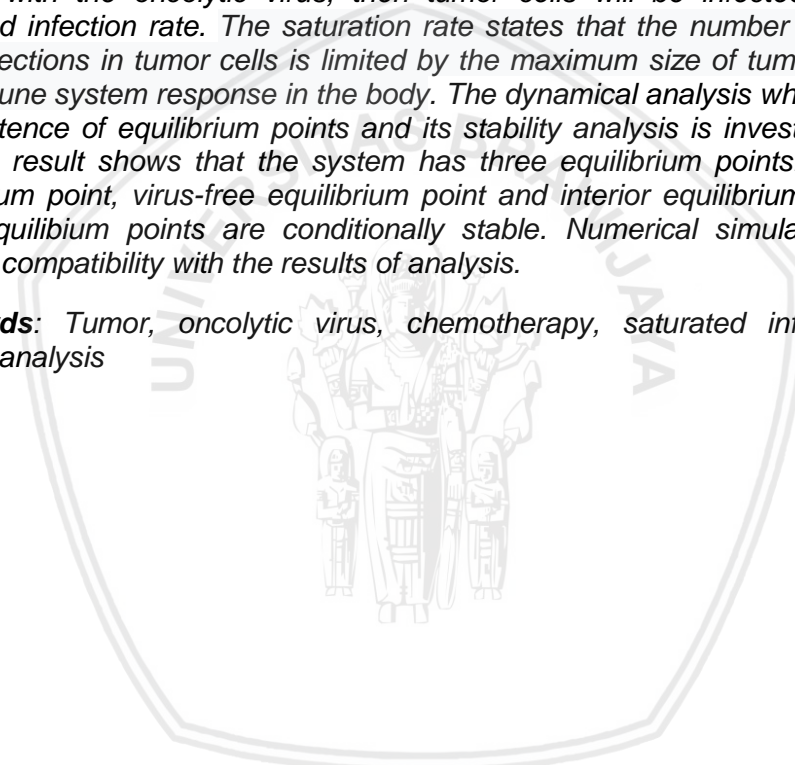


SUMMARY

Glorya Marseli Ontah, *Master Mathematics Study Program Mathematics Department Faculty of Natural Science University of Brawijaya, 25 July 2019. Dynamic Analysis of a Tumor Treatment Model Using Oncolytic Virus and Chemotherapy with Saturated Infection Rate. Supervisor: Trisilowati, Co-Supervisor: Isnani Darti.*

Virotherapy is one of the most promising therapies in the treatment of tumors which may be further combined with chemotherapy to accelerate the healing rate. This paper proposes a mathematical model for the treatment of tumors using oncolytic virus and chemotherapy. This model takes the form of nonlinear ordinary differential equations describing the interactions between uninfected tumor cells, infected tumor cells, oncolytic virus, and chemotherapy. If tumor cells interact with the oncolytic virus, then tumor cells will be infected cells with saturated infection rate. The saturation rate states that the number of oncolytic virus infections in tumor cells is limited by the maximum size of tumor cells and the immune system response in the body. The dynamical analysis which includes the existence of equilibrium points and its stability analysis is investigated. The analysis result shows that the system has three equilibrium points: tumor-free equilibrium point, virus-free equilibrium point and interior equilibrium point. The three equilibrium points are conditionally stable. Numerical simulation results indicate compatibility with the results of analysis.

Keywords: *Tumor, oncolytic virus, chemotherapy, saturated infected rate, stability analysis*



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur hanya bagi Tuhan Sang Pemilik Kehidupan, oleh karena anugerah-Nya yang melimpah, penulis dapat menyelesaikan tesis dengan judul “**Analisis Dinamik Model Terapi Tumor Menggunakan Virus Oncolytic dan Kemoterapi dengan Tingkat Infeksi Tersaturasi**” sebagai salah satu syarat untuk melakukan penelitian tesis dalam bidang matematika.

Keberhasilan dalam menyelesaikan tesis ini tidak lepas dari kerjasama dan dukungan berbagai pihak. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih kepada :

1. Dra. Trisilowati, M.Sc., Ph.D. selaku ketua komisi pembimbing dan Dr. Isnani Darti, S.Si., M.Si. selaku anggota komisi pembimbing yang telah meluangkan waktu dan memberikan motivasi, bimbingan serta saran kepada penulis selama pengerjaan dan penyusunan tesis ini.
2. Ummu Habibah, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku dosen penguji I dan Prof. Dr. Agus Suryanto, M.Sc. selaku dosen penguji II yang telah memberikan kritik dan saran selama pengerjaan dan penyusunan tesis ini.
3. Dr. Noor Hidayat, M.Si., selaku ketua Program Studi Magister Matematika FMIPA Universitas Brawijaya,
4. Bapak dan ibu dosen Jurusan Matematika FMIPA Universitas Brawijaya yang telah memberikan ilmu kepada penulis, serta seluruh staf dan karyawan TU Jurusan Matematika atas segala bantuannya.
5. Orang tua serta keluarga besar penulis yang tiada henti mendoakan dan memberikan dukungan kepada penulis.
6. Tina, Lilis, Aulia, Ratna, Helen, Wilda, Fifi, Mner Winsy, Ka Kalvien, Bu Dian, Bu Lia, Pak Hasan, yang selalu memberi dukungan kepada penulis.

7. Keluarga besar mahasiswa S2 Matematika 2017 atas kerjasama, dukungan, serta kebersamaan selama ini.
8. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari masih terdapat kekurangan dalam penulisan tesis ini. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca melalui email gloryamarseli@gmail.com. Akhir kata, semoga tesis ini dapat bermanfaat bagi penulis dan semua pihak.

Malang, 25 Juli 2019

Glorya Marseli Ontah
NIM. 176090400111020



DAFTAR ISI

	Hal.
HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGESAHAN	ii
IDENTITAS TIM PENGUJI	iii
PERNYATAAN ORISINALITAS	iv
RIWAYAT HIDUP	v
RINGKASAN	vi
<i>SUMMARY</i>	vii
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
DAFTAR SIMBOL	xiii
BAB I	
PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	5
1.3. Tujuan Penelitian	5
BAB II	6
TINJAUAN PUSTAKA	6
2.1. Persamaan Diferensial	6
2.2. Sistem Dinamik	6
2.3. Sistem Otonomus	7
2.4. Sistem Otonomus Linier	8
2.5. Sistem Otonomus Nonlinear	10
2.6. Kriteria Routh-Hurwitz	12
2.7. Model Logistik	13
2.8. Respon Imun Terhadap Virus	13
2.9. Model Terapi Tumor dengan Virus Oncolytic	14
2.10. Model Terapi Tumor dengan Virus Oncolytic dan Kemoterapi	15
BAB III	18
HASIL DAN PEMBAHASAN	18
3.1. Konstruksi Model	18
3.2. Kepositifan Solusi	19
3.3. Titik Keseimbangan	20
3.4. Analisis Kestabilan Titik Keseimbangan	25
3.5. Simulasi Numerik	31
BAB IV	39
PENUTUP	39
4.1. Kesimpulan	39
4.2. Saran	40
DAFTAR PUSTAKA	41
LAMPIRAN	44



DAFTAR GAMBAR

	Hal
Gambar 3.1 Grafik Solusi Model Terapi Tumor pada Titik Kesetimbangan E_0	33
Gambar 3.2 Grafik Solusi Model Terapi Tumor pada Titik Kesetimbangan E_1	34
Gambar 3.3 Grafik Solusi Model Terapi Tumor pada Titik Kesetimbangan E^*	36
Gambar 3.4 Pengaruh Kemoterapi terhadap Sel Tumor Tidak Terinfeksi Virus dan Sel Tumor Terinfeksi Virus	38



DAFTAR LAMPIRAN

		Hal
Lampiran 1	Uraian Perhitungan Titik Keseimbangan Interior E^*	44
Lampiran 2	Mencari Nilai Eigen Titik Keseimbangan Interior E^*	46
Lampiran 3	<i>Syntax</i> Program Matlab untuk Menentukan Solusi Numerik Kestabilan Titik Keseimbangan	50
Lampiran 4	<i>Syntax</i> Program Matlab untuk Mensimulasikan Pengaruh Kemoterapi Terhadap Sel Tumor Tidak Terinfeksi Virus dan Sel Tumor Terinfeksi Virus	52



DAFTAR SIMBOL

U	: kepadatan populasi sel tumor tidak terinfeksi
I	: kepadatan populasi sel tumor terinfeksi
V	: virus bebas
C	: konsentrasi obat kemoterapi
r	: tingkat pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi virus
r_1	: tingkat pertumbuhan sel tumor terinfeksi virus
K	: ukuran maksimum tumor
β	: tingkat infeksi virus pada tumor
α	: tingkat respon imun tubuh terhadap virus
δ_u	: tingkat lisis obat kemoterapi sel tumor tidak terinfeksi virus
δ_i	: tingkat lisis obat kemoterapi sel tumor terinfeksi virus
K_u	: setengah saturasi dari maksimum infeksi virus
K_c	: setengah saturasi dari maksimum efek kemoterapi
δ	: tingkat kematian alami sel tumor terinfeksi virus
B	: virus <i>burst size</i> ()
γ	: tingkat kematian alami virus
μ	: tingkat injeksi obat kemoterapi
ψ	: tingkat peluruhan obat kemoterapi

BAB I

Pendahuluan

1.1 Latar Belakang

Tumor adalah suatu penyakit yang disebabkan oleh pertumbuhan sel-sel tubuh yang tidak normal yang membentuk suatu benjolan pada tubuh. Tumor terbagi menjadi dua, yaitu tumor jinak dan tumor ganas (kanker). Tumor jinak adalah kumpulan sel yang tumbuh hanya di satu bagian tubuh dan umumnya tidak menyebar atau menyusup ke bagian tubuh lainnya. Sebaliknya tumor ganas merupakan tumpukan sel yang dapat menyerang ke jaringan sekitarnya hingga ke seluruh tubuh (Kemenkes, 2015). Tumor merupakan penyakit mematikan nomor dua di dunia, secara global satu dari enam kematian disebabkan oleh penyakit tumor. Pada tahun 2018, angka kematian akibat tumor mencapai 9,6 juta kematian (WHO, 2018).

Dalam terapi pasien tumor, pengobatan yang biasa digunakan yaitu operasi, kemoterapi, dan terapi radiasi. Pengobatan tumor dengan kemoterapi merupakan pengobatan yang sampai saat ini masih banyak dilakukan. Kemoterapi adalah tindakan atau terapi pemberian senyawa kimia (obat kanker) untuk mengurangi, menghilangkan atau menghambat pertumbuhan parasit atau mikroba di tubuh pasien. Tujuan kemoterapi adalah untuk mengobati, mengecilkan ukuran atau memperlambat pertumbuhan dan penyebaran tumor, serta meredakan gejala akibat penyakit. Sekarang ini terdapat banyak obat kemoterapi yang bisa digunakan, tergantung dari jenis tumor, stadium tumor, serta kondisi masing-masing pasien. Obat kemoterapi dapat digunakan secara tunggal maupun kombinasi dengan pengobatan lain. Obat-obat tersebut sangat bervariasi, secara struktur kimia, dari dan bagaimana bahan diperoleh serta

kegunaannya dalam mengobati berbagai macam bentuk tumor (*Indonesian Oncology Pharmacist*, 2013).

Pengobatan tumor seperti operasi, terapi radiasi dan kemoterapi mengalami kemajuan dalam dekade terakhir ini, akan tetapi masih terdapat pasien tumor tertentu dengan pilihan terapi yang terbatas. Adanya perkembangan teknologi pada bidang rekayasa genetika virus, telah ditemukan salah satu pengobatan tumor yaitu dengan menggunakan terapi virus *oncolytic*. Virus *oncolytic* secara genetik mampu menginfeksi ke dalam sel tumor dan membiakkan dirinya sendiri. Melalui pembiakkan virus, sel tumor terinfeksi akan bereplikasi kemudian menginfeksi sel tumor lainnya yang mengakibatkan sel tumor akan tereliminasi oleh virus *oncolytic*. Keuntungan lainnya dari terapi virus tersebut yaitu selama proses infeksi berlangsung, virus *oncolytic* tidak merusak sel-sel normal (Tian, 2011). Akan tetapi, virus pada umumnya dikenal sebagai patogen bagi tubuh oleh sistem imun tubuh, sehingga infeksi virus dapat merangsang respon sistem imun tubuh untuk mengurangi efektivitas virus. Sistem imun atau sistem kekebalan tubuh adalah pertahanan yang ada pada tubuh manusia yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari pengaruh biologis luar. Menurut Bellanti (1993), sistem imun memiliki tiga fungsi utama yaitu, sebagai pertahanan tubuh terhadap infeksi mikroorganisme, sebagai pemusnah sel yang tidak berguna dan sebagai penghancur zat-zat asing yang masuk ke dalam tubuh. Oleh sebab itu, sistem imun dapat menjadi penghambat virus *oncolytic* untuk menginfeksi sel tumor.

Pengobatan tumor menggunakan terapi virus *oncolytic* merupakan suatu proses yang sangat kompleks. Oleh karena itu, diperlukan model matematis yang dapat menggambarkan perilaku antara sel tumor dan virus. Pada tahun 2001, pengobatan tumor dengan virus *oncolytic* pertama kali dimodelkan secara matematis oleh Wodarz yang menyatakan hubungan interaksi antara dua jenis

sel tumor yaitu sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* dan sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic*. Akan tetapi, model Wodarz tersebut tidak dapat mengeliminasi sel tumor melainkan hanya dapat mengurangi sampai ke tingkat yang sangat rendah. Wodarz (2003) kemudian mengonstruksi kembali model pertumbuhan tumor dengan menambahkan satu populasi, yaitu populasi virus bebas di dalam tubuh. Selanjutnya dari model Wodarz (2001), Novozhilov dkk. (2006) mengonstruksi model dengan mengubah tingkat infeksi yang semula bilinear menjadi tingkat infeksi standar. Menurut Novozhilov dkk. (2006), bentuk bilinear kurang realistis karena infeksi virus terhadap tumor dapat melebihi ukuran maksimum sel tumor.

Selanjutnya, Dingli dkk. (2006) mengembangkan model Wodarz (2003), dengan mengasumsikan laju kematian sel tumor tidak terinfeksi tergabung di dalam pertumbuhan logistik dan laju kematian alami serta kematian karena virus pada populasi sel tumor terinfeksi, merupakan satu kesatuan dari laju kematian sel tumor terinfeksi. Kemudian di tahun 2008, Dingli dkk. kembali mengonstruksi model sebelumnya dengan menambahkan beberapa asumsi yaitu populasi virus akan berkurang setelah menginfeksi sel tumor serta terjadi peleburan antara sel tumor dan virus *oncolytic* yang kemudian masuk dalam populasi sel tumor terinfeksi.

Model terapi tumor menggunakan virus *oncolytic* yang dikaji oleh Dingli dkk. (2008), kemudian dimodifikasi oleh Tian (2011) dengan mengasumsikan bahwa virus memiliki kemampuan replikasi diri, sehingga ditambahkan parameter yang menyatakan kemampuan virus dalam bereplikasi diri. Selanjutnya, model yang dirumuskan oleh Novozhilov dkk. (2006), dikembangkan oleh Agarwal dan Bhadauria (2011) dengan mengubah tingkat infeksi pada model Novozhilov dkk. (2006) yang semula berbentuk tingkat infeksi standar menjadi tingkat kejadian infeksi tersaturasi. Pada model tersebut, Agarwal dan Bhadauria menambahkan

parameter sistem imun tubuh pada penderita, sehingga infeksi virus terhadap tumor dibatasi oleh ukuran maksimum tumor dan adanya respon imun tubuh terhadap virus.

Pengobatan tumor dengan menggunakan virus *oncolytic* terus mengalami kemajuan. Malinzi dkk. (2015) mengonstruksi model Wodarz (2001) dan model Agarwal dan Bhadauria (2011) dengan melibatkan interaksi antara tumor, virus, dan imun dalam bentuk persamaan diferensial biasa nonlinear. Model tersebut melibatkan tiga populasi, yaitu populasi sel tumor tidak terinfeksi, populasi sel tumor terinfeksi virus dan populasi *Cytotoxic T Limfosit* (CTL) yang merupakan sistem imun tubuh. Selanjutnya, Ikawati (2016) mengonstruksi model infeksi virus *oncolytic* pada tumor yang telah dikaji oleh Tian (2011) dengan mengubah tingkat kejadian infeksi yang semula bilinear menjadi tingkat kejadian infeksi standar. Kemudian, Malinzi dkk. (2017) kembali mengembangkan model terapi tumor yang telah dikonstruksi oleh Tian (2011). Pada penelitian ini, Malinzi dkk. (2017) mengembangkan dan menganalisis model matematika yang menggabungkan terapi virus menggunakan virus *oncolytic* dan kemoterapi. Model matematika disajikan dalam bentuk persamaan diferensial biasa nonlinear dan persamaan diferensial parsial nonlinear. Model ini terdiri dari empat populasi, yaitu populasi sel tumor tidak terinfeksi, populasi sel tumor terinfeksi, populasi virus bebas dan populasi kemoterapi. Hasil simulasi menunjukkan bahwa terapi tumor tersebut lebih efektif membunuh tumor dibandingkan dengan hanya terapi virus *oncolytic* maupun dengan kemoterapi saja.

Dalam tesis ini, dikonstruksi model terapi tumor menggunakan virus *oncolytic* dan kemoterapi yang telah dikaji oleh Malinzi dkk. (2017) dengan memodifikasi tingkat infeksi virus terhadap tumor menggunakan tingkat infeksi tersaturasi dari model Agarwal dan Bhadauria (2011). Tingkat infeksi tersaturasi dipilih karena lebih realistis sebab tingkat kejadian ini mengindikasikan bahwa

jumlah sel terinfeksi virus tidak melebihi jumlah sel yang tersedia serta melibatkan respon imun tubuh yang dapat menghambat virus menginfeksi sel tumor. Berdasarkan hal tersebut, pada tesis ini akan dikaji model terapi tumor menggunakan virus *oncolytic* dan kemoterapi dengan tingkat infeksi tersaturasi. Pada model yang telah dimodifikasi tersebut, dilakukan analisis dinamik dengan menentukan titik kesetimbangan serta syarat eksistensinya dan menganalisis kestabilan titik kesetimbangan. Selanjutnya akan dilakukan simulasi numerik untuk mendukung hasil analisis dinamik yang diperoleh.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, pokok permasalahan dalam tesis ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana konstruksi model terapi tumor menggunakan virus *oncolytic* dan kemoterapi dengan tingkat infeksi tersaturasi?
2. Bagaimana kepositifan solusi dan titik kesetimbangan model tersebut serta kondisi apa yang menjamin eksistensi titik kesetimbangan tersebut?
3. Bagaimana analisis kestabilan lokal titik kesetimbangan yang diperoleh?
4. Bagaimana simulasi numerik model tersebut?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penulisan tesis ini adalah sebagai berikut:

1. Mengonstruksi model terapi tumor menggunakan virus *oncolytic* dan kemoterapi dengan tingkat infeksi tersaturasi.
2. Membuktikan kepositifan solusi dan menentukan titik kesetimbangan model serta kondisi apa yang menjamin eksistensi titik kesetimbangan.
3. Menganalisis kestabilan lokal titik kesetimbangan model.
4. Menginterpretasikan hasil simulasi model terapi tumor.

BAB II

Tinjauan Pustaka

2.1 Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat satu turunan atau lebih dari suatu fungsi yang tidak diketahui (Finizio dan Ladas, 1982). Suatu persamaan diferensial disebut mempunyai orde atau tingkat n jika turunan tertinggi dalam persamaan diferensial itu adalah turunan ke- n . Suatu persamaan diferensial mempunyai derajat atau pangkat k jika turunan tertinggi dalam persamaan diferensial itu berpangkat k (Kartono, 1994). Persamaan diferensial diklasifikasikan menjadi persamaan diferensial linear dan tidak linear. Persamaan diferensial biasa

$$F(t, y, y', \dots, y^{(n)}) = 0,$$

disebut linear apabila F adalah fungsi linear variabel-variabel $y, y', \dots, y^{(n)}$.

Bentuk umum persamaan diferensial linear orde n adalah

$$a_0(t)y^n + a_1(t)y^{n-1} + \dots + a_n(t)y = g(t). \quad (2.1)$$

Persamaan diferensial yang tidak berbentuk persamaan (2.1) disebut persamaan diferensial tidak linear (Boyce dan Dprima, 2009).

2.2 Sistem Dinamik

Sistem dinamik adalah suatu sistem yang dapat diketahui keadaannya di masa yang akan datang apabila diberikan keadaan sekarang atau keadaan yang telah lampau (Nagle dkk., 2012). Dalam penerapannya, terdapat dua jenis sistem dinamik yaitu sistem dinamik pada waktu diskrit ($t \in \mathbb{Z}$ atau $t \in \mathbb{N}$) dan sistem dinamik pada waktu kontinu ($t \in \mathbb{R}$) (Alligood dkk., 2000).

Sistem dinamik diskrit dinyatakan sebagai persamaan beda, yaitu

$$\vec{x}_{t+1} = \vec{f}(\vec{x}_t), \quad t \in \mathbb{Z} \text{ atau } t \in \mathbb{N}, \quad \vec{x} \in \mathbb{R}^n,$$

sedangkan sistem dinamik kontinu berupa sistem persamaan diferensial biasa orde satu, yaitu

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \vec{f}(\vec{x}, t), \quad \vec{x} \in \mathbb{R}^n, t \in \mathbb{R}.$$

(Alligood, 2000)

2.3 Sistem Otonomus

Sistem otonomus merupakan sistem persamaan diferensial biasa orde satu berdimensi n yang berbentuk

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n), \end{aligned} \tag{2.2}$$

dengan fungsi f_1, f_2, \dots, f_n merupakan fungsi yang tidak bergantung secara eksplisit pada variabel bebas t , melainkan hanya bergantung pada variabel tak bebas (x_1, x_2, \dots, x_n) (Boyce dan DiPrima, 2012).

Terdapat dua jenis sistem otonomus, yaitu sistem otonomus linear dan nonlinear. Pada penelitian ini, sistem yang digunakan adalah sistem otonomus nonlinear.

Definisi 2.3.1 (Titik Keseimbangan)

Berdasarkan sistem otonomus (2.2), titik keseimbangan $\vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$ yang memenuhi $\vec{f}(\vec{x}^*) = \vec{0}$ disebut titik kritis sistem otonomus. Titik kritis \vec{x}^* merupakan solusi sistem otonomus yang bernilai konstan. Kondisi yang menyebabkan nilai $\frac{d\vec{x}^*}{dt} = \vec{0}$ disebut keadaan setimbang, dan titik kritis adalah titik yang memenuhinya sehingga titik kritis juga sebagai titik keseimbangan (Boyce dan DiPrima, 2012).

Definisi 2.3.2 (Kestabilan Titik Kesetimbangan)

Titik kesetimbangan \vec{x}^* sistem (2.2) dikatakan

1. **Stabil**, jika $\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0$ sedemikian sehingga untuk setiap solusi $\vec{x}(t)$ dari sistem otonomus pada saat $t = 0$ yang memenuhi

$$\|\vec{x}(0) - \vec{x}^*\| < \delta,$$

berlaku

$$\|\vec{x}(t) - \vec{x}^*\| < \varepsilon,$$

untuk semua $t > 0$.

2. **Stabil asimtotik**, jika titik kesetimbangan sistem otonomus stabil dan terdapat bilangan $\delta_0 > 0$ dengan $0 < \delta_0 < \delta$ sedemikian sehingga untuk suatu solusi $\vec{x}(t)$ dari sistem otonomus pada saat $t = 0$ yang memenuhi

$$\|\vec{x}(0) - \vec{x}^*\| < \delta_0,$$

maka berlaku

$$\lim_{t \rightarrow \infty} \vec{x}(t) = \vec{x}^*, \text{ untuk } i = 1, \dots, n, \text{ untuk setiap } t > 0.$$

3. **Tak stabil**, jika titik kesetimbangan sistem otonomus tidak memenuhi kriteria stabil.

(Boyce dan DiPrima, 2012)

2.4 Sistem Otonomus Linear

Sistem otonomus linear dengan n persamaan dinyatakan sebagai

$$\frac{dx_1}{dt} = a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n,$$

$$\frac{dx_2}{dt} = a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n,$$

⋮

$$\frac{dx_n}{dt} = a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n.$$

Sistem persamaan tersebut dapat ditulis kembali dalam bentuk

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = A\vec{x}, \quad (2.3)$$

dengan $A = \begin{bmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix}$ dan $\vec{x} = \begin{bmatrix} x_1 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix}$, $a_{ij} \in \mathbb{R}$.

Jika $\det(A) \neq 0$, maka $\vec{x}^* = \vec{0}$ adalah satu-satunya titik kesetimbangan sistem (2.3). Kestabilan titik $\vec{x}^* = \vec{0}$ bergantung pada nilai eigen matriks A yang diperoleh dengan menyelesaikan persamaan $\det(A - \lambda I) = 0$. Sifat yang mengaitkan antara kestabilan titik kesetimbangan $\vec{x}^* = \vec{0}$ dengan nilai eigen matriks A dinyatakan dalam Teorema 2.1.

Teorema 2.1 (Kestabilan Titik Kesetimbangan Sistem Otonomus Linear)

Misalkan λ_i , $i = 1, 2, \dots, n$ adalah nilai eigen sistem (2.3), maka titik kesetimbangan \vec{x}^* dikatakan

1. **Stabil asimtotik**, jika semua nilai eigen sistem (2.3) memiliki bagian real negatif, $Re(\lambda_i) < 0$, $\forall i = 1, 2, \dots, n$.
2. **Tak stabil**, jika sedikitnya terdapat satu nilai eigen yang memiliki bagian real positif.

Khusus untuk sistem dua dimensi, titik $\vec{x}^* = \vec{0}$ bersifat stabil tetapi tidak stabil asimtotik, jika $Re(\lambda_i) = 0$ untuk $i = 1, 2$ atau salah satu nilai eigen bernilai 0 dan lainnya negatif.

(Robinson, 2004)

2.5 Sistem Otonomus Nonlinear

Perhatikan sistem otonomus nonlinear dengan n persamaan berikut

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n),\end{aligned}\tag{2.4}$$

dengan f_1, f_2, \dots, f_n merupakan fungsi nonlinear yang mempunyai turunan parsial yang kontinu di titik kesetimbangan \vec{x}^* . Sistem (2.4) dapat didekati oleh sistem otonomus linear dengan melakukan ekspansi deret Taylor terhadap f_i di sekitar \vec{x}^* , yaitu

$$f_i(\vec{x}) = f_i(\vec{x}^*) + \sum_{j=1}^n \frac{\partial f_i(\vec{x}^*)}{\partial x_j} (x_j - x_j^*) + \eta_i(\vec{x}),\tag{2.5}$$

dengan $\eta_i(\vec{x})$ adalah suku sisa untuk $i = 1, 2, \dots, n$. Suku sisa pada hampiran orde satu terhadap f_i memenuhi sifat

$$\lim_{\vec{x} \rightarrow \vec{x}^*} \frac{\eta_i(\vec{x})}{\|\vec{w}\|} = 0,$$

dimana $\vec{w} = (x_1 - x_1^*, x_2 - x_2^*, \dots, x_n - x_n^*)^T$.

$$\|\vec{w}\| = \sqrt{(x_1 - x_1^*)^2 + (x_2 - x_2^*)^2 + \dots + (x_n - x_n^*)^2}$$

Berdasarkan persamaan (2.5), dengan catatan $f_i(\vec{x}^*) = 0$ serta $\frac{dx_i}{dt} = \frac{d(x_i - x_i^*)}{dt}$

maka sistem (2.4) dapat ditulis sebagai

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} w_1 \\ \vdots \\ w_n \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} w_1 \\ \vdots \\ w_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1 \\ \vdots \\ \eta_n \end{bmatrix},$$

atau dalam notasi vektor

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = J\vec{w} + \vec{\eta},$$

dengan

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\vec{x}^*)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_1(\vec{x}^*)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\vec{x}^*)}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial f_n(\vec{x}^*)}{\partial x_n} \end{bmatrix},$$

J disebut matriks Jacobi. Jika \vec{x} berada cukup dekat dengan \vec{x}^* maka $\vec{\eta}$ bernilai kecil, sehingga $\|\vec{\eta}\| < \|\vec{w}\|$. Oleh karena itu, $\vec{\eta}$ dapat diabaikan dan sistem (2.4) menjadi

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = J\vec{w}. \quad (2.6)$$

Jika $\vec{x} = \vec{x}^*$ diperoleh $(w_1^*, \dots, w_n^*) = (0, \dots, 0)$ sehingga titik kesetimbangan sistem (2.6) adalah $\vec{w}^* = \vec{0}$. Proses menghampiri persamaan nonlinear menjadi persamaan linear disebut linearisasi di sekitar titik kesetimbangan. Sifat kestabilan titik kesetimbangan sistem yang diperoleh melalui linearisasi tidak bersifat global melainkan bersifat lokal (Boyce dan DiPrima, 2012).

Kriteria kestabilan titik kesetimbangan sistem (2.6) dapat ditentukan melalui nilai eigen matriks J berdasarkan Teorema 2.2.

Teorema 2.2 (Kestabilan Titik Kesetimbangan Sistem Otonomus Nonlinear)

Titik kesetimbangan sistem otonomus nonlinear \vec{x}^* bersifat:

1. **Stabil asimtotik**, jika titik kesetimbangan sistem hasil linearisasi bersifat stabil asimtotik.
2. **Tidak stabil** jika titik kesetimbangan sistem hasil linearisasi bersifat tidak stabil.
3. **Tidak dapat ditentukan** kestabilannya, jika terdapat nilai eigen yang bernilai nol pada matriks sistem hasil linearisasi.

(Robinson, 2004)

2.6 Kriteria Routh-Hurwitz

Analisis kestabilan titik kesetimbangan sistem hasil linearisasi seperti pada sistem (2.6) dapat dilakukan dengan menentukan nilai eigen yang diperoleh dari persamaan karakteristik

$$|J - \lambda I| = 0, \quad (2.7)$$

dengan J merupakan matriks Jacobi. Jika persamaan (2.7) ditulis dalam bentuk umum

$$\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_n = 0, \quad (2.8)$$

dengan koefisien a_i , $i = 1, 2, \dots, n$ adalah riil dan $a_n \neq 0$, maka kestabilan titik kesetimbangan dapat ditentukan dengan kriteria Routh-Hurwitz tanpa menentukan nilai eigen terlebih dahulu. Akar-akar persamaan karakteristik (2.8) mempunyai bagian real negatif jika $a_n > 0$ dan

$$D_1 = |a_1| > 0,$$

$$D_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0,$$

$$D_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0,$$

$$D_n = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots & \dots & \dots \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 1 & a_2 & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & a_k \end{vmatrix} > 0, \quad k = 1, 2, \dots, n,$$

dan $a_i = 0$ untuk $i > n$. Misalkan $n = 3$, persamaan karakteristik (2.8) menjadi

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0. \quad (2.9)$$

Akar-akar persamaan (2.9) bernilai negatif jika dan hanya jika semua koefisien $a_1 > 0$, $a_3 > 0$ dan $a_1a_2 - a_3 > 0$ (Murray, 2001).

2.7 Model Logistik

Model pertumbuhan logistik merupakan model pertumbuhan populasi dengan sumber daya lingkungan yang terbatas. Jika kepadatan populasi bertambah, maka tingkat pertumbuhan populasi melemah dan kemudian berhenti pada kepadatan populasi tertentu. Secara umum, kepadatan populasi yang menghentikan tingkat pertumbuhan disebut *carrying capacity* atau daya dukung lingkungan. Dengan kata lain, daya dukung lingkungan adalah kepadatan populasi maksimal yang mampu didukung oleh lingkungan (Molles, 2002). Secara matematis tingkat pertumbuhan populasi dinyatakan sebagai

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right), \quad (2.10)$$

dengan K adalah daya dukung lingkungan, $x(t) \geq 0$ menyatakan jumlah populasi pada waktu t , dan $r > 0$ merupakan laju pertumbuhan intrinsik populasi. Model ini memiliki solusi

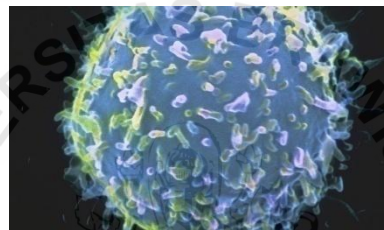
$$x(t) = \frac{Kx_0}{(K-x_0)e^{-rt} + x_0}, \quad (2.11)$$

dimana x_0 adalah populasi pada waktu $t = 0$. Terdapat dua titik ekuilibrium yang memenuhi persamaan (2.10) yaitu $\bar{x}_1 = 0$ (tidak stabil) dan $\bar{x}_2 = K$ (stabil). Jika populasi awal x_0 berada antara 0 dan K , maka populasi menuju ke titik ekuilibrium $\bar{x}_2 = K$ dan menjauhi titik ekuilibrium $\bar{x}_1 = 0$. Dengan demikian populasi akan tumbuh dan mencapai daya dukung lingkungannya (Verhulst, 1838).

2.8 Respon Imun Terhadap Virus

Sistem imun merupakan gabungan dari sel, molekul, dan jaringan yang berperan dalam resistensi terhadap infeksi. Tubuh manusia dilengkapi dengan mekanisme pertahanan tubuh sistem imun yang bekerja sebagai perlindungan dari masuk dan menyebarnya bahaya dalam lingkungan yang dianggap asing

bagi tubuh seperti virus, bakteri, jamur, parasit dan protozoa. Mekanisme pertahanan tubuh ini disebut juga sistem imun. Ketika daya tahan tubuh melemah maka bahaya lingkungan seperti virus dan lainnya akan dengan mudah menembus pertahanan tubuh yang dapat menginfeksi tubuh. Jika ada virus yang menginfeksi tubuh maka akan ada respon imun yang siap mencegah virus tersebut. Salah satu sel utama yang terlibat dalam respon imun adalah limfosit. Limfosit adalah jenis sel darah putih yang merupakan bagian dari sistem imun yang dihasilkan oleh sistem limfatik (getah bening). Berikut ini disajikan bentuk limfosit seperti pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Limfosit (Baratawidjaja dan Rengganis, 2009)

Selanjutnya, terdapat tiga tipe limfosit yaitu limfosit-T, limfosit-B dan sel pembunuh alami (NK). Sel NK berperan penting dalam mengenali dan membunuh sel-sel tertentu yang terinfeksi virus (Sudiono, 2002).

2.9 Model Terapi Tumor dengan Virus *Oncolytic*

Model pertumbuhan Tumor dengan terapi virus *oncolytic* pertama kali dimodelkan oleh Wodarz tahun 2001 menggunakan persamaan diferensial biasa yang kemudian dikonstruksi oleh Novozhilov dkk. (2006), dan dari model tersebut Agarwal dan Bhadauria (2011) memodifikasi model dengan mengubah tingkat infeksi yang semula bentuk standar menjadi tingkat infeksi tersaturasi. Model yang diperoleh sebagai berikut :

$$\begin{aligned}\frac{dU}{dt} &= rU \left(1 - \frac{U+I}{K}\right) - \frac{\beta UI}{U+I+\alpha}, \\ \frac{dI}{dt} &= r_1 I \left(1 - \frac{U+I}{K}\right) + \frac{\beta UI}{U+I+\alpha} - \delta I,\end{aligned}\tag{2.12}$$

dengan

U : kepadatan populasi sel tumor tidak terinfeksi virus,

I : kepadatan populasi sel tumor terinfeksi virus,

r : tingkat pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi virus,

r_1 : tingkat pertumbuhan sel tumor terinfeksi virus,

K : ukuran maksimum tumor,

β : tingkat infeksi virus pada tumor,

α : tingkat respon imun tubuh terhadap virus,

δ : tingkat kematian alami sel tumor terinfeksi virus.

Pada penelitian Agarwal dan Bhadauria (2011) diperoleh empat titik kesetimbangan yaitu, titik kesetimbangan $E_0 = (0,0)$ yang tidak stabil, titik kesetimbangan $E_1 = (K, 0)$ dan titik kesetimbangan $E_2 = (0, \frac{k(r_2 - \alpha)}{r_2})$ bersifat stabil asimtotik bila titik kesetimbangan interior $E^* = (U^*, I^*)$ tidak ada. Titik interior akan stabil asimtotik apabila tingkat pertumbuhan tumor yang tidak terinfeksi lebih besar dari pada tingkat pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi.

2.10 Model Terapi Tumor Menggunakan Virus *Oncolytic* dan Kemoterapi

Tahun 2017, Malinzi dkk. membangun model terapi tumor menggunakan virus *oncolytic* dan kemoterapi. Model temporal yang diperkenalkan sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= rU \left(1 - \frac{U+I}{K}\right) - \frac{\beta UV}{K_U + U} - \frac{\delta_U UC}{K_c + C}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta UV}{K_U + U} - \delta I - \frac{\delta_i IC}{K_c + C}, \\ \frac{dV}{dt} &= \mathcal{B}\delta I - \frac{\beta UV}{K_U + U} - \gamma V, \\ \frac{dC}{dt} &= \mu - \psi C. \end{aligned} \tag{2.13}$$

Model Malinzi dkk. (2017) melibatkan interaksi antara sel tumor tidak terinfeksi, sel tumor terinfeksi, virus bebas (V), dan kemoterapi (C). Pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi yang disebabkan oleh pembelahan sel diasumsikan tumbuh secara logistik. Pertumbuhan tersebut dipengaruhi oleh tingkat pertumbuhan intrinsik r dan ukuran maksimum sel tumor sebesar K , sehingga total dari sel tumor tidak terinfeksi dan sel tumor terinfeksi kurang atau sama dengan ukuran maksimalnya ($U + I \leq K$). Pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi juga dipengaruhi oleh adanya infeksi virus *oncolytic* dan respon kemoterapi yang diasumsikan berbentuk Michaelis-Menten dengan tingkat infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor tidak terinfeksi sebesar β , tingkat lisis obat δ_U , dan K_U, K_C secara berturut-turut menyatakan setengah saturasi dari maksimum infeksi virus dan efek kemoterapi. Infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor tidak terinfeksi menyebabkan populasi sel tumor tidak terinfeksi berubah menjadi populasi sel tumor terinfeksi. Sel tumor terinfeksi berkurang dengan adanya kematian alami sebesar δ dan adanya respon kemoterapi dalam bentuk Michaelis-menten dengan tingkat lisis sebesar δ_I . Pertumbuhan virus bebas dipengaruhi oleh produksi virus oleh sel tumor terinfeksi dengan kemampuan replikasi virus (virus *burst size*) sebesar $B\delta$, semakin besar virus bereplikasi semakin besar pula produksi virus bebas. Akan tetapi, produksi virus akan berkurang saat virus menginfeksi sel tumor tidak terinfeksi dan adanya kematian alami virus sebesar γ . Selanjutnya injeksi obat kemoterapi diberikan konstan sebesar μ dan tingkat peluruhan obat sebesar ψ .

Model (2.13) setelah ditransformasi memiliki tiga titik kesetimbangan: yaitu titik kesetimbangan bebas tumor $E_0 = (0,0,0,0)$, titik kesetimbangan bebas virus dimana sel tumor tidak terinfeksi tumbuh hingga mencapai ukuran maksimum sel

yaitu $E_1 = (1,0,0,0)$, dan titik kesetimbangan dimana sel tumor dan virus *oncolytic* selalu ada yaitu $E^* = (U^*, I^*, V^*, C^*)$ dengan

$$C^* = 0,$$

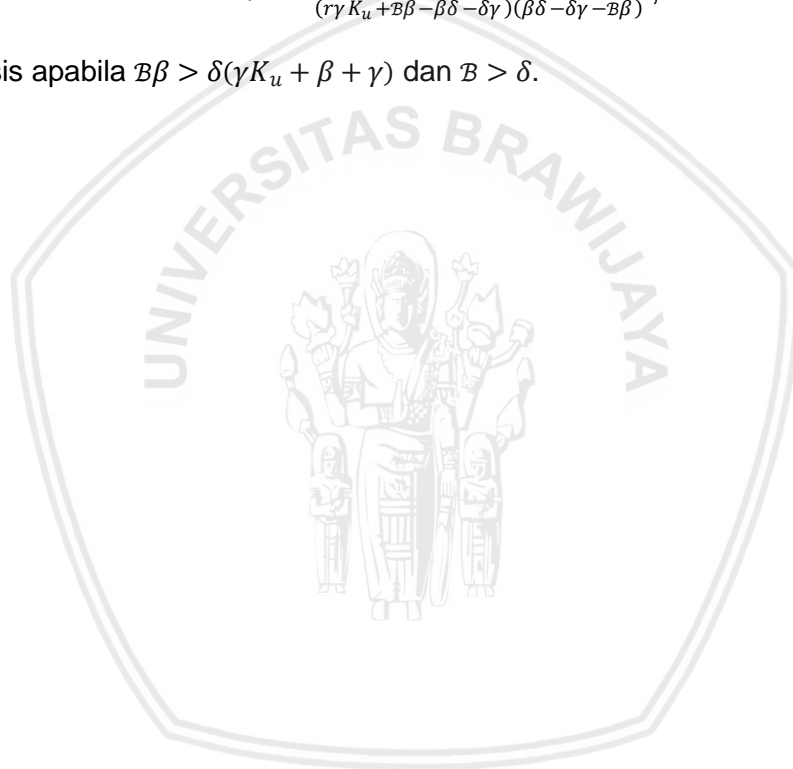
$$U^* = \frac{\delta \gamma K_u}{\beta(\mathcal{B}-\delta)-\delta \gamma},$$

$$I^* = \frac{(\delta \gamma K_u - \mathcal{B}\beta + \beta\delta + \delta \gamma)r \gamma K_u}{(r \gamma K_u + \mathcal{B}\beta - \beta\delta - \delta \gamma)(\beta\delta + \delta \gamma - \mathcal{B}\beta)},$$

dan

$$V^* = \frac{(\delta \gamma K_u - \mathcal{B}\beta + \beta\delta + \delta \gamma)r(\mathcal{B}-\delta)K_u}{(r \gamma K_u + \mathcal{B}\beta - \beta\delta - \delta \gamma)(\beta\delta - \delta \gamma - \mathcal{B}\beta)},$$

yang eksis apabila $\mathcal{B}\beta > \delta(\gamma K_u + \beta + \gamma)$ dan $\mathcal{B} > \delta$.



BAB III

Hasil dan Pembahasan

Pada tesis ini dikonstruksi model terapi tumor dengan virus *oncolytic* dan kemoterapi dengan tingkat infeksi tersaturasi. Pada model yang telah dikonstruksi, dilakukan pembuktian kepositifan solusi, analisis dinamik yang meliputi penentuan titik kesetimbangan beserta syarat eksistensinya, serta analisis kestabilan titik kesetimbangan tersebut. Pada bagian akhir dilakukan simulasi numerik untuk mengilustrasikan hasil analisis yang telah dilakukan.

3.1 Konstruksi Model

Model yang diperkenalkan oleh Malinzi dkk. (2017) merupakan model yang melibatkan interaksi sel tumor, virus *oncolytic*, dan kemoterapi. Dalam model tersebut diasumsikan bahwa virus *oncolytic* dan kemoterapi dapat menghancurkan sel tumor. Infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor dalam model ini diasumsikan berbentuk Michaelis-Menten, sementara itu model yang diperkenalkan oleh Agarwal dan Bhadauria (2011) merupakan model yang melibatkan interaksi sel tumor, virus *oncolytic* serta sistem imun tubuh. Tingkat infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor merupakan tingkat infeksi tersaturasi. Hal ini berdasarkan fakta bahwa infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor bergantung pada respon sistem imun tubuh terhadap virus dan jumlah sel yang tersedia atau total dari sel tumor tidak terinfeksi dan sel tumor terinfeksi virus ($U + I$).

Pada tesis ini model Malinzi dkk. (2017) dimodifikasi dengan mengubah tingkat infeksi menjadi tingkat infeksi tersaturasi, yaitu

$$\begin{aligned} \frac{dU}{dt} &= rU \left(1 - \frac{U+I}{K}\right) - \frac{\beta UV}{U+I+\alpha} - \frac{\delta_U UC}{K_c+C}, \\ \frac{dI}{dt} &= \frac{\beta UV}{U+I+\alpha} - \delta I - \frac{\delta_I C}{K_c+C}, \\ \frac{dV}{dt} &= \mathcal{B}\delta I - \frac{\beta UV}{U+I+\alpha} - \gamma V, \\ \frac{dC}{dt} &= \mu - \psi C, \end{aligned} \tag{3.1}$$

dengan kondisi awal $U(0) = U_0$, $I(0) = I_0$, $V(0) = V_0$, $C(0) = C_0$ yang diasumsikan positif untuk $t \geq 0$ dan semua parameter bernilai positif. Dalam persamaan (3.1), infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor tidak terinfeksi (U) selain dihambat oleh jumlah sel tumor tidak terinfeksi (U) juga dihambat oleh jumlah sel tumor terinfeksi (I) dan respon imun tubuh (α) terhadap virus.

3.2 Kepositifan Solusi

Model (3.1) menjelaskan interaksi antara populasi sel tumor tidak terinfeksi (U), sel tumor terinfeksi virus (I), virus *oncolytic* (V) dan kemoterapi (C). Secara biologi populasi sel tidak bernilai negatif, oleh karena itu perlu ditunjukkan bahwa solusi sistem persamaan (3.1) selalu bernilai non-negatif. Berikut ini akan ditunjukkan bahwa solusi $U(t)$, $I(t)$, $V(t)$, dan $C(t)$ juga bernilai non-negatif untuk $\forall t \geq 0$.

Sistem persamaan (3.1) dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dU}{U} = \left(r \left(1 - \frac{U+I}{K}\right) - \frac{\beta V}{U+I+\alpha} - \frac{\delta_U C}{K_c+C} \right) dt, \tag{3.2}$$

$$\frac{dI}{I} = \left(\frac{\beta UV}{I(U+I+\alpha)} - \delta - \frac{\delta_I C}{K_c+C} \right) dt, \tag{3.3}$$

$$\frac{dV}{V} = \left(\frac{\mathcal{B}\delta I}{V} - \frac{\beta U}{U+I+\alpha} - \gamma \right) dt, \tag{3.4}$$

$$\frac{dC}{C} = \left(\frac{\mu}{C} - \psi \right) dt. \tag{3.5}$$

Selanjutnya diperiksa solusi $U(t)$. Jika kedua sisi pada persamaan (3.2) diintegrasikan terhadap θ pada interval $[0, t]$ maka diperoleh



$$\int_0^t \frac{dU(\theta)}{U(\theta)} = \int_0^t \left(r \left(1 - \frac{U(\theta)+I(\theta)}{K} \right) - \frac{\beta V(\theta)}{U(\theta)+I(\theta)+\alpha} - \frac{\delta_U C(\theta)}{K_c+C(\theta)} \right) d\theta,$$

$$\ln U(t) - \ln U(0) = \int_0^t \left(r \left(1 - \frac{U(\theta)+I(\theta)}{K} \right) - \frac{\beta V(\theta)}{U(\theta)+I(\theta)+\alpha} - \frac{\delta_U C(\theta)}{K_c+C(\theta)} \right) d\theta,$$

$$\ln \frac{U(t)}{U(0)} = \int_0^t \left(r \left(1 - \frac{U(\theta)+I(\theta)}{K} \right) - \frac{\beta V(\theta)}{U(\theta)+I(\theta)+\alpha} - \frac{\delta_U C(\theta)}{K_c+C(\theta)} \right) d\theta,$$

$$\frac{U(t)}{U(0)} = \exp \int_0^t \left(r \left(1 - \frac{U(\theta)+I(\theta)}{K} \right) - \frac{\beta V(\theta)}{U(\theta)+I(\theta)+\alpha} - \frac{\delta_U C(\theta)}{K_c+C(\theta)} \right) d\theta,$$

$$U(t) = U(0) \exp \left[\int_0^t \left(r \left(1 - \frac{U(\theta)+I(\theta)}{K} \right) - \frac{\beta V(\theta)}{U(\theta)+I(\theta)+\alpha} - \frac{\delta_U C(\theta)}{K_c+C(\theta)} \right) d\theta \right].$$

Untuk setiap $t \geq 0$ diperoleh solusi $U(t)$ bernilai non-negatif dikarenakan $U(0) > 0$ dan nilai $\exp \int_0^t \left(r \left(1 - \frac{U(\theta)+I(\theta)}{K} \right) - \frac{\beta V(\theta)}{U(\theta)+I(\theta)+\alpha} - \frac{\delta_U C(\theta)}{K_c+C(\theta)} \right) d\theta \geq 0$.

Selanjutnya, untuk memperoleh solusi $I(t), V(t)$, dan $C(t)$ bernilai non-negatif, dilakukan cara yang sama sehingga diperoleh

$$I(t) = I(0) \exp \left[\int_0^t \left(\frac{\beta U(\theta)V(\theta)}{I(\theta)(U(\theta)+I(\theta)+\alpha)} - \delta - \frac{\delta_I C(\theta)}{K_c+C(\theta)} \right) d\theta \right] \geq 0$$

$$V(t) = V(0) \exp \left[\int_0^t \left(\frac{\beta \delta I(\theta)}{V(\theta)} - \frac{\beta U(\theta)}{U(\theta)+I(\theta)+\alpha} - \gamma \right) d\theta \right] \geq 0,$$

$$C(t) = C(0) \exp \left[\int_{l=0}^t \left(\frac{\mu}{C(\theta)} - \psi \right) d\theta \right] \geq 0.$$

Berdasarkan uraian di atas dapat disimpulkan bahwa sistem persamaan (3.1) memiliki solusi yang non-negatif.

3.3 Titik Keseimbangan Model

Berdasarkan Definisi 2.3.1, titik (U, I, V, C) merupakan titik keseimbangan (3.1) apabila memenuhi

$$\frac{dU}{dt} = 0, \frac{dI}{dt} = 0, \frac{dV}{dt} = 0, \frac{dC}{dt} = 0,$$

sehingga diperoleh

$$rU \left(1 - \frac{U+I}{K} \right) - \frac{\beta UV}{U+I+\alpha} - \frac{\delta_U UC}{K_c+C} = 0, \tag{3.6}$$

$$\frac{\beta UV}{U+I+\alpha} - \delta I - \frac{\delta_I IC}{K_c+C} = 0, \tag{3.7}$$

$$\beta \delta I - \frac{\beta UV}{U+I+\alpha} - \gamma V = 0, \tag{3.8}$$



$$\mu - \psi C = 0. \tag{3.9}$$

3.3.1 Titik kesetimbangan Bebas Tumor (E_0) dan Bebas Virus (E_1)

Persamaan (3.6) dapat ditulis kembali sebagai

$$U \left(r \left(1 - \frac{U+I}{K} \right) - \frac{\beta V}{U+I+\alpha} - \frac{\delta_U C}{K_c+C} \right) = 0, \tag{3.10}$$

sehingga diperoleh

$$U = 0, \text{ atau} \tag{3.11}$$

$$r \left(1 - \frac{U+I}{K} \right) - \frac{\beta V}{U+I+\alpha} - \frac{\delta_U C}{K_c+C} = 0. \tag{3.12}$$

Jika $U = 0$ disubstitusikan ke persamaan (3.7) diperoleh $I = 0$. Kemudian nilai $U = 0$ dan $I = 0$ disubstitusikan ke persamaan (3.8) diperoleh $V = 0$. Selanjutnya dari persamaan (3.9) diperoleh

$$C = \frac{\mu}{\psi}, \tag{3.13}$$

sehingga diperoleh titik kesetimbangan pertama yaitu

$$E_0 = \left(0, 0, 0, \frac{\mu}{\psi} \right).$$

Titik kesetimbangan $E_0 = \left(0, 0, 0, \frac{\mu}{\psi} \right)$, menyatakan bahwa tidak ada sel tumor, sel tumor terinfeksi, dan virus di dalam tubuh yang menyatakan bahwa terapi tersebut berhasil. Selanjutnya penjumlahan persamaan (3.7) dan (3.8) menghasilkan:

$$B\delta I - \delta I - \frac{\delta_I C}{K_c+C} - \gamma V = 0,$$

atau

$$I \left(B\delta - \delta - \frac{\delta_I C}{K_c+C} \right) = \gamma V. \tag{3.14}$$

Dengan memisalkan $A = B\delta - \delta - \frac{\delta_I C}{K_c+C}$,

persamaan (3.14) dapat dituliskan sebagai

$$IA = \gamma V,$$

sehingga diperoleh



$$V = \frac{IA}{\gamma}. \tag{3.15}$$

Kemudian persamaan (3.15) disubstitusikan ke persamaan (3.7) dan diperoleh

$$\begin{aligned} \frac{\beta U}{U+I+\alpha} \frac{IA}{\gamma} - \delta I - \frac{\delta_I C}{K_c+C} &= 0, \\ \frac{\beta UIA}{(U+I+\alpha)\gamma} &= I \left(\delta + \frac{\delta_I C}{K_c+C} \right). \end{aligned} \tag{3.16}$$

Dengan memisalkan $N = \left(\delta + \frac{\delta_I C}{K_c+C} \right)$,

persamaan (3.16) dapat dituliskan sebagai

$$\frac{\beta UIA}{(U+I+\alpha)\gamma} = IN,$$

$$\beta UIA = IN(U + I + \alpha)\gamma,$$

$$\beta UIA = INU\gamma + I^2 N\gamma + IN\alpha\gamma,$$

$$INU\gamma + I^2 N\gamma + IN\alpha\gamma - \beta UIA = 0,$$

$$I(NU\gamma + IN\gamma + N\alpha\gamma - \beta UA) = 0.$$

Akibatnya diperoleh

$$I = 0, \text{ atau} \tag{3.17}$$

$$I = \frac{\beta UA - NU\gamma - N\alpha\gamma}{N\gamma}. \tag{3.18}$$

Jika $I = 0$, maka dari persamaan (3.15) diperoleh $V = 0$, sehingga persamaan (3.6) menjadi

$$rU \left(1 - \frac{U}{K} \right) - \frac{\delta_u UC}{K_c+C} = 0,$$

yang memberikan

$$U = 0, \text{ atau} \tag{3.19}$$

$$r \left(1 - \frac{U}{K} \right) - \frac{\delta_u C}{K_c+C} = 0. \tag{3.20}$$

Dengan mensubstitusikan persamaan $C = \frac{\mu}{\psi}$ ke dalam persamaan (3.20), diperoleh

$$r - \frac{rU}{K} - \frac{\delta_u \frac{\mu}{\psi}}{K_c + \frac{\mu}{\psi}} = 0,$$



$$U = K \left(1 - \frac{\delta_u \frac{\mu}{\psi}}{r(K_c + \frac{\mu}{\psi})} \right),$$

sehingga diperoleh titik kesetimbangan kedua yaitu

$$E_1 = \left(K \left(1 - \frac{\delta_u \frac{\mu}{\psi}}{r(K_c + \frac{\mu}{\psi})} \right), 0, 0, \frac{\mu}{\psi} \right),$$

yang eksis ketika $r(\psi K_c + \mu) > \delta_u \mu$. Titik kesetimbangan bebas virus E_1 menyatakan bahwa sel tumor masih ada dalam tubuh, sedangkan sel tumor terinfeksi dan virus tidak ada dalam populasi yang artinya virus *oncolytic* tidak efektif menginfeksi sel tumor.

3.3.2 Titik kesetimbangan Interior $E^* = (U^*, I^*, V^*, C^*)$

Jika persamaan (3.18) disubstitusikan ke dalam persamaan (3.15), maka diperoleh

$$V = \frac{\beta U A^2 - ANU\gamma - AN\alpha\gamma}{N\gamma^2}, \tag{3.21}$$

Berdasarkan persamaan (3.15), V bernilai positif jika

$$A = \mathcal{B}\delta - \delta - \frac{\delta_i \frac{\mu}{\psi}}{K_c + \frac{\mu}{\psi}} > 0,$$

dan

$$I = \frac{\beta U \mathcal{B}\delta}{N\gamma} - \frac{\beta U}{\gamma} - U - \alpha > 0.$$

Dengan kata lain $A > 0$ jika $\mathcal{B}\delta > \delta + \frac{\delta_i \frac{\mu}{\psi}}{K_c + \frac{\mu}{\psi}}$, dan $I > 0$ jika $\frac{\beta U \mathcal{B}\delta}{\beta U + U\gamma + \alpha\gamma} > \delta + \frac{\delta_i \frac{\mu}{\psi}}{K_c + \frac{\mu}{\psi}}$.

Selanjutnya substitusi persamaan (3.18) dan persamaan (3.21) ke dalam persamaan (3.6) menghasilkan:

$$rU \left(1 - \frac{U + \left(\frac{\beta UA - NU\gamma - N\alpha\gamma}{N\gamma} \right)}{K} \right) - \frac{\beta U \left(\frac{\beta UA^2 - ANU\gamma - AN\alpha\gamma}{N\gamma^2} \right)}{U + \left(\frac{\beta UA - NU\gamma - N\alpha\gamma}{N\gamma} \right) + \alpha} - \frac{\delta_U UC}{K_c + C} = 0.$$

Misalkan $G = \frac{\delta_U C}{K_c + C}$, diperoleh

$$\frac{r\beta A}{KD\gamma} U^2 + \left(\frac{\beta A}{\gamma} - \frac{\alpha r}{K} - r - N + G \right) U - N\alpha = 0. \tag{3.22}$$



Uraian detail untuk memperoleh persamaan (3.22) dapat dilihat pada Lampiran 1.

Persamaan (3.22) dapat disederhanakan menjadi

$$aU^2 + bU - c = 0, \quad (3.23)$$

dengan

$$a = \frac{r\beta A}{KD\gamma} = \frac{r\beta}{KD\gamma} \left(\mathcal{B}\delta - \delta - \frac{\delta_i C}{K_c + C} \right) > 0, \text{ jika } V > 0.$$

$$b = \left(\frac{\beta A}{\gamma} - \frac{\alpha r}{K} - r - N + G \right) = \left(\frac{\beta}{\gamma} \left(\mathcal{B}\delta - \delta - \frac{\delta_i C}{K_c + C} \right) - \frac{\alpha r}{K} - r - \left(\delta + \frac{\delta_i C}{K_c + C} \right) + \frac{\delta_U C}{K_c + C} \right).$$

$$c = N\alpha = \left(\delta + \frac{\delta_i C}{K_c + C} \right) \alpha < 0.$$

Akar persamaan (3.23) adalah

$$U_{1,2} = \frac{-b \pm \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a},$$

dan berdasarkan koefisien a, b, c persamaan (3.23) memiliki satu akar positif,

yaitu

$$U = \frac{-b + \sqrt{b^2 - 4ac}}{2a}.$$

Berdasarkan uraian tersebut, diperoleh titik kesetimbangan interior yang tunggal,

yaitu $E^* = (U^*, I^*, V^*, C^*)$ dengan

$$I^* = \frac{\beta U A - N U \gamma - N \alpha \gamma}{N \gamma},$$

$$V^* = \frac{\beta U A^2 - A N U \gamma - A N \alpha \gamma}{N \gamma^2},$$

$$C^* = \frac{\mu}{\psi},$$

dan U^* adalah solusi dari persamaan (3.23). Dengan demikian, titik

kesetimbangan E^* eksis jika $\mathcal{B}\delta > \delta + \frac{\delta_i C}{K_c + C}$ dan $\frac{\beta U \mathcal{B}\delta}{\beta U + U \gamma + \alpha \gamma} > \delta + \frac{\delta_i C}{K_c + C}$. Titik

kesetimbangan E^* dikatakan interior karena dalam keadaan setimbang di dalam tubuh masih tetap terjadi infeksi virus *oncolytic* dan kemoterapi terhadap sel tumor tidak terinfeksi dan sel tumor terinfeksi.

3.4 Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan

Analisis kestabilan dilakukan untuk memeriksa sifat dari kestabilan titik kesetimbangan. Sistem persamaan (3.1) merupakan sistem otonomus nonlinear, sehingga penentuan kestabilan titik kesetimbangan dilakukan dengan melinearkan sistem (3.1) di sekitar titik kesetimbangan dengan sistem hampiran

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = J\vec{w},$$

dengan

$$J((U, I, V, C)) = \begin{bmatrix} r \left(1 - \frac{2U+I}{K}\right) - \frac{\beta V(I+\alpha)}{(U+I+\alpha)^2} - \frac{\delta_U C}{K_C+C} & -\frac{rU}{K} + \frac{\beta UV}{(U+I+\alpha)^2} & -\frac{\beta U}{U+I+\alpha} & -\frac{\delta_U U K_C}{(K_C+C)^2} \\ \frac{\beta V(I+\alpha)}{(U+I+\alpha)^2} & -\frac{\beta UV}{(U+I+\alpha)^2} - \delta - \frac{\delta_I C}{K_C+C} & \frac{\beta U}{U+I+\alpha} & -\frac{\delta_I K_C}{(K_C+C)^2} \\ -\frac{\beta V(I+\alpha)}{(U+I+\alpha)^2} & \mathcal{B}\delta + \frac{\beta UV}{(U+I+\alpha)^2} & -\frac{\beta U}{U+I+\alpha} - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\psi \end{bmatrix}.$$

Analisis kestabilan lokal masing-masing titik kesetimbangan dijelaskan sebagai berikut.

3.4.1 Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Tumor E_0

Kestabilan titik kesetimbangan bebas tumor $E_0 = (0, 0, 0, \frac{\mu}{\psi})$ dapat ditentukan dengan mensubstitusikan titik kesetimbangan E_0 ke dalam matriks Jacobi sistem persamaan (3.1) sebagai berikut:

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} r - \frac{\delta_U C}{K_C+C} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta - \frac{\delta_I C}{K_C+C} & 0 & 0 \\ 0 & \mathcal{B}\delta & -\gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\psi \end{bmatrix}.$$

Nilai eigen $J(E_0)$ dihasilkan dengan menyelesaikan persamaan karakteristik

$|J(E_0) - \lambda I| = 0$, yaitu

$$J(E_0) = \begin{bmatrix} r - \frac{\delta_U C}{K_C+C} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\delta - \frac{\delta_I C}{K_C+C} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \mathcal{B}\delta & -\gamma - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\psi - \lambda \end{bmatrix}.$$



Nilai eigen untuk matriks $J(E_0)$ adalah

$$\lambda_1 = r - \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}}, \quad \lambda_2 = -\delta - \frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}}, \quad \lambda_3 = -\gamma, \quad \text{dan } \lambda_4 = -\psi.$$

Titik kesetimbangan E_0 dikatakan stabil apabila $\lambda_i < 0$, dengan $i = 1, \dots, 4$.

Jelas bahwa nilai eigen $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ bernilai negatif, sedangkan λ_1 bernilai negatif jika

$r < \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}}$. Akibatnya, titik kesetimbangan E_0 bersifat stabil asimtotik lokal jika

$r < \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}}$. Kestabilan titik kesetimbangan E_0 menunjukkan bahwa dalam jangka

waktu yang lama kemoterapi sukses mengeliminasi sel tumor.

3.4.2 Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Virus E_1 .

Matriks Jacobi pada titik kesetimbangan $E_1 = \left(K \left(1 - \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{r(K_C + \frac{\mu}{\psi})} \right), 0, 0, \frac{\mu}{\psi} \right)$

adalah

$$J(E_1) = \begin{vmatrix} \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}(r-1)}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r & \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r & \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} & \frac{\delta_U K_C K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right)^3} \\ 0 & -\delta - \frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} & \frac{\beta K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} & 0 \\ 0 & \mathcal{B}\delta & \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\psi \end{vmatrix}.$$

Nilai eigen matriks $J(E_1)$ dapat ditentukan dengan menyelesaikan persamaan

karakteristik $|J(E_1) - \lambda I| = 0$, yaitu

$$\begin{vmatrix} \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}(r-1)}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r - \lambda & \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r & \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} & \frac{\delta_U K_C K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right)^3} \\ 0 & -\delta - \frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - \lambda & \frac{\beta K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} & 0 \\ 0 & \mathcal{B}\delta & \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} - \gamma - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\psi - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Dengan ekspansi kofaktor pada baris keempat diperoleh

$$(-\psi - \lambda) \begin{vmatrix} \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}(r-1)}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r - \lambda & \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r & \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} \\ 0 & -\delta - \frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - \lambda & \frac{\beta K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} \\ 0 & \mathcal{B}\delta & \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} - \gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Dengan cara yang sama, ekspansi kofaktor pada kolom pertama menghasilkan

$$\begin{aligned} & (-\psi - \lambda) \begin{vmatrix} -\delta - \frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - \lambda & \frac{\beta K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} \\ \mathcal{B}\delta & \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} - \gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0, \\ & (-\psi - \lambda) \left(\frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}(r-1)}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r - \lambda \right) \left[\left(-\delta - \frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - \lambda \right) \left(\frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} - \gamma - \lambda \right) \right. \\ & \left. - \mathcal{B}\delta \left(\frac{\beta K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} \right) \right] = 0, \\ & (-\psi - \lambda) \left(\frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}(r-1)}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r - \lambda \right) \left(\lambda^2 + \left(\gamma + \frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - \delta - \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} \right) \lambda \right. \\ & \left. + \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} \left(\delta - \delta \frac{\beta K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{\left((\alpha + K)r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}} - \frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} \right) + \gamma \left(\frac{\delta_I \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - \delta \right) \right) = 0. \end{aligned}$$

Persamaan di atas dapat dinyatakan dalam bentuk

$$(-\psi - \lambda) \left(\frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}(r-1)}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r - \lambda \right) (\lambda^2 + Q\lambda + R) = 0. \quad (3.24)$$

Nilai eigen yang diperoleh yaitu,

$$\lambda_1 = -\psi,$$

$$\lambda_2 = \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}(r-1)}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r,$$

dan $\lambda_{3,4}$ adalah akar dari persamaan

$$\lambda^2 + Q\lambda + R = 0,$$

dimana

$$\begin{aligned}
 Q &= \gamma + x_3 - \delta - x_1, \\
 R &= x_1(\delta - \delta x_2) + \gamma(x_3 - \delta), \\
 x_1 &= \frac{\beta K \left(\delta_U \frac{\mu}{\psi} - r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right)}{\left((\alpha + K) r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}}, \\
 x_2 &= \frac{\beta K \left(r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) - \delta_U \frac{\mu}{\psi} \right)}{\left((\alpha + K) r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right) \right) - K \delta_U \frac{\mu}{\psi}}, \\
 x_3 &= \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}},
 \end{aligned}$$

sehingga didapatkan

$$\lambda_{3,4} = \frac{-(Q) \pm \sqrt{Q^2 - 4R}}{2}.$$

Titik kesetimbangan E_1 bersifat stabil asimtotik lokal jika $Re(\lambda_i) < 0$ dengan

$i = 1, \dots, 4$. Nilai eigen $\lambda_1 = -\psi < 0$, $\lambda_2 = \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi} (r-1)}{K_C + \frac{\mu}{\psi}} - r$ akan bernilai negatif

jika $r < \frac{r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right)}{\delta_U \frac{\mu}{\psi}} + 1$, sedangkan nilai eigen $\lambda_{3,4}$ memiliki beberapa kemungkinan

yaitu

1. Jika $Q^2 - 4R > 0$, maka $\lambda_{3,4} \in \mathbb{R}$. Nilai eigen $\lambda_{3,4}$ akan bernilai negatif jika $R > 0$ dan $Q > 0$, dimana $R > 0$ jika $\delta x_1 + \gamma x_3 > \delta x_1 x_2 + \gamma$ dan $Q > 0$ jika $\gamma + x_3 > \delta + x_1$.
2. Jika $Q^2 - 4R = 0$, maka $\lambda_3 = \lambda_4 = -\frac{Q}{2}$. $\lambda_{3,4} < 0$ jika $Q > 0$ atau $\gamma + x_3 > \delta + x_1$.
3. Jika $Q^2 - 4R < 0$, maka $\lambda_{3,4} \in \mathbb{C}$ dengan bagian $Re(\lambda_{3,4}) < 0$ jika $Q > 0$ atau $\gamma + x_3 > \delta + x_1$.

Berdasarkan uraian di atas diperoleh kestabilan titik kesetimbangan E_1 stabil

asimtotik lokal jika $r < \frac{r \left(K_C + \frac{\mu}{\psi} \right)}{\delta_U \frac{\mu}{\psi}} + 1$ dan memenuhi salah satu kondisi berikut:

- a. $Q^2 - 4R > 0$ dan $\delta x_1 + \gamma x_3 > \delta x_1 x_2 + \gamma$ dan $\gamma + x_3 > \delta + x_1$.
- b. $Q^2 - 4R \leq 0$ dan $\gamma + x_3 > \delta + x_1$.

Dalam kondisi ini, kestabilan titik kesetimbangan E_1 menunjukkan bahwa dalam jangka panjang, sel tumor tidak terinfeksi (U) masih ada di dalam tubuh atau tidak punah setelah diberikan virus dan obat kemoterapi, akan tetapi sel tumor terinfeksi (I) dan virus (V) sudah tidak ada di dalam tubuh. Dengan kata lain terapi menggunakan virus *oncolytic* tidak berhasil.

3.4.3 Kestabilan Titik Kesetimbangan Interior E^*

Sifat kestabilan titik kesetimbangan interior $E^* = (U^*, I^*, V^*, C^*)$ juga diperoleh melalui analisis kestabilan dengan melakukan linearisasi pada sistem persamaan (3.1). Matriks Jacobi untuk titik kesetimbangan interior E^* adalah

$$J(E^*) = \begin{bmatrix} r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K}\right) - \frac{\beta V^*(I+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \frac{\delta_U C}{K_C+C} & -\frac{rU^*}{K} + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} & -\frac{\delta_U U^*K_C}{(K_C+C)^2} \\ \frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \delta - \frac{\delta_I C}{K_C+C} & \frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} & -\frac{\delta_I I K_C}{(K_C+C)^2} \\ -\frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & \mathcal{B}\delta + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} - \gamma & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\psi \end{bmatrix}$$

Untuk mendapatkan nilai eigen matriks $J(E^*)$, dilakukan dengan menyelesaikan

$$|J(E^*) - \lambda I| = 0,$$

$$\begin{bmatrix} r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K}\right) - \frac{\beta V^*(I+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \frac{\delta_U C}{K_C+C} - \lambda & -\frac{rU^*}{K} + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} & -\frac{\delta_U U^*K_C}{(K_C+C)^2} \\ \frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \delta - \frac{\delta_I C}{K_C+C} - \lambda & \frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} & -\frac{\delta_I I K_C}{(K_C+C)^2} \\ -\frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & \mathcal{B}\delta + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} - \gamma - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\psi - \lambda \end{bmatrix} = 0.$$

Ekspansi kofaktor pada baris keempat menghasilkan

$$(-\psi - \lambda) \begin{vmatrix} r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K}\right) - \frac{\beta V^*(I+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \frac{\delta_U C}{K_C+C} - \lambda & -\frac{rU^*}{K} + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} \\ \frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \delta - \frac{\delta_I C}{K_C+C} - \lambda & \frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} \\ -\frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & \mathcal{B}\delta + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} - \gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0.$$

Dengan cara yang sama, ekspansi kofaktor pada baris ketiga diperoleh

$$[-\psi - \lambda] \left(-\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} - \gamma - \lambda \right) \begin{vmatrix} r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K}\right) - \frac{\beta V^*(I+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \frac{\delta_U C}{K_C+C} - \lambda & -\frac{rU^*}{K} + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \\ \frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \delta - \frac{\delta_I C}{K_C+C} - \lambda \end{vmatrix}$$

$$- \left(\mathcal{B}\delta + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right) \begin{vmatrix} r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K}\right) - \frac{\beta V^*(I+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \frac{\delta_U C}{K_C+C} - \lambda & -\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} \\ \frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & \frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} \end{vmatrix}$$



$$+ \left(-\frac{\beta V^*(V^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right) \begin{vmatrix} -\frac{rU^*}{K} + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} & -\frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} \\ -\frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \delta - \frac{\delta_I C}{K_C+C} & -\lambda - \frac{\beta U^*}{U^*+I^*+\alpha} \end{vmatrix} = 0.$$

Hasil perhitungan detail diberikan sebagaimana yang telah disajikan pada Lampiran 2, yaitu

$$\begin{aligned} & (-\psi - \lambda) \left[\left(\lambda^3 + \frac{1}{M} \left(\frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} g_1 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} \gamma + 1 \right) \lambda^2 \right) + \frac{1}{M} \left(g_1 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} \gamma g_1 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} g_2 g_3 + \right. \right. \\ & \left. \left. \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} g_4 - \mathcal{B} \delta - \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \frac{\beta V^*(I^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right) \lambda + \frac{1}{M} (g_2 g_3 + g_4) \left(1 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} \gamma \right) + \frac{1}{M} \left(\mathcal{B} \delta + \right. \right. \\ & \left. \left. \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right) \left(r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K} \right) - \frac{\delta_U g_3}{K_C+g_3} \right) + \frac{1}{M} \left(\frac{\beta V^*(I^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right) \left(-\frac{rU^*}{K} - \delta - \frac{\delta_I g_3}{K_C+g_3} \right) \right] = 0, \end{aligned}$$

dimana

$$g_1 = \frac{\beta V^*(I^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} + \frac{\delta_U C}{K_C+C} + \frac{\delta_I C}{K_C+C} + \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} + \delta - r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K} \right),$$

$$g_2 = \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} + \delta + \frac{\delta_I C}{K_C+C},$$

$$g_3 = \frac{\beta V^*(I^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} + \frac{\delta_U C}{K_C+C} - r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K} \right),$$

$$g_4 = \frac{\beta V^*(I^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \left(\frac{rU^*}{K} - \frac{\beta U^*V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right),$$

$$M = \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*},$$

dan diperoleh persamaan karakteristik seperti yang disajikan dalam Lampiran 2 sebagai berikut

$$\lambda^3 + m_1 \lambda^2 + m_2 \lambda + m_3 = 0. \tag{3.25}$$

Dengan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz, titik kesetimbangan interior E^* bersifat stabil asimtotik lokal jika memenuhi kondisi berikut

1. $m_1 > 0$,
2. $m_3 > 0$,
3. $m_1 m_2 - m_3 > 0$.

dengan

$$m_1 = \frac{1}{M} \left(\frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} g_1 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} \gamma + 1 \right),$$

$$m_2 = \frac{1}{M} \left(g_1 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} \gamma g_1 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} g_2 g_3 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} g_4 - \mathcal{B} \delta - \frac{\beta U^* V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} - \frac{\beta V^* (i^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right),$$

$$m_3 = \frac{1}{M} \left((g_2 g_3 + g_4) \left(1 + \frac{U^*+I^*+\alpha}{\beta U^*} \gamma \right) + \left(\mathcal{B} \delta + \frac{\beta U^* V^*}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right) \left(r \left(1 - \frac{2U^*+I^*}{K} \right) - \frac{\delta_U g_3}{K_C + g_3} \right) \right)$$

$$+ \frac{1}{M} \left(\frac{\beta V^* (i^*+\alpha)}{(U^*+I^*+\alpha)^2} \right) \left(-\frac{r U^*}{K} - \delta - \frac{\delta_I g_3}{K_C + g_3} \right).$$

Berdasarkan hasil analisis di atas, syarat eksistensi dan kestabilan titik kesetimbangan sistem persamaan (3.1) dapat dinyatakan dalam Tabel 3.1 berikut:

Tabel 3.1. Ringkasan Hasil Analisis Titik Kesetimbangan, Syarat Eksistensi Titik Kesetimbangan dan Kestabilan, serta Jenis Kestabilan

Titik Kesetimbangan	Syarat Eksistensi	Syarat Kestabilan Asimtotik Lokal
$E_0 = (0, 0, 0, \frac{\mu}{\psi})$	Tidak ada	$r < \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}}$
$E_1 = \left(K \left(1 - \frac{\delta_U C}{r(K_C + C)} \right), 0, 0, \frac{\mu}{\psi} \right)$	$r(\psi K_C + \mu) > \delta_U \mu$	$r < \frac{r(K_C + \frac{\mu}{\psi})}{\delta_U \frac{\mu}{\psi}} + 1$ $\delta x_1 + \gamma x_3 > \delta x_1 x_2 + \delta \gamma$ $\gamma + x_3 > \delta + x_1$
$E^* = (U^*, I^*, V^*, C^*)$	$\mathcal{B} \delta > \delta + \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}},$ $\frac{\beta U b \delta}{\beta U + U \gamma + \alpha \gamma} > \delta + \frac{\delta_U \frac{\mu}{\psi}}{K_C + \frac{\mu}{\psi}},$	$m_1 > 0,$ $m_3 > 0,$ $m_1 m_2 - m_3 > 0$

3.5 Simulasi Numerik

Simulasi numerik dilakukan dengan metode Runge Kutta orde 4 menggunakan *software* MATLAB untuk mengilustrasikan hasil analisis. Terdapat empat kasus yang disimulasikan pada pembahasan tesis ini, yaitu simulasi yang menunjukkan kestabilan titik kesetimbangan bebas tumor $E_0 = (0, 0, 0, \frac{\mu}{\psi})$,



kestabilan titik kesetimbangan bebas virus $E_1 = \left(K \left(1 - \frac{\delta_u \frac{\mu}{\psi}}{r(K_c + \frac{\mu}{\psi})} \right), 0, 0, \frac{\mu}{\psi} \right)$,

kestabilan titik kesetimbangan interior $E^* = (U^*, I^*, V^*, C^*)$, dan selanjutnya pada bagian akhir disajikan simulasi numerik pengaruh kemoterapi terhadap sel tumor terinfeksi (I).

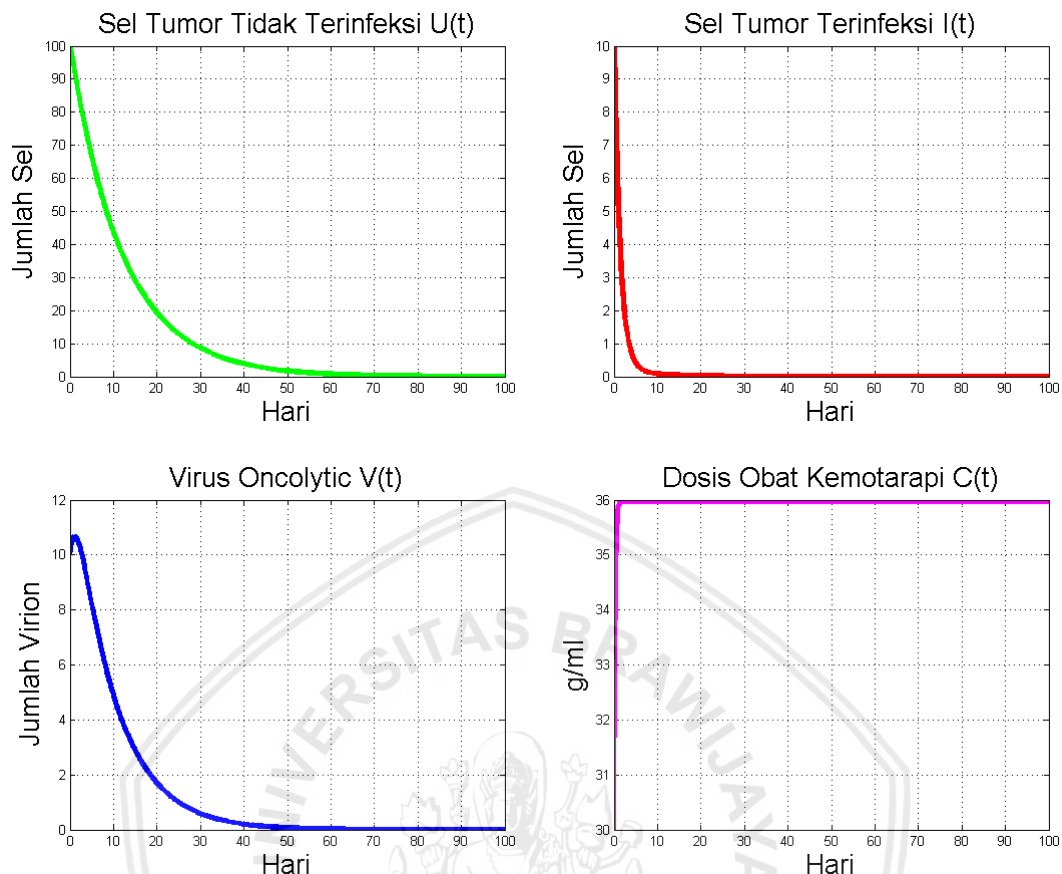
3.5.1. Simulasi Numerik Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Tumor E_0

Simulasi pertama dilakukan untuk menunjukkan kestabilan lokal titik kesetimbangan E_0 . Dipilih parameter $r = 0.1$, $K = 2139$, $\beta = 0.01$, $\alpha = 0.5$, $\delta_u = 50$, $K_c = 10000$, $\delta = 0.5$, $\delta_i = 60$, $\mathcal{B} = 0.5$, $\gamma = 0.1$, $\mu = 150$, dan $\psi = 4.17$. Berdasarkan nilai parameter tersebut, diperoleh titik kesetimbangan $E_0 = (0, 0, 0, 36)$ yang bersifat stabil asimtotik lokal karena syarat kestabilan dipenuhi

yaitu, $r = 0.1 < 0.1792114696 = \frac{\delta_u \frac{\mu}{\psi}}{K_c + \frac{\mu}{\psi}}$. Simulasi yang dilakukan selama 100 hari

dengan nilai awal $U(0) = 100$, $I(0) = 10$, $V(0) = 10$, $C(0) = 30$, perilaku solusi (U, I, V, C) konvergen menuju ke titik $(0, 0, 0, 36)$, yang ditunjukkan pada Gambar

3.1. Hal ini sesuai dengan hasil analisis pada Tabel 3.1 bahwa titik kesetimbangan bebas tumor E_0 bersifat stabil asimtotik lokal, sehingga dapat disimpulkan bahwa simulasi numerik mendukung hasil analisis. Titik kesetimbangan E_0 menyatakan bahwa dalam jangka waktu yang lama, tidak ada sel tumor, sel tumor terinfeksi dan tidak ada virus di dalam tubuh yang artinya kemoterapi sukses mengeliminasi sel tumor dan virus.



Gambar 3.1. Grafik Solusi Model Terapi Tumor pada Titik Kesetimbangan E_0

3.5.2. Simulasi Numerik Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Tumor (E_1)

Simulasi kedua dilakukan untuk menunjukkan sifat kestabilan lokal dari titik kesetimbangan E_1 , dengan nilai parameter $r = 0.206$, $K = 2000$, $\beta = 0.712$, $\alpha = 0.5$, $\delta_u = 40$, $K_c = 10000$, $\delta = 1$, $\delta_i = 60$, $B = 1$, $\gamma = 0.001$, $\mu = 203$, dan $\psi = 4.17$. Berdasarkan parameter tersebut, titik kesetimbangan E_1 eksis karena memenuhi syarat $r(\psi K_c + \mu) = 8632 > 8120 = \delta_u \mu$. Selanjutnya titik kesetimbangan bebas virus E_1 bersifat stabil asimtotik lokal karena memenuhi

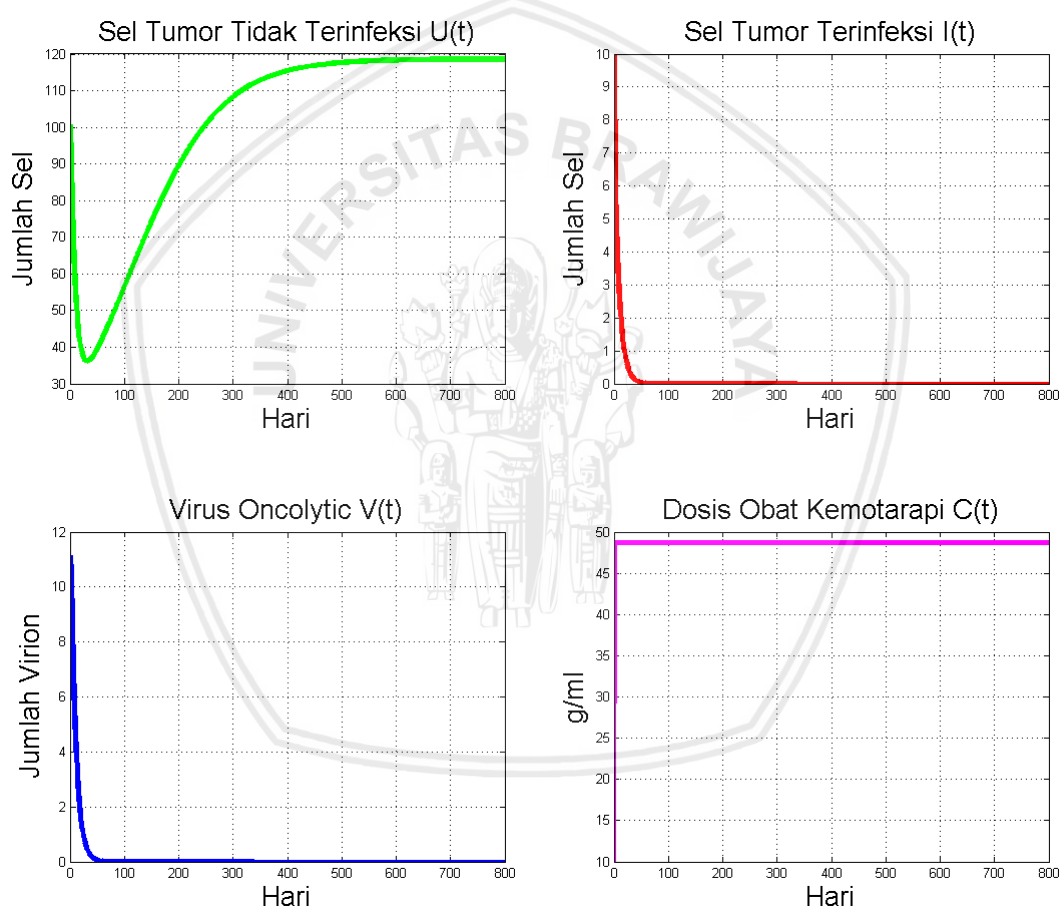
$$r = 0.206 < 2.063056404 = \frac{r(K_c + \frac{\mu}{\psi})}{\delta_u \frac{\mu}{\psi}} + 1,$$

$$\delta x_1 + \gamma x_3 = 0.708721057 > 0.501697631 = \delta x_1 x_2 + \delta \gamma,$$

dan

$$\gamma + x_3 = 0.291671312 > 0.290988271 = \delta + x_1.$$

Selanjutnya, dengan mengambil nilai awal $U(0) = 100$, $I(0) = 10$, $V(0) = 10$, $C(0) = 30$, solusi konvergen ke titik kesetimbangan $E_1 = (119,0,0,49)$. Hal tersebut menyatakan bahwa sel tumor terinfeksi dan populasi virus mengalami kepunahan. Kondisi ini dapat dikatakan bahwa virus tidak berhasil menginfeksi sel tumor. Oleh karena itu dapat disimpulkan bahwa terapi menggunakan virus *oncolytic* mengalami kegagalan atau tidak efektif. Hasil simulasi dapat dilihat dalam Gambar 3.2 berikut.



Gambar 3.2. Grafik Solusi Model Terapi Tumor pada Titik Kesetimbangan E_1

3.5.3. Simulasi Numerik Kestabilan Titik Kesetimbangan Interior E^*

Simulasi ketiga dilakukan untuk menunjukkan kestabilan titik kesetimbangan interior E^* . Dipilih parameter yang memenuhi syarat eksis yaitu $r = 1.8$, $K = 10000$, $\beta = 0.00085$, $\alpha = 0.5$, $\delta_u = 0.2$, $K_c = 10000$, $\delta = 0.2$, $\delta_i =$

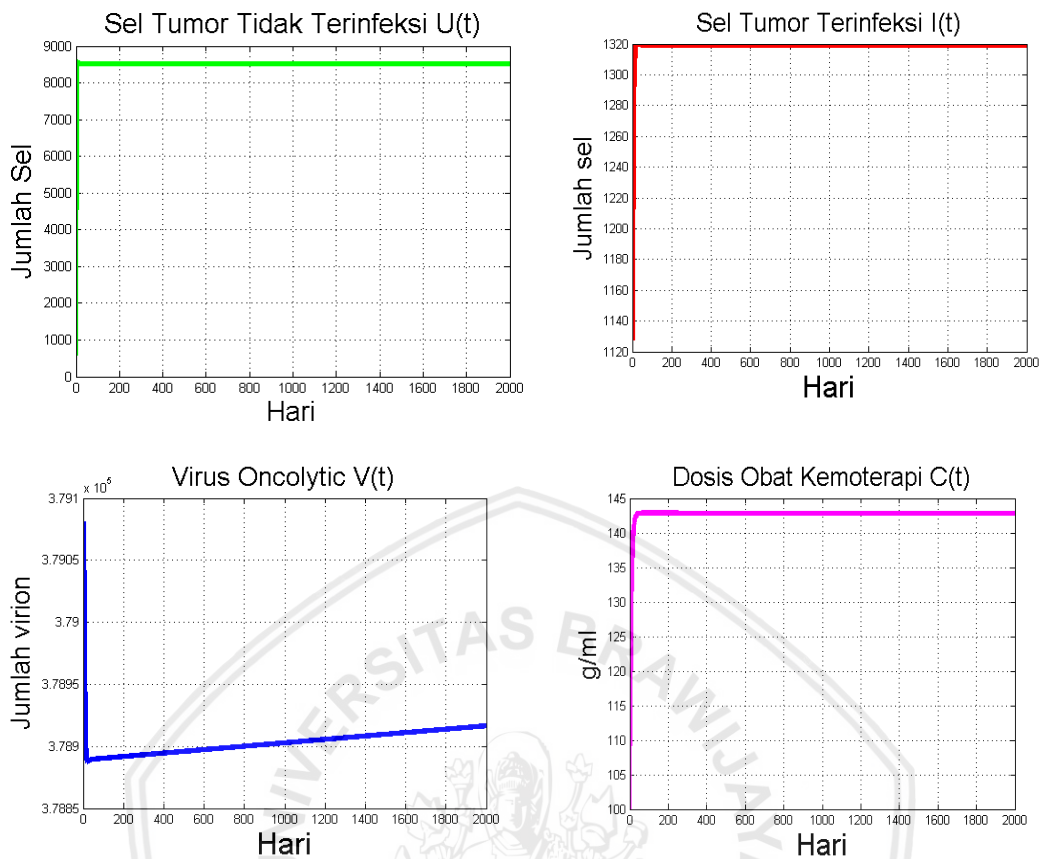
0.8, $\gamma = 0.0001$, $B = 1.2$, $\mu = 20$, dan $\psi = 0.14$. Berdasarkan nilai parameter tersebut diperoleh titik kesetimbangan interior $E^* = (8459, 1319, 379000, 143)$.

Titik kesetimbangan interior E^* eksis karena memenuhi kondisi berikut:

$$B\delta = 0.24 > 0.2112676056 = \delta + \frac{\delta_i \frac{\mu}{\psi}}{K_c + \frac{\mu}{\psi}},$$

dan $\frac{\beta U b \delta}{\beta U + U \gamma + \alpha \gamma} = 0.2147355 > 0.2112676 = \delta + \frac{\delta_i \frac{\mu}{\psi}}{K_c + \frac{\mu}{\psi}}$. Selanjutnya, titik

kesetimbangan interior $E^* = (8459, 1319, 379000, 143)$ memenuhi syarat kestabilan Routh-Hurwitz dengan $m_1 = 0.0295676 > 0$, $m_3 = 0.0000050 > 0$ dan $m_1 m_2 - m_3 = 0.0107811 > 0$. Nilai awal yang digunakan yaitu $U(0) = 600$, $I(0) = 1210$, $V(0) = 370000$, dan $C(0) = 100$. Hasil simulasi menunjukkan solusi konvergen menuju ke titik kesetimbangan interior $E^* = (8459, 1319, 379000, 142.8)$ kecuali untuk populasi virus terlihat mengalami perlambatan dan akan konvergen ke titik kesetimbangan jika waktu simulasi diperpanjang. Simulasi yang diperoleh mendukung hasil analisis pada subbab sebelumnya. Titik kesetimbangan E^* menyatakan bahwa di masa mendatang, sel tumor yang tidak terinfeksi (U), sel tumor terinfeksi (I), virus bebas (V) dan kemoterapi (C) tidak mengalami kepunahan. Infeksi yang terjadi merupakan kondisi yang diinginkan, sehingga dapat dikatakan bahwa terapi yang dilakukan berhasil.



Gambar 3.3. Grafik Solusi Model Terapi Tumor pada Titik Kesetimbangan E^*

3.5.4 Simulasi Numerik Pengaruh Kemoterapi Terhadap Sel Tumor Tidak Terinfeksi Virus dan Sel Tumor Terinfeksi Virus

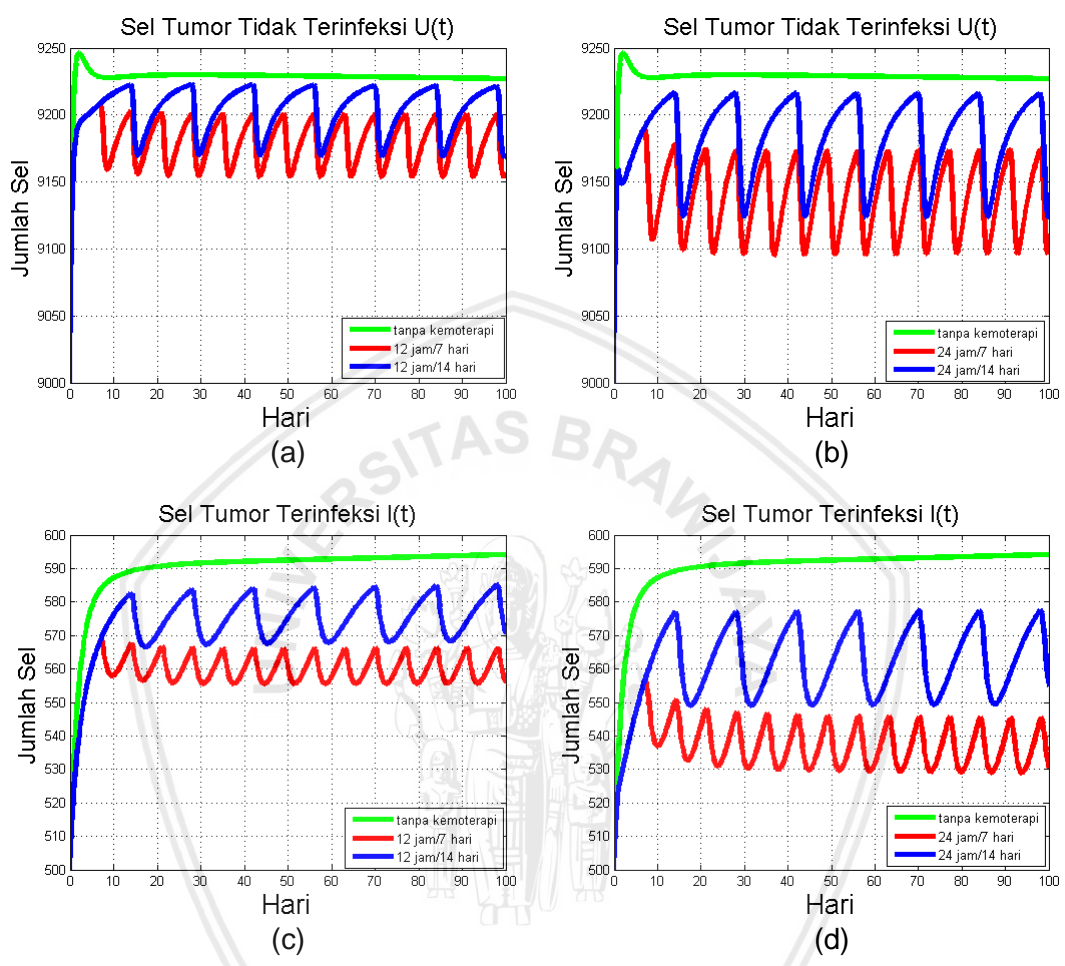
Pada bagian ini disajikan simulasi numerik untuk melihat pengaruh kemoterapi yang diberikan secara periodik terhadap sel tumor tidak terinfeksi virus (U) dan sel tumor terinfeksi virus (I). Parameter yang digunakan yaitu $r = 1.8$, $K = 10000$, $\beta = 0.00085$, $\alpha = 0.5$, $\delta_u = 0.5$, $K_c = 10000$, $\delta = 0.5$, $\delta_i = 1$, $\gamma = 0.0001$, $B = 1.2$, $\mu = 20$, dan $\psi = 0.14$. Cara pengobatan kemoterapi diasumsikan sebagai terapi primer dimana terapi tersebut diberikan tanpa adanya terapi radiasi dan pembedahan dengan tujuan untuk menghambat pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi virus (U) dan pertumbuhan sel tumor terinfeksi virus (I). Pemberian dosis obat kemoterapi secara periodik dapat didefinisikan sebagai berikut:

$$\mu(t) = \begin{cases} 500, & (n-1)T \leq t \leq (n-1)T + \tau \\ 0, & \text{Lainnya} \end{cases}, \quad (3.26)$$

dengan $n = 1, 2, 3, \dots, p$. Variabel T adalah interval periode kemoterapi, dan diambil $T = 7$ hari atau $T = 14$ hari. Sementara itu, durasi injeksi obat kemoterapi (τ) yang disimulasikan adalah 12 jam (0.5 hari) atau 24 jam (1 hari).

Pada Gambar 3.4(a) dan 3.4(b) dapat dilihat perbandingan pasien yang tidak diberikan kemoterapi maupun yang diberikan kemoterapi. Kemoterapi dilakukan selama 7 hari sekali dan 14 hari sekali, dengan durasi injeksi obat yang berbeda yaitu berlangsung selama 12 jam dan 24 jam di setiap awal periode. Dari hasil simulasi diketahui bahwa pasien dengan kemoterapi 7 hari sekali dengan durasi kemoterapi 24 jam, menunjukkan jumlah sel tumor tidak terinfeksi virus lebih sedikit dibandingkan kemoterapi 7 hari dengan durasi injeksi obat 12 jam, maupun kemoterapi 14 hari dengan durasi injeksi obat 12 jam dan 24 jam. Hal ini mengindikasikan bahwa semakin sering pasien diobati dengan memperpanjang durasi injeksi obat kemoterapi dapat menekan laju pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi. Selanjutnya pada Gambar 3.4(c) dan Gambar 3.4(d) diperlihatkan pengaruh kemoterapi terhadap sel tumor terinfeksi dengan periode dan durasi yang sama dengan sel tumor tidak terinfeksi. Hasil simulasi juga memperlihatkan bahwa kemoterapi 7 hari sekali dengan memperpanjang durasi kemoterapi menjadi 24 jam, jumlah sel terinfeksi lebih sedikit dibandingkan kemoterapi yang dilakukan baik dengan periode 7 hari dengan durasi injeksi obat 12 jam maupun dengan periode 14 hari dengan durasi injeksi obat 12 jam ataupun 24 jam. Akan tetapi, menurunnya jumlah sel tumor terinfeksi akibat kemoterapi merupakan kondisi yang tidak diinginkan karena infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor adalah kondisi yang diinginkan untuk menurunkan populasi sel tumor tidak terinfeksi virus.

Dari simulasi yang dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian kemoterapi dengan periode dan durasi pengobatan tertentu dapat menekan laju pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi maupun sel tumor terinfeksi virus.



Gambar 3.4 Pengaruh Kemoterapi terhadap Sel Tumor Tidak Terinfeksi Virus dan Sel Tumor Terinfeksi Virus

BAB IV

Penutup

4.1 Kesimpulan

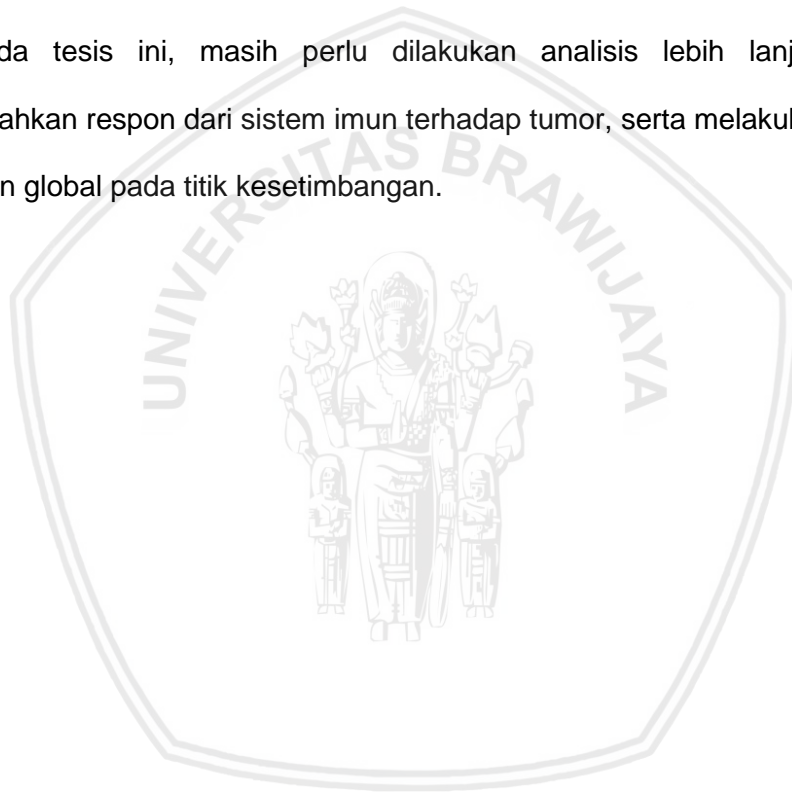
Berdasarkan hasil analisis dan pembahasan, dapat diambil kesimpulan sebagai berikut:

1. Telah dikonstruksi model terapi tumor menggunakan virus *oncolytic* dan kemoterapi dengan tingkat infeksi tersaturasi yang berbentuk sistem persamaan diferensial biasa nonlinear dengan empat variabel tak bebas yang menyatakan populasi sel tumor tidak terinfeksi, populasi sel tumor terinfeksi, populasi virus bebas, dan kemoterapi.
2. Dari hasil analisis diketahui bahwa setiap solusi yang eksis akan bernilai positif untuk setiap $t > 0$. Kemudian didapat tiga titik kesetimbangan yaitu, titik kesetimbangan bebas tumor E_0 , titik kesetimbangan bebas virus E_1 , dan titik kesetimbangan interior E^* . Titik kesetimbangan bebas tumor E_0 selalu eksis, sedangkan titik kesetimbangan bebas virus E_1 dan titik kesetimbangan interior E^* eksis dengan syarat. Titik kesetimbangan bebas tumor E_0 , mewakili kondisi ketika terapi berhasil dilakukan dimana tidak ada sel tumor, sel tumor terinfeksi dan virus di dalam tubuh. Titik kesetimbangan bebas virus E_1 , mewakili kondisi ketika virus *oncolytic* tidak efektif menginfeksi sel tumor, sedangkan titik kesetimbangan interior menyatakan kondisi ketika terapi virus *oncolytic* berhasil dilakukan dimana kondisi yang diharapkan adalah terjadinya infeksi antara virus dan tumor.
3. Kestabilan titik kesetimbangan E_0, E_1 dan E^* bersifat stabil asimtotik lokal dengan syarat tertentu.

4. Hasil simulasi numerik yang dilakukan menunjukkan kesesuaian dengan hasil analisis dinamik. Selain itu, dari hasil simulasi numerik tentang pengaruh kemoterapi diperoleh hasil bahwa durasi injeksi obat 12 jam dan 24 jam serta interval periode kemoterapi 7 hari dan 14 hari, dapat menekan laju pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi virus dan sel tumor terinfeksi virus.

4.2 Saran

Pada tesis ini, masih perlu dilakukan analisis lebih lanjut dengan menambahkan respon dari sistem imun terhadap tumor, serta melakukan analisis kestabilan global pada titik kesetimbangan.



Daftar Pustaka

- Agarwal, M. dan Bhadauria, A. S. 2011. Mathematical Modelling and Analysis of Tumor Therapy with Oncolytic Virus. *Applied Mathematics*. 2:131-140.
- Alligood, K. T., Sauer, D. dan Yorke, J. A. 2000. *Chaos: An Introduction to Dynamical System*. Springer-Verlag. New York.
- Baratawidjaja, K. G. dan Rengganis, I. 2009. *Imunologi Dasar edisi ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- Bellanti, J. A. 1993. *Imunologi III*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Boyce, W. E. dan DiPrima, R. C. 2012. *Elementary Differential Equation and Boundary Value Problems*. Tenth Edition. John Willey and Sons, Inc. New York.
- Dingli, D., Cascino, M. D., Josic, K., Russel, J. S. dan Bajzer, Z. 2006. Mathematical Modeling of Cancer Radiovirotherapy. *Mathematical Bioscience*. 199:55-78.
- Dingli, D., Carr, T. D., Josic, K. dan Russel, J. S. 2008. Modeling of cancer Virotherapy with Recombinant Measles Viruses. *Journal of Theoretical Biology*. 252:109-122.
- Finizio, N. dan Ladas, G. 1982. *Ordinary Differential Equation with Modern Applications*. Second Edition. Wadsworth. USA.
- Indonesian Oncology Pharmacist. 2013. Tujuan Perawatan Dengan Kemoterapi. <https://inaoncologypharmacist.wordpress.com/2013/12/>. Diakses tanggal 27 Februari 2019.
- Ikawati, D. 2016. A Dynamical Analysis on a Tumour Virotherapy Model with Standard Incident Rate. *The Journal of Tropical Life Science*. 7:16-22.
- Kartono. 1994. *Penuntun Belajar Persamaan Diferensial*. Andi Offset. Yogyakarta.

- Kemenkes, RI. 2015. *INFODATIN KANKER*. 2015. Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI. Departemen Kesehatan: Jakarta Selatan.
- Malinzi, J., Sibanda, P. dan Mamboundou, H. M. 2015. Analysis of Virotherapy In Solid Tumor Invasion. *Mathematical Biosciences and Engineering*. 263:102-110.
- Malinzi, J., Sibanda, P. dan Eladdadi, A. 2017. Modeling the Spatio Temporal Dynamics of Chemovirotherapy Cancer Treatment. *Journal of Biological Dynamics*. 11:244-274.
- Molles, M. C. 2002. *Ecology Concept and Applications*. Second Edition. McGraw-Hill. Mexico City.
- Murray, J. D. 2001. *Mathematical Biology: An Introduction, Third Edition*. Springer-Verlag, Inc. Berlin.
- Nagle, R. K., Saff, E. B. dan Snider, A. D. 2012. *Fundamentals of Differential Equation*. Pearson. New York.
- Novozhilov, A. S., Karev, G. P. dan Koonin, E. V. 2006. Mathematical Modelling of Tumor Therapy with Oncolytic Viruses. *Biology Direct*. 1:1-18.
- Robinson, R. C. 2004. *An Introduction to Dynamical Systems: Continuous and Discrete*. Prentice Hall Education. New Jersey.
- Sudiono, J. 2014. *Sistem Kekebalan Tubuh*. Penerbit Buku Kedokteran EGC. Jakarta.
- Tian, J. P. 2011. The Replicability of Oncolytic Virus: Defining Conditions In Tumor Virotherapy. *Mathematical Bioscience and Engineering*. 8:841-860.
- Verhulst, P.T. 1838. Notice sur la loi population poursuit dans son accroissement. *Correspondance Mathematique et Physique*. 10:113-121
- WHO. 2018. Cancer Report. Diambil dari <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/cancer>. Diakses tanggal 27 Februari 2019.

Wodarz, D. 2001. Viruses as antitumor weapons: Defining Conditions For Tumor Remission. *Cancer Research*. 61:3501-3507.

Wodarz, D. 2003. Gene Therapy for Killing p53-negative Cancer Cells: Use of Replicating Versus Nonreplicating Agents. *Human Gene Therapy*. 14:153-159.

