

**ANALISIS DINAMIK DAN KONTROL OPTIMAL
MODEL PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN TERAPI IMUN
MENGGUNAKAN SEL DENDRITIK**

TESIS



Oleh

**FIRMANSYAH RESKAL MOTULO
NIM. 166090400111011**

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

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS BRAWIJAYA
M A L A N G
2018**



ANALISIS DINAMIK DAN KONTROL OPTIMAL MODEL PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN TERAPI IMUNO- MENGGUNAKAN SEL DENDRITIK

TESIS

Universitas Brawijaya | Universitas Brawijaya | Universitas Brawijaya | Universitas Brawijaya

MANSYAH RESKAL MOTO NIM. 166000400111011

Telah dipertahankan di depan Komisi Pengujian
pada tanggal 23 Juli 2018
dan dinyatakan **LULUS**

Menyetujui,
Komisi Pembimbing

Ketua

Anggota

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

Drs. Abdul Rouf Alghofari, M.Sc., Ph.D.
NIP. 196709071992031001

**Mengetahui:
Ketua Program Studi Magister Matematika**

Mengetahui:

Dr. Noor Hidayat, M.Si.
NIP. 196112041988021001

IDENTITAS TIM PENGUJI

ANALISIS DINAMIK DAN KONTROL OPTIMAL MODEL PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN TERAPI IMUN MENGGUNAKAN SEL DENDRITIK

FIRMANSYAH RESKAL MOTULO

166090400111011

itas |

Program Studi

itas Brawijaya

Bidang Minat

: Magister Matematika

MATEMATIKA BIOLOGI

KOMISI PEMBIMBING

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

Anggota : Drs. Abdul Rouf Alghofari, M.Sc., Ph.D.

TIM DOSEN PENGUJI

Dosen Pengaji 1 : Dr. Isnani Darti, S.Si., M.Si.

Dosen Pengaji 2 : Nur Shofianah, S.Si., M.Si., Ph.D.

Tanggal Lijian : 23 Juli 2018

itas Br. SK Penguin

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 kutipan dan daftar pustaka.

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

Malang, 03 Juli 2018

Firmansyah Reskal Motulositas
NIM. 166090400111011

RIWAYAT HIDUP

Penulis, Firmansyah Reskal Motulo lahir di Ranowangko, Kecamatan Tombariri, Sulawesi Utara pada tanggal 09 September 1992. Penulis merupakan anak tunggal dari ayah Dober Motulo, S.Pd. dan ibu Deisje Agnes Repi. Penulis menyelesaikan pendidikan Taman Kanak-kanak (TK) di TK Katolik Santa Lucia Manado, Kota Manado, Sulawesi Utara pada tahun 1998 dan menempuh pendidikan sekolah dasar di Sekolah Dasar Katolik 3 Woloan, di Kota Tomohon, Sulawesi Utara dan lulus pada Sekolah Dasar GMIM PNIEL Kayawu, Kota Tomohon, Sulawesi Utara pada tahun 2004. Tahun 2007 penulis lulus dari Sekolah Menengah Pertama Swasta Kosgoro Kayawu, Kota Tomohon dan sebelumnya mengenyam pendidikan Sekolah Menengah Pertama Negeri di SMPN 1 Tomohon. Tahun 2010 lulus dari Sekolah Menegah Atas Kristen 1 Tomohon (SMA Kristen 1 Tomohon), Kota Tomohon, Sulawesi Utara. Penulis menyelesaikan pendidikan tingkat sarjana (S1) di Jurusan Pendidikan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Manado pada tahun 2014. Pada tahun 2016 penulis melanjutkan pendidikan tingkat Magister (S2) pada Program Studi Magister Matematika Jurusan Matematika, Fakultas MIPA, Universitas Brawijaya, Malang, Jawa Timur.

RINGKASAN

FIRMANSYAH RESKAL MOTULO, Program Studi Magister Matematika FMIPA Universitas Brawijaya, Juli 2018. Analisis Dinamik dan Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Tumor dengan Terapi Imun Menggunakan Sel Dendritik; Ketua Komisi Pembimbing: Trisilowati, Anggota Komisi Pembimbing: Abdul Rouf Alghofari.

Pada tesis ini, dibahas analisis dinamik dan kontrol optimal model pertumbuhan tumor dengan terapi imun menggunakan sel dendritik. Model pertumbuhan tumor pada tesis ini dinyatakan dalam empat kompartemen, yaitu kompartemen kepadatan sel tumor, kompartemen kepadatan sel CTLs yang berperan dalam membunuh sel tumor, kompartemen kepadatan sel T pembantu yang berperan dalam merangsang sel CTLs untuk membunuh tumor, dan kompartemen kepadatan sel dendritik yang berfungsi untuk membasmi keberadaan sel tumor di dalam tubuh. Model pertumbuhan tumor dengan terapi imun ini memiliki enam titik kesetimbangan yang terdiri dari tiga titik kesetimbangan bebas tumor dan tiga titik kesetimbangan endemik. Titik kesetimbangan bebas tumor menyatakan bahwa tubuh bebas dari adanya sel tumor, sehingga tidak terjadi penyebaran sel tumor di dalam tubuh. Titik kesetimbangan endemik merupakan titik kesetimbangan yang menyatakan terjadinya penyebaran sel tumor. Hasil analisis menyatakan bahwa titik kesetimbangan bebas tumor yaitu titik E_0 , E_1 , eksis tanpa syarat dan E_2 eksis dengan syarat tertentu, sedangkan untuk titik kesetimbangan endemik yaitu titik E_3 , E_4 , E_5 , eksis dengan syarat tertentu. Analisis kestabilan titik kesetimbangan bebas tumor menyatakan bahwa E_0 bersifat tak stabil dan E_1 , E_2 bersifat stabil dengan syarat tertentu dan titik kesetimbangan endemik E_3 bersifat tak stabil, E_4 , E_5 bersifat stabil dengan syarat tertentu. Masalah kontrol optimal model pertumbuhan tumor diselesaikan berdasarkan prinsip maksimum Pontryagin dan solusi numerik model disimulasikan dengan metode Sweep Maju-Mundur. Hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa terapi imun melalui sel dendritik, efektif dalam upaya menghambat pertumbuhan sel tumor.

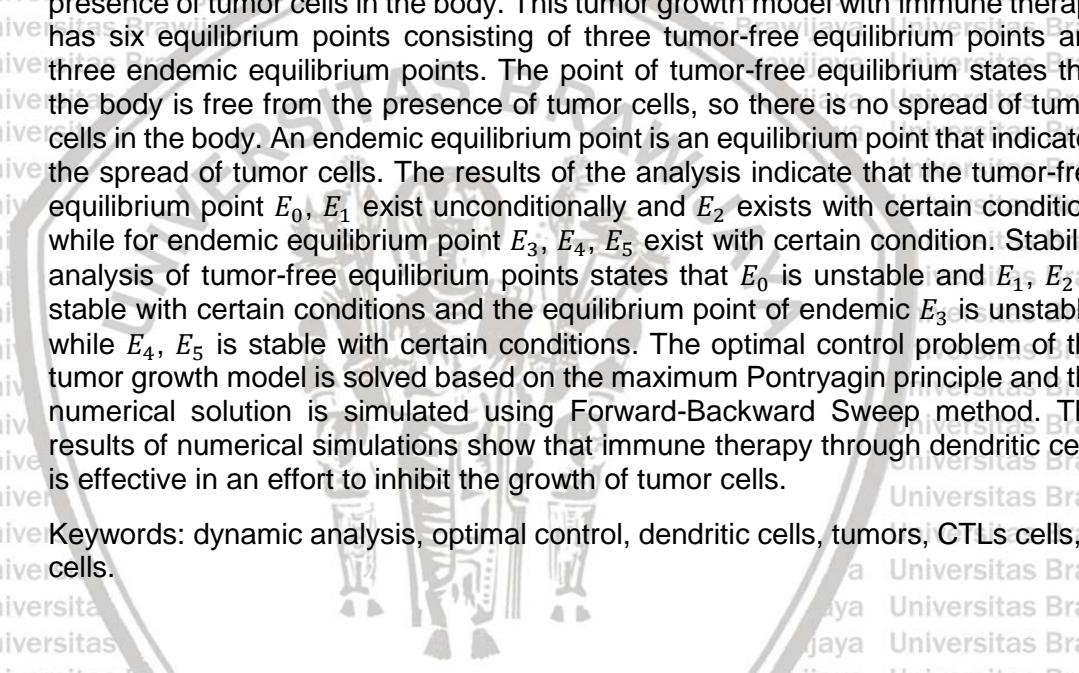
Kata kunci: analisis dinamik, kontrol optimal, sel dendritik, tumor, sel CTLs, sel T.

SUMMARY

FIRMANSYAH RESKAL MOTULO, Mathematics Master Study Program,
Faculty of Sciences, University of Brawijaya, July 2018. Dynamical Analysis and
Optimal Control of Tumor Growth Model with Dendritic Cells as Immunotherapy;
Supervisor: Trisilowati, Co-Supervisor: Abdul Rouf Alghofari.

In this thesis, dynamic analysis and optimal control of tumor growth model with immune therapy using dendritic cells are discussed. The tumor growth model of this thesis is expressed in four compartments, the tumor cell density compartment, the CTLs cell density compartment that plays a role in killing tumor cells, a helper T cell density compartment that plays a role in stimulating CTL cells to kill tumors, and dendritic cell density compartments that function to eradicate the presence of tumor cells in the body. This tumor growth model with immune therapy has six equilibrium points consisting of three tumor-free equilibrium points and three endemic equilibrium points. The point of tumor-free equilibrium states that the body is free from the presence of tumor cells, so there is no spread of tumor cells in the body. An endemic equilibrium point is an equilibrium point that indicates the spread of tumor cells. The results of the analysis indicate that the tumor-free equilibrium point E_0 , E_1 exist unconditionally and E_2 exists with certain condition, while for endemic equilibrium point E_3 , E_4 , E_5 exist with certain condition. Stability analysis of tumor-free equilibrium points states that E_0 is unstable and E_1 , E_2 is stable with certain conditions and the equilibrium point of endemic E_3 is unstable, while E_4 , E_5 is stable with certain conditions. The optimal control problem of the tumor growth model is solved based on the maximum Pontryagin principle and the numerical solution is simulated using Forward-Backward Sweep method. The results of numerical simulations show that immune therapy through dendritic cells is effective in an effort to inhibit the growth of tumor cells.

Keywords: dynamic analysis, optimal control, dendritic cells, tumors, CTLs cells, T cells.



KATA PENGANTAR

Segala puji dan syukur penulis ucapkan kehadiran Tuhan Yesus Kristus yang telah memberikan berkat dan tuntunan kasih anugerah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan tesis ini yang berjudul **“Analisis Dinamik dan Kontrol Optimal Model Pertumbuhan Tumor dengan Terapi Imun Menggunakan Sel Dendritik”** sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Magister dalam bidang Matematika.

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

1. Rektor Universitas Brawijaya, Prof. Dr. Ir. Nuhfil Hanani AR., M.S.
2. Dekan FMIPA Universitas Brawijaya, Drs. Adi Susilo, M.Si., Ph.D.
3. Dra. Trisilowati, M.Sc. Ph.D., selaku Ketua Komisi Pembimbing dan Drs. Abdul Rouf Alghofari, M.Sc.,Ph.D. selaku Anggota Komisi Pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan bimbingan, saran, dan motivasi kepada penulis selama penggeraan dan penyusunan tesis ini.
4. Dr. Isnani Darti, S.Si.,M.Si selaku dosen penguji I dan Nur Shofianah, S.Si.,M.Si.,Ph.D., selaku dosen penguji II yang telah memberikan kritik dan saran selama penggeraan dan penyusunan tesis ini.
5. Ratno Bagus Edy Wibowo, S.Si., M.Si., Ph.D. selaku Ketua Jurusan Matematika dan Dr. Noor Hidayat, M.Si., selaku Ketua program Studi Magister Matematika FMIPA Universitas Brawijaya
6. 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.

7. Ayahanda Dober Motulo S. Pd., tercinta, Ibu Oske Maria Manoppo tercinta,
Ibunda Deisje Agnes Repi dan Ayah Rahmat Mudjimu serta keluarga besar
penulis yang tiada henti mendoakan dan memberikan dukungan kepada
penulis.

8. Keluarga besar S2 Matematika 2016 atas kerjasama, dukungan, kebersamaan, dan semangat selama ini.

9. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu.

Penulis menyadari bahwa masih terdapat kekurangan dalam penulisan tesis
ini. Oleh sebab itu, penulis mengharapkan kritik dan saran dari pembaca melalui
email sfirmansyah058@gmail.com atau s_firmansyah@icloud.com. Akhir kata,
semoga tesis dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan semua pihak pada
umumnya.

Malang, Juli 2018

Firmansyah Reskal Motulo
NIM. 166090400111011

DAFTAR ISI	
HALAMAN JUDUL
HALAMAN PENGESAHAN
HALAMAN IDENTITAS TIM PENGUJI
HALAMAN PERNYATAAN ORISINALITAS
HALAMAN RIWAYAT HIDUP
RINGKASAN
SUMMARY
KATA PENGANTAR
DAFTAR ISI
DAFTAR TABEL
DAFTAR GAMBAR
BAB I	PENDAHULUAN
	1.1. Latar Belakang Masalah
	1.2. Rumusan Masalah
	1.3. Tujuan Penelitian
BAB II	TINJAUAN PUSTAKA
	2.1. Sistem Dinamik
	2.2. Sistem Otonomus
	2.3. Teori Kontrol Optimal
	2.4. Metode Sweep Maju-Mundur
	2.5. Model Pertumbuhan Tumor
BAB III	PEMBAHASAN
	3.1. Konstruksi Model
	3.2. Titik Kesetimbangan
	3.3. Kestabilan Titik Kesetimbangan
	3.4. Simulasi Numerik Model Sistem Dinamik
	3.5. Penyelesaian Masalah Kontrol Optimal
	3.6. Simulasi Numerik Model dengan Kontrol Optimal

BAB IV KESIMPULAN DAN SARAN

4.1. Kesimpulan

61

4.2. Saran

62

DAFTAR PUSTAKA

SERTIFIKAT BEBAS PLAGIASI



**DAFTAR TABEL**

Tabel 2.1. Kriteria kestabilan dengan melihat determinan dan trace 13

Tabel 3.1. Tabel eksistensi dan syarat kestabilan 48



	DAFTAR GAMBAR	
Gambar 3.1.	Grafik Solusi Kestabilan Titik Kesetimbangan E_1	50
Gambar 3.2.	Grafik Solusi Kestabilan Titik Kesetimbangan E_2	51
Gambar 3.3.	Grafik Solusi Kestabilan Titik Kesetimbangan E_4	52
Gambar 3.4.	Grafik Solusi Kestabilan Titik Kesetimbangan E_5	53
Gambar 3.5.	Grafik Simulasi Sistem (3.1) dengan Kontrol $u(t)$	60
Gambar 3.6.	Profil Kontrol Terapi Imun $u(t)$	60



BAB I

PENDAHULUAN

1.1.3 Latar Belakang Masalah

Salah satu jenis penyakit yang tidak menular (*Non-communicable diseases* atau NCD) namun sangat berbahaya yang sampai saat ini masih menjadi perhatian di berbagai negara adalah kanker. Kanker merupakan istilah umum untuk sekelompok besar penyakit yang dapat menyerang bagian tubuh manapun. Oleh sebab itu penyakit kanker sangat ditakuti oleh masyarakat karena sering menyebabkan kematian bagi penderitanya. Salah satu ciri penyakit kanker adalah terjadinya sel abnormal yang tumbuh secara cepat melampaui batas normal sehingga menyerang bagian tubuh kemudian menyebar ke organ lain. Menurut Kamus Besar Bahasa Indonesia, proses penyebaran penyakit dari satu organ ke organ yang lain disebut metastasis. Dalam penyebaran penyakit kanker, metastasis menjadi penyebab utama kematian bagi penderitanya (*World Health Organization* atau WHO, 2017).

Faktor penyebab timbulnya kanker salah satunya adalah tumor, secara umum tumor dibagi menjadi dua, yaitu tumor jinak dan tumor ganas (kanker). Tumor jinak tidak bersifat kanker, hanya saja mirip dengan kanker karena pertumbuhannya adalah hasil dari sel-sel yang tidak normal dan tidak menyebar ke organ lain, sedangkan tumor ganas memiliki kemampuan berkembang biak secara tak terkendali untuk bermetastasis (menyebar) ke bagian tubuh dan menyerang jaringan sekitarnya. Kanker terbentuk dari sel-sel yang tidak normal serta tidak stabil dan dapat berkembang melalui aliran darah, sistem peredaran darah, dan sistem limfat (Chalimah, 2017). Kanker muncul dari transformasi sel

normal menjadi sel tumor dalam proses *multistage* yang umumnya berkembang dari tahap pra-kanker menjadi tumor ganas. Perubahan ini terjadi dari hasil interaksi antara faktor genetik seseorang dan tiga faktor eksternal, yaitu karsinogen fisik, seperti radiasi ultraviolet dan pengionan; karsinogen kimia seperti asbes, komponen asap tembakau, aflatoksin (kontaminasi makanan), dan arsen (kontaminasi air minum); dan karsinogen biologis seperti infeksi dari virus, bakteri atau parasit tertentu (WHO, 2017).

Penderita kanker di seluruh dunia terus mengalami peningkatan, baik negara-negara barat maupun negara-negara bagian Asia. Berdasarkan data WHO (2010), jumlah penderita kanker di seluruh dunia bertambah setiap tahun, yaitu mendekati angka sekitar 7 juta orang dengan dua per tiga diantaranya berada di negara-negara yang sedang berkembang. Banyaknya populasi kematian akibat kanker diproyeksikan meningkat sebesar 15% secara global dalam selang waktu antara tahun 2010 sampai 2020 hingga mencapai 44 juta kematian. Peningkatan tertinggi diperkirakan sebesar 20% terjadi di negara-negara Afrika, Asia Tenggara, dan Mediterania Timur, akan tetapi negara-negara yang diperkirakan mempunyai jumlah angka kematian tertinggi pada tahun 2020 adalah negara-negara di Asia Tenggara (10,4 juta kematian) dan Pasifik Barat (12,3 juta kematian), sedangkan untuk kematian di seluruh dunia akibat kanker pada tahun 2015 mencapai 8,8 juta orang (WHO, 2015).

Pada dekade mendatang, kanker diprediksi sebagai penyebab kematian yang menjadi perhatian di seluruh dunia. Oleh sebab itu, peningkatan prevalensi penyakit kanker sulit dihindari. Hal ini cukup menjadi perhatian publik karena jika tidak ada penanganan lanjut maka penderita kanker di seluruh dunia akan meningkat secara signifikan pada tahun 2030, dimana sekitar 26 juta penduduk



dunia terinfeksi kanker dan 17 juta diantaranya meninggal karena kanker (WHO, 2010). Ironisnya, laju pertumbuhan orang yang terinfeksi penyakit ini lebih cepat terjadi pada negara miskin dan berkembang (*International Union Against Cancer*, 2009). Di Indonesia, diperkirakan terdapat 100 penderita baru per 100.000 penduduk tiap tahunnya. Ini berarti dari jumlah 237 juta penduduk terdapat sekitar 237.000 penderita kanker baru setiap tahunnya. Berdasarkan hal tersebut, data empiris menunjukkan bahwa data kematian akibat kanker dari tahun ke tahun terus mengalami peningkatan. Menurut hasil Riset Kesehatan Dasar (2013), sekitar 4,5% atau 1,4 per mil kematian pada semua umur disebabkan oleh kanker ganas. Kanker menjadi penyebab kematian nomor tujuh setelah stroke, TB (*Tubercle Bacillus*), cedera, perinatal, dan diabetes.

Beberapa cara yang dapat dilakukan untuk menghambat pertumbuhan tumor, yaitu melalui radiasi dan penggunaan obat. Selain itu, dapat juga dilakukan melalui terapi imun (*Immunotherapy*) dengan menggunakan sel dendritik atau *dendritic cells* (DCs) yang disebut vaksinasi sel dendritik. Vaksin sel dendritik adalah bentuk terapi kekebalan tubuh baru yang digunakan untuk mengobati kanker (Palucka dkk., 2010). Sel dendritik merupakan APC (*Antigen Presenting Cell*) paling efektif karena letaknya yang strategis, yaitu di tempat-tempat dimana mikroba dan antigen asing masuk ke dalam tubuh serta berada di sekitar organ-organ yang menjadi target bakteri atau berkembangnya sel abnormal (Bratawijaya., 2006). Berdasarkan fungsinya terdapat dua jenis sel dendritik, yaitu *conventional dendritic cells* (cDCs) dan *plasmacytoid dendritic cells* (pDCs). Fungsi utama cDCs, yaitu berperan dalam mengenali antigen yang kemudian dipresentasikan ke sel T ($CD4^+T$) serta mengeluarkan beberapa



molekul penting, sedangkan pDCs memiliki peran dalam menghasilkan interferon antivirus dalam tubuh (Malissen dkk., 2012). Secara umum, dapat digambarkan bahwa peran sel dendritik terhadap penyakit tumor atau infeksi lainnya dimulai dari mengenali antigen yang dihasilkan oleh pertumbuhan sel abnormal, kemudian mengeluarkan molekul seperti sitokin untuk mengaktifkan sel T dengan mempresentasikan antigen melalui *Major Histocompatibility Complex* (MHC) atau *Human Leucocyte Antigen* (HLA).

Analisis tentang model pertumbuhan tumor telah dilakukan oleh beberapa peneliti, antara lain Kirschner dan Panetta (1998), membahas model matematika tentang pertumbuhan tumor dan interaksinya dengan terapi imun. Berdasarkan penelitian Kirschner dan Panetta yang mendeskripsikan dinamika antara sel tumor, sel kekebalan tubuh, dan IL-2, membuktikan bahwa terapi imun dengan sitokin interleukin-2 (IL-2) dapat meningkatkan sistem kekebalan tubuh. Sel $CD4^+T$ merupakan sel yang mengatur respon kekebalan tubuh menggunakan sitokin sebagai signal untuk menstimulus imun dan merespon dengan cara yang tepat untuk membasi tumor.

DePillis dkk. (2001), melakukan penelitian tentang model penyebaran tumor yang dinyatakan dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa. Pada penelitian ini digunakan pendekatan kontrol optimal untuk mengendalikan pertumbuhan sel tumor dengan terapi obat. Dalam model tersebut terdapat empat subpopulasi, yaitu sel tumor, *host cells*, sel imun, dan terapi obat. Analisis kestabilan model ditentukan dengan tanpa adanya kontrol, selanjutnya kontrol optimal diaplikasikan dengan tujuan untuk meminimumkan jumlah sel tumor.

Lima tahun kemudian DePillis dkk. (2006), mengembangkan model pertumbuhan tumor dengan menggabungkan terapi imun dan kemoterapi. Hasil



simulasi numerik menunjukkan bahwa kemoterapi atau terapi imun saja tidak cukup untuk mengendalikan pertumbuhan tumor, sedemikian sehingga diasumsikan bahwa dengan mengkombinasikan dua terapi dapat menghilangkan sel seluruh tumor.

Pada tahun 2013 DePillis dkk. menganalisis model matematika dengan memberikan perlakuan berupa terapi pada penyakit melanoma menggunakan sel dendritik. Dalam model tersebut, DePillis dkk. memodifikasi model Ludewig dkk. (2004) dengan mendeskripsikan interaksi antara sel dendritik, organ, dan sel tumor. Pada tahun yang sama, Trisilowati dkk. melakukan penelitian tentang kontrol optimal menggunakan sel dendritik untuk menghambat pertumbuhan tumor. Sharma dan Samanta (2013) melakukan penelitian tentang model pertumbuhan tumor dan interaksinya dengan sistem imun menggunakan obat kemoterapi. Analisis model pertumbuhan tumor dilakukan dengan mempertimbangkan efek interaksi tumor, imun dan obat kemoterapi. Model tersebut terdiri dari empat komponen, yaitu (i) sel T yang tidak dapat menyerang dan menghancurkan sel tumor secara langsung, namun melepaskan sitokin interleukin-2 yang merangsang CTLs (*Cytotoxic T-Lymphocytes*) dan mengubahnya menjadi sel CTLs yang aktif, (ii) sel CTLs aktif yang dapat menyerang, menghancurkan, atau bahkan menelan sel tumor, (iii) sel tumor, dan (iv) obat kemoterapi. Selanjutnya pada tahun 2017, Rangel dkk. melakukan penelitian kontrol optimal model murine untuk mengukur efektivitas sel dendritik. Model tersebut terdiri dari sel tumor, sel T CD4⁺, sel T CD8⁺ atau CTLs, antigen yang memuat sel dendritik, IL-2, sel T TGF- β ⁺ sebagai sel penghambat, IFN- γ yang meningkatkan regulasi MHC kelas 1, dan M_l merupakan banyaknya MHC kelas 1 untuk setiap sel melanoma.



Berbeda dari penelitian sebelumnya, pada tesis ini dibahas analisis dinamik dan kontrol optimal model pertumbuhan tumor dengan terapi imun berdasarkan hasil modifikasi model penelitian Sharma dan Shamanta (2013). Pada penelitian Sharma dan Samanta (2013) dibahas perilaku dinamik dari sistem tumor imun dengan kemoterapi dan kontrol optimal, sedangkan pada tesis ini konstruksi model dilakukan menggunakan terapi imun dengan melibatkan sel dendritik. Selanjutnya dilakukan analisis dinamik terhadap model yang telah dikonstruksi dengan menentukan titik kesetimbangan, analisis kestabilan titik kesetimbangan, dan menyelesaikan masalah kontrol optimal pada model dengan tujuan untuk meminimumkan sel tumor serta biaya terapi imun.

1.2. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang, beberapa pokok permasalahan dalam penelitian ini, yaitu sebagai berikut:

1. bagaimana konstruksi model pertumbuhan tumor dengan terapi imun menggunakan sel dendritik,
2. bagaimana titik kesetimbangan dan analisis kestabilan model,
3. bagaimana penyelesaian kontrol optimal pada model dengan terapi imun,
4. bagaimana hasil simulasi numerik model dengan dan tanpa kontrol.

1.3. Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, adapun tujuan penelitian ini sebagai berikut:

1. mengkonstruksi model pertumbuhan tumor dengan terapi imun menggunakan sel dendritik,



2. menentukan titik kesetimbangan dan menganalisis kestabilan model,
3. menyelesaikan masalah kontrol optimal pada model dengan terapi imun,
4. mensimulasikan model dengan dan tanpa kontrol.



TINJAUAN PUSTAKA

Adapun definisi dan teorema yang menjadi dasar teori dalam penelitian ini terbagi dalam beberapa subbab antara lain: sistem dinamik, sistem otonomus, titik kesetimbangan, analisis kestabilan, dan penyelesaian masalah kontrol optimal.

2.1. Sistem Dinamik

Sistem dinamik adalah suatu sistem yang bergantung pada waktu, dimana kondisi yang akan datang dapat diketahui bila kondisi di masa sekarang diketahui. Sistem dinamik dikategorikan menjadi dua macam, yaitu sistem dinamik diskrit dan sistem dinamik kontinu. Sistem dinamik diskrit menggunakan waktu diskrit dan dinyatakan dalam bentuk persamaan (Alligood dkk., 2000), yaitu

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

Sementara itu, sistem dinamik kontinu menggunakan waktu kontinu dan dinyatakan sebagai sistem persamaan diferensial berikut,

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

Pada penelitian ini, sistem dinamik yang dibahas merupakan sistem dinamik kontinu.

2.2. Sistem Otonomus

Berikut diberikan suatu persamaan diferensial biasa,

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = \vec{f}(\vec{x}), \vec{x} \in \mathbb{R}^n. \quad (2.1)$$

Sistem persamaan (2.1) disebut sebagai sistem otonomus jika fungsi \vec{f} tidak bergantung secara eksplisit terhadap variabel bebas t , tetapi bergantung pada variabel tak bebas \vec{x} (Boyce dan DiPrima, 2012).

Terdapat definisi untuk mempelajari perilaku titik kesetimbangan dari sistem otonomus, berikut diberikan definisi yang diperlukan.

Definisi. 2.2.1. (Titik Kesetimbangan)

Berdasarkan sistem (2.1), titik \vec{x}^* yang memenuhi $\vec{f}(\vec{x}^*) = \vec{0}$ disebut titik kritis sistem (2.1). Titik kritis \vec{x}^* merupakan solusi sistem (2.1) yang mempunyai nilai

konstan, karena memenuhi kondisi $\frac{d\vec{x}}{dt} = \vec{0}$. Kondisi yang menyebabkan $\frac{d\vec{x}}{dt} = \vec{0}$ disebut keadaan setimbang, sehingga titik yang memenuhinya disebut dengan titik kesetimbangan (Boyce dan DiPrima, 2012).

Definisi. 2.2.2. (Kestabilan Titik Kesetimbangan)

Sifat titik kesetimbangan \vec{x}^* (Boyce dan DiPrima, 2012) adalah sebagai berikut:

- a) **Stabil**, jika $\forall \varepsilon > 0, \exists \delta > 0$ sedemikian hingga setiap solusi $\vec{x} = \vec{\Phi}(t)$ pada sistem (2.1), ketika saat $t = 0$ berlaku $\|\vec{\Phi}(0) - \vec{x}^*\| < \delta$, ada untuk setiap t yang bernilai positif dan berlaku $\|\vec{\Phi}(t) - \vec{x}^*\| < \varepsilon$, untuk setiap $t \geq 0$.

b) **Stabil asimtotik**, jika \vec{x}^* stabil dan terdapat δ_0 , dimana $\delta_0 > 0$ sedemikian hingga jika suatu solusi $\vec{x} = \vec{\Phi}(t)$ memenuhi $\|\vec{\Phi}(0) - \vec{x}^*\| < \delta_0$

maka,

c) **Tidak stabil**, apabila titik tersebut tidak memenuhi sifat (a).

2.2.1. Sistem Otonomus Linear

Pandang sistem otonomus linear orde satu berikut,

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= p_{11}x + p_{12}y + p_{13}v, \\ \frac{dy}{dt} &= p_{21}x + p_{22}y + p_{23}v, \\ \frac{dv}{dt} &= p_{31}x + p_{32}y + p_{33}v.\end{aligned}\tag{2.2}$$

dengan $p_{ij} \in \mathbb{R}$, untuk $i, j = 1, 2, 3$. Sistem persamaan (2.2) dapat ditulis kembali

dalam bentuk $\frac{d\vec{x}}{dt} = P\vec{x}$, dengan $\vec{x} = (x, y, v)^T$ dan $P = \begin{bmatrix} p_{ij} \end{bmatrix}$ disebut sebagai

matriks koefisien. Titik kesetimbangan sistem (2.2) berbentuk $\vec{x}^* = (0, 0, 0)$

dengan syarat $\det(P) \neq 0$.

Kestabilan titik $\vec{x}^* = \vec{0}$ bergantung pada nilai eigen matriks P yang

diperoleh dengan menyelesaikan persamaan $\det(P - \lambda I) = 0$. Sifat yang

menghubungkan antara kestabilan titik kesetimbangan $\vec{x}^* = \vec{0}$ dengan nilai eigen

matriks P dinyatakan dalam Teorema 2.1 berikut (Mattheij dan Molenaar, 2002).



Teorema 2.1. Misalkan $\lambda_i, i=1,2,3$ adalah nilai-nilai eigen matriks P , berlaku kondisi:

1. Jika $\operatorname{Re}(\lambda_i) < 0 \forall i=1,2,3$, maka $\vec{x}^* = \vec{0}$ **stabil asimtotik**.
2. Jika $\operatorname{Re}(\lambda_i) \leq 0 \forall i=1,2,3$, maka $\vec{x}^* = \vec{0}$ **stabil**, tetapi tidak stabil asimtotik.
3. Jika kondisi (1) dan (2) tidak dipenuhi, maka $\vec{x}^* = \vec{0}$ **tidak stabil**.

Pada sistem otonomus linear, terdapat beberapa kasus yang tanda dari nilai eigen matriks koefisinya sulit ditentukan, sehingga digunakan kriteria Routh-Hurwitz untuk menentukan kestabilan titik kesetimbangannya.

Teorema 2.2. Misalkan persamaan karakteristik untuk sistem otonomus linear

$$\frac{d\vec{x}}{dt} = P\vec{x}, \vec{x} \in \mathbb{R}^n$$
 berdimensi n adalah

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

$a_n \neq 0$. Maka kestabilan titik kesetimbangan persamaan (2.2) dapat ditentukan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz tanpa harus menentukan nilai eigen.

Persamaan karakteristik tersebut memiliki akar-akar real negatif jika dan hanya jika

$$D_1 = a_1 > 0, D_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0,$$

$$D_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0, \dots, D_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots \\ \vdots & \vdots & \vdots & \ddots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_k \end{vmatrix} > 0$$



dengan $k = 1, 2, \dots, n$.

Jika persamaan karakteristik memenuhi kriteria Routh-Hurwitz, maka titik kesetimbangan sistem persamaan (2.2) bersifat stabil. Untuk persamaan karakteristik berderajat tiga dengan bentuk umum

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0,$$

kriteria Routh-Hurwitz yang harus dipenuhi adalah (Murray, 2002):

1. $a_1 > 0$,
2. $a_3 > 0$,
3. $a_1a_2 - a_3 > 0$.

Selain menggunakan Teorema (2.1) atau Teorema (2.2), pada sistem otonomus berdimensi dua juga dapat digunakan tanda *trace* dan determinan matriks P sebagai kriteria untuk menentukan kestabilan $\vec{x}^* = \vec{0}$.

Misalkan matriks koefisien sistem otonomus linear dua dimensi adalah

$$P = \begin{bmatrix} a & b \\ c & d \end{bmatrix}.$$

Persamaan karakteristik matriks tersebut diperoleh dari persamaan

$$\det \begin{pmatrix} a - \lambda & b \\ c & d - \lambda \end{pmatrix} = 0,$$

yaitu $\lambda^2 - (a+d)\lambda + (ad - bc) = 0$ dengan $\text{trace}(P) = a + d$ dan

$\det(P) = ad - bc$. Akar persamaan karakteristik tersebut adalah $\lambda_{1,2} =$

$$\frac{\text{trace}(P) \pm \sqrt{D}}{2}, \quad \text{dengan } D = (\text{trace}(P))^2 - 4\det(P).$$

Oleh sebab itu, syarat kestabilan $\vec{x}^* = \vec{0}$ dapat diperoleh berdasarkan ketentuan nilai *trace* dan determinan seperti pada Tabel 2.1 (Panfilov, 2004).



Tabel 2.1. Kriteria kestabilan dengan melihat tanda *trace* dan determinan.

$\det(P)$	$\text{trace}(P)$	$\text{diskriminan}(D)$	Nilai Eigen	Kestabilan
> 0	≥ 0	$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Tidak Stabil
				Tidak Stabil
	< 0	$\lambda_{1,2} = a \pm ib, a > 0$	$\lambda_{1,2} = a \pm ib, a > 0$	Tidak Stabil
				Stabil
	$= 0$	$\lambda_{1,2} = \pm ib$	$\lambda_{1,2} = \pm ib$	Stabil Asimtotik
				Stabil Asimtotik
< 0	≥ 0	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Tidak Stabil Pelana
				Tidak Stabil Pelana
	< 0	$\lambda_{1,2} = a \pm ib, a < 0$	$\lambda_{1,2} = a \pm ib, a < 0$	Tidak Stabil Pelana

2.2. Sistem Otonomus Nonlinear

Misal diberikan sistem otonomus nonlinear sebagai berikut:

$$\frac{dx_i}{dt} = f_i(x_1, x_2, \dots, x_n), \forall i = 1, 2, \dots, n. \quad (2.3)$$

Jika fungsi f_i pada sistem persamaan (2.3) memiliki turunan parsial yang kontinu di titik kesetimbangan $\vec{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$, maka deret Taylor fungsi f_i di sekitar \vec{x}^* adalah

$$f_i(x_1, x_2, \dots, x_n) = f_i(\vec{x}^*) + \frac{\partial f_i(\vec{x}^*)}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \frac{\partial f_i(\vec{x}^*)}{\partial x_2}(x_2 - x_2^*) + \dots + \frac{\partial f_i(\vec{x}^*)}{\partial x_n}(x_n - x_n^*) + \eta_i(x_1, x_2, \dots, x_n), \quad (2.4)$$

dengan $\eta_i(x_1, x_2, \dots, x_n)$ adalah suku sisa, $i = 1, 2, \dots, n$.



repository.ub.ac.id

Hampiran orde satu terhadap f_i menghasilkan suku sisa yang memenuhi sifat

$$\lim_{(x) \rightarrow (\vec{x}^*)} \frac{\eta_i(x_1, x_2, \dots, x_n)}{\|\vec{w}\|} = 0, \quad (2.5)$$

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

Karena $\frac{dx_1}{dt} = \frac{d}{dt}(x_1 - x_1^*), \frac{dx_2}{dt} = \frac{d}{dt}(x_2 - x_2^*), \dots, \frac{dx_n}{dt} = \frac{d}{dt}(x_n - x_n^*)$, maka

ketika persamaan (2.4) disubstitusikan pada persamaan (2.5) diperoleh matriks berikut

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f_1(\vec{x}^*) \\ f_2(\vec{x}^*) \\ \vdots \\ f_n(\vec{x}^*) \end{bmatrix} + J(\vec{x}^*) \begin{bmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \eta_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ \eta_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{bmatrix}, \quad (2.6)$$

dengan

$$J(\vec{x}^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\vec{x}^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\vec{x}^*)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1(\vec{x}^*)}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(\vec{x}^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(\vec{x}^*)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2(\vec{x}^*)}{\partial x_n} \\ \vdots & \dots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\vec{x}^*)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\vec{x}^*)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n(\vec{x}^*)}{\partial x_n} \end{bmatrix}. \quad (2.7)$$

Matriks J disebut sebagai matriks Jacobi atau *partial derivative matrix*. Karena $f_1(\vec{x}^*) = 0, f_2(\vec{x}^*) = 0, \dots, f_n(\vec{x}^*) = 0$, dan $\vec{w} = (x_1 - x_1^*, x_2 - x_2^*, \dots, x_n - x_n^*)^T$, maka persamaan (2.6) dapat ditulis menjadi



dengan $\vec{\eta} = (\eta_1, \eta_2, \dots, \eta_n)^T$. Jika \vec{x} berada cukup dekat dengan \vec{x}^* , maka \vec{w}

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = J\vec{w} + \vec{\eta}, \quad (2.8)$$

bernilai sangat kecil.

Berdasarkan persamaan (2.8), jika $\vec{w} \rightarrow \vec{0}$ maka $\vec{\eta} \rightarrow \vec{0}$ sehingga $\vec{\eta}$ dapat diabaikan dan sistem otonomus nonlinear (2.3) dapat dihampiri oleh sistem otonomus linear

$$\frac{d\vec{w}}{dt} = J\vec{w}. \quad (2.9)$$

Apabila $x_1 = x_1^*, x_2 = x_2^*, \dots, x_n = x_n^*$, maka diperoleh $\vec{w}^* = \vec{0}$ yang merupakan titik kesetimbangan sistem linear hampiran.

Proses pendekatan persamaan nonlinear menjadi persamaan linear disebut linearisasi di sekitar titik kesetimbangan (Boyce dan DiPrima, 2012). Kriteria kestabilan titik kesetimbangan sistem otonomus nonlinear diberikan pada Teorema 2.3 berikut (Robinson, 2004).

Teorema 2.3. (Sifat Kestabilan Sistem Otonomus Nonlinear)

Diketahui sistem otonomus nonlinear (2.3), titik kesetimbangan sistem tersebut mempunyai sifat:

1. **Stabil asimtotik**, jika titik kesetimbangan sistem hasil linearisasi stabil asimtotik,
2. **Tidak stabil**, jika titik kesetimbangan sistem memiliki hasil linearisasi tidak stabil.
3. **Tidak dapat ditentukan**, jika terdapat nilai eigen dari matriks Jacobi yang memiliki bagian real nol.

Teorema 2.3 menerangkan bahwa kestabilan titik kesetimbangan sistem nonlinear dapat didekati dengan kestabilan titik kesetimbangan sistem linear hampir di sekitar titik tersebut, sehingga diperoleh kestabilan yang bersifat lokal.

2.3. Teori Kontrol Optimal

Dalam masalah kontrol optimal, variabel yang termuat pada sistem persamaan diferensial disebut sebagai variabel-variabel *state*. Variabel-variabel *state* akan dikendalikan dengan diberikan perlakuan berupa fungsi kontrol yang sesuai. Fungsi kontrol yang dimaksud dapat mempengaruhi perilaku *state* sedemikian sehingga dapat mengoptimalkan fungsional objektif (fungsi tujuan) yang diberikan.

Secara umum, fungsional objektif berbentuk integral dari suatu fungsi yang bergantung pada variabel *state* dan variabel kontrol. Misalkan didefinisikan $\vec{x}(t)$ adalah *state* dan $\vec{u}(t)$ adalah variabel kontrol, maka permasalahan kontrol optimal secara sederhana adalah menentukan $x^*(t)$ dan $u^*(t)$ yang mengoptimalkan fungsional objektif.

Secara matematis (Lenhart dan Workman, 2007) untuk masalah minimisasi dapat dituliskan sebagai:

$$\min_{\vec{u}} \int_{t_0}^t \vec{f}(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)) dt, \quad (2.10)$$

dengan kendala

$$\vec{x}'(t) = \vec{g}(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)), \quad (2.11)$$

dan nilai awal

$$\vec{x}(t_0) = \vec{x}_0,$$



dalam hal ini fungsional objektif yang dimaksud adalah

$$J(\vec{u}) = \int_{t_0}^{t_1} \vec{f}(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)) dt.$$

2.3.1. Syarat Perlu Kontrol Optimal

Teknik atau cara utama untuk menyelesaikan masalah kontrol optimal

adalah dengan menentukan syarat perlu yang memenuhi kondisi optimal dan *state*. Pada tahun 1950, Pontryagin mengusulkan syarat perlu yang dikenal sebagai fungsi *adjoint*. Fungsi *adjoint* digunakan untuk menambahkan persamaan diferensial pada fungsional objektif (Lenhart dan Workman, 2007).

Pada masalah kontrol optimal, u^* didefinisikan sebagai kondisi optimal dan x^* adalah *state* yang sesuai dengan kondisi optimal, serta diasumsikan u^* dan x^* eksis.

Misalkan $h(t)$ adalah fungsi kontinu sepotong-sepotong dan $\varepsilon \in \mathbb{R}$ adalah suatu konstanta, maka dapat dibentuk suatu kontrol baru sebagai

$$u^\varepsilon(t) = u^*(t) + \varepsilon h(t). \quad (2.13)$$

Misalkan x^ε adalah *state* yang bersesuaian dengan u^ε , maka persamaan *state* dapat dituliskan sebagai

$$\frac{d}{dt} x^\varepsilon(t) = g(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)). \quad (2.14)$$

Ketika x^ε dan x^* dimulai dari titik awal yang sama $x^\varepsilon(t_0) = x_0$, maka berlaku $x^\varepsilon(t) \rightarrow u^*(t)$ untuk semua t ketika $\varepsilon \rightarrow 0$. Selanjutnya, untuk setiap t juga berlaku,

$$\left. \frac{\partial u^\varepsilon(t)}{\partial \varepsilon} \right|_{\varepsilon=0} = h(t). \quad (2.15)$$



Adapun fungsi objektif variabel u^ε adalah

$$J(u^\varepsilon) = \int_{t_0}^{t_1} f(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)) dt.$$

Jika suatu fungsi *adjoint* yang dinotasikan dengan $\sigma(t)$ pada $[t_0, t_1]$ didefinisikan sebagai berikut

sebagai berikut

$$\int_{t_0}^t \frac{d}{dt} [\sigma(t) x^\varepsilon(t)] dt = \sigma(t_1) x^\varepsilon(t_1) - \sigma(t_0) x^\varepsilon(t_0)$$

maka dapat ditulis sebagai

$$\int_{t_0}^{t_1} \frac{d}{dt} [\sigma(t) x^\varepsilon(t)] dt + \sigma(t_0) x^\varepsilon(t_0) - \sigma(t_1) x^\varepsilon(t_1) = 0.$$

Tanpa mengubah nilai fungsional objektif, $J(u^\varepsilon)$ dapat dinyatakan sebagai

$$\begin{aligned} J(u^\varepsilon) &= \int_{t_0}^{t_1} \left[f(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)) + \frac{d}{dt} [\sigma(t) x^\varepsilon(t)] \right] dt + \sigma(t_0) x^\varepsilon(t_0) \\ &= \int_{t_0}^{t_1} \left[f(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)) + \sigma'(t) x^\varepsilon(t) + \sigma(t) g(t, x^\varepsilon(t), u^\varepsilon(t)) \right] dt \\ &\quad + \sigma(t_0) x^\varepsilon(t_0) - \sigma(t_1) x^\varepsilon(t_1). \end{aligned}$$

Diketahui bahwa nilai optimum J terhadap variabel kontrol u adalah u^* .

Berdasarkan syarat perlu nilai optimum suatu fungsional, diperoleh turunan

$J(u^\varepsilon)$ terhadap ε adalah 0. Dengan cara matematis dapat dituliskan sebagai,

$$= \frac{d}{d\varepsilon} J(u^\varepsilon) \Big|_{\varepsilon=0} = \lim_{\varepsilon \rightarrow 0} \frac{J(u^\varepsilon) - J(u^0)}{\varepsilon}$$

Persamaan (2.17) dapat dijabarkan sebagai berikut

$$0 = \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \Big|_{\epsilon=0}$$

$$\equiv \int_{t_0}^{t_1} \left[f(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) + \sigma(t) x^\epsilon(t) + \sigma(t) g(t, x^\epsilon(t), u^\epsilon(t)) \right] dt \Big|_{\epsilon=0}$$

$$- \frac{d}{d\epsilon} \sigma(t_1) x^\epsilon(t_1) \Big|_{\epsilon=0}.$$

Berdasarkan aturan rantai untuk fungsi f dan g diperoleh

$$0 = \frac{d}{d\epsilon} J(u^\epsilon) \Big|_{\epsilon=0}$$

$$= \int_{t_0}^{t_1} f_x \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + f_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} + \sigma'(t) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + \sigma(t) \left(g_x \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon} + g_u \frac{\partial u^\epsilon}{\partial \epsilon} \right) \Big|_{\epsilon=0} dt$$

$$- \sigma(t_1) \frac{dx^\epsilon}{d\epsilon}(t_1) \Big|_{\epsilon=0}$$

$$= \int_{t_0}^{t_1} \left[\left(f_x + \sigma(t) g_x + \sigma'(t) \frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t_1) \right) \Big|_{\epsilon=0} + (f_x + \sigma(t) g_u) h(t) \right] dt$$

$$- \sigma(t_1) \frac{dx^\epsilon}{d\epsilon}(t_1) \Big|_{\epsilon=0}.$$
(2.18)

Persamaan (2.18) disederhanakan dengan memilih fungsi *adjoint* sedemikian

sehingga koefisien $\frac{\partial x^\epsilon}{\partial \epsilon}(t) \Big|_{\epsilon \rightarrow 0}$ adalah nol. Dipilih persamaan *adjoint* berikut

$$\sigma'(t) = - \left[f_x(t, x^*(t), u^*(t)) + \sigma(t) g_x(t, x^*(t), u^*(t)) \right] dt.$$

Selain itu diambil nilai batas yang disebut kondisi transversal, yaitu

$$\sigma(t_1) = 0.$$

Karena $h(t)$ adalah sebarang fungsi, maka $h(t)$ dapat dipilih sebagai berikut

$$h(t) = f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \sigma(t) g_u(t, x^*(t), u^*(t)).$$
(2.19)

Akibatnya berlaku:



$$0 = \int_{t_0}^t (f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \sigma(t) g_u(t, x^*(t), u^*(t))^2) dt. \quad (2.20)$$

Berdasarkan persamaan (2.19) diperoleh fungsi yang memenuhi kondisi optimal, yaitu

$$(f_u(t, x^*(t), u^*(t)) + \sigma(t) g_u(t, x^*(t), u^*(t))) = 0. \quad (2.21)$$

Persamaan (2.20) dikatakan syarat perlu kontrol optimal dengan kondisi optimal dan state harus memenuhi persamaan tersebut. Syarat perlu ini dapat ditentukan berdasarkan fungsi Hamilton yang didefinisikan sebagai

$$H(t, x, u) = f(t, x, u) + \sigma(t) g(t, x, u). \quad (2.22)$$

Fungsi Hamilton akan dioptimalkan terhadap u pada x^* . Kondisi ini dapat dituliskan sebagai berikut.

$$\text{Kondisi Optimal : } \frac{\partial H}{\partial u} = 0 \Rightarrow f_u + \sigma(t) g_u = 0, \quad (2.23)$$

$$\text{Persamaan Adjoint : } \sigma'(t) = -\frac{\partial H}{\partial x} \Rightarrow \sigma' = -(f_x + \sigma(t) g_x), \quad (2.24)$$

$$\text{Kondisi Transversal : } \sigma(t_1) = 0,$$

dengan persamaan state didefinisikan sebagai :

$$x' = g(t, x, u) = \frac{\partial H}{\partial \sigma}, \quad x(t_0) = x_0. \quad (2.25)$$

2.3.2. Teori Kontrol Optimal untuk Beberapa Variabel

Misalkan $\bar{x}(t) = [x_1(t), \dots, x_n(t)]$, $\bar{u}(t) = [u_1(t), \dots, u_m(t)]$, masalah kontrol optimal secara umum dapat dituliskan sebagai berikut (Lenhart dan Workman, 2007):

dengan kendala

$$\min_{\vec{u}} \int_{t_0}^T f(t, \vec{x}(t), \vec{u}(t)) dt,$$

Andaikan \vec{u}^* adalah vektor yang memuat variabel kontrol pada kondisi optimal dan \vec{x}^* adalah vektor state yang bersesuaian dengan variabel kontrol.

Berdasarkan kendala (2.26) diperlukan n adjoint untuk n state, sehingga dibentuk vektor yang memuat variabel adjoint $\vec{\sigma}(t) = [\sigma_1(t), \dots, \sigma_n(t)]$ dengan masing-masing σ_i adalah variabel adjoint yang bersesuaian dengan x_i .

Didefinisikan fungsi Hamilton sebagai berikut

$$H(t, \vec{x}, \vec{u}, \sigma) = f(t, \vec{x}, \vec{u}) + \vec{\sigma}(t) \cdot \vec{g}(t, \vec{x}, \vec{u}), \quad (2.28)$$

dengan operator \cdot merupakan perkalian dalam vektor atau menjadi

$$H(t, \vec{x}, \vec{u}, \sigma) = f(t, \vec{x}, \vec{u}) + \sum_{i=1}^n \sigma_i(t) g_i(t, \vec{x}, \vec{u}). \quad (2.29)$$

Selanjutnya akan ditentukan variabel \vec{u}^* yang meminimumkan $H(t, \vec{x}^*, \vec{u}, \sigma)$ dengan \vec{u} pada setiap t . Dalam hal ini, $\vec{u}^*, \vec{x}^*, \vec{\sigma}$ harus memenuhi kondisi berikut:

$$x_i(t) = \frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = g_i(t, \vec{x}, \vec{u}), \quad x_i(t_0) = x_{i0}, \quad \forall i = 1, \dots, n. \quad (2.30)$$

$$\sigma_j(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_j}, \quad \sigma_j(t_1) = 0, \quad \forall j = 1, \dots, n. \quad (2.31)$$



universitas Brawijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u_k}, \quad \text{pada } u_k^*, \quad \forall k=1,\dots,m.$$
 Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

Jika batas yang terdapat pada kontrol adalah $a_k \leq u_k \leq b_k$, maka kondisi optimal menjadi

$$u_k^* = \begin{cases} a_k, & u_k^* < a_k \\ u_k^*, & a_k \leq u_k^* \leq b_k \\ b_k, & u_k^* > b_k \end{cases} \quad (2.33)$$

2.3.3. Prosedur Penyelesaian Masalah Kontrol Optimal

Adapun prosedur atau langkah-langkah untuk menyelesaikan masalah iijaya
kontrol optimal dengan menggunakan syarat perlu dari prinsip Pontryagin adalah iijaya
sebagai berikut.

- ## 1. Membentuk fungsi Hamilton

$$H(t, \vec{x}, \vec{u}, \sigma) = f(t, \vec{x}, \vec{u}) + \sum_{i=1}^n \sigma_i(t) g_i(t, \vec{x}, \vec{u}).$$

2. Menentukan persamaan *state* dan persamaan *adjoint*

$$\dot{x}_i(t) = \frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = g_i(t, \vec{x}, \vec{u}), \quad x_i(t_0) = x_{i0}(t), \quad i=1,\dots,n.$$

$$\sigma_i(t) = -\frac{\partial H}{\partial x_i}, \quad \sigma_j(t_1) = \phi_{xj}(\vec{x}(t_1)), \quad j=1, \dots, m.$$

3. Menentukan μ^* yang memenuhi kondisi stasioner

$$0 = \frac{\partial H}{\partial u}, \quad \forall u_k, k = 1, \dots, m.$$

4. Menentukan sistem optimal dengan mensubstitusikan u_k^* pada konsinyasi sifat dan adiant

Pada pembahasan selanjutnya, istilah *adjoint* diganti dengan *costate*.

2.4. Metode Sweep Maju-Mundur

Pandang masalah kontrol optimal (2.26) dengan fungsi kendala pada (2.27) telah diketahui kondisi awal untuk persamaan state dengan kondisi akhir costate.

Berdasarkan hal itu, salah satu metode numerik yang dapat digunakan untuk menyelesaikan masalah kontrol optimal adalah metode Sweep Maju-Mundur (Lenhart dan Workman, 2007).

Berikut adalah prosedur atau langkah-langkah yang digunakan pada metode Sweep Maju-Mundur:

1. menentukan nilai tebakan awal untuk masing-masing variabel kontrol u_j untuk $j = 1, \dots, m$, berdasarkan interval yang ditentukan,
2. menyelesaikan \vec{x}_i dengan nilai awal $\vec{x}(t_0) = \vec{x}_0$ dan nilai u_j menggunakan metode Runge-Kutta orde 4 langkah maju,
3. menyelesaikan $\vec{\sigma}_i$ dengan kondisi transversal $\vec{\sigma}(t_1) = 0$, nilai \vec{u}_j dan \vec{x}_i menggunakan metode Runge-Kutta orde 4 langkah mundur,
4. memperbarui nilai u_j dengan mensubstitusikan nilai \vec{x}_i dan $\vec{\sigma}_i$ pada karakteristik kontrol optimal,
5. memeriksa kekonvergenan solusi, yaitu apabila nilai galat atau eror dari variable state, costate, dan kontrol dalam iterasi saat ini dan sebelumnya sangat kecil maka nilai tersebut merupakan solusi. Tetapi jika nilai galatnya tidak sangat kecil maka kembali ke langkah 2.

2.5. Model Pertumbuhan Tumor

Konstruksi model pertumbuhan tumor yang dikembangkan oleh Sharma

dan Samanta (2013) menggunakan obat sebagai alternatif untuk menghambat



pertumbuhan sel tumor. Dalam model ini terdapat empat kompartemen yang terdiri dari, kepadatan sel tumor (T), sel CTLs yang aktif (I_H), sel T pembantu (I_R), kemoterapi menggunakan obat (D). Model ini melibatkan asumsi yang dideskripsikan sebagai berikut:

- i. Populasi sel tumor diasumsikan tumbuh secara logistik ketika sel CTLs tidak aktif dan tidak diberikan obat kemoterapi,
- ii. Sel tumor dihancurkan oleh sel CTLs yang aktif.
- iii. Ketika sel CTLs aktif memburuh sel tumor, dengan sendirinya sel CTLs akan hilang bersama dengan tumor yang dihancurkan.
- iv. Sel T tidak dapat menyerang dan menghancurkan sel tumor secara langsung, namun melepaskan sitokin interleukin-2 yang merangsang CTLs (*Cytotoxic T-Lymphocytes*) dan mengubahnya menjadi sel CTLs yang aktif.
- v. Sel T pembantu juga diasumsikan tumbuh secara logistik ketika tidak adanya obat kemoterapi.
- vi. Obat kemoterapi selain menghancurkan sel tumor juga menghancurkan sel T pembantu dan sel CTL aktif; artinya obat kemoterapi memiliki efek negatif pada kekebalan tubuh.

Model yang dikembangkan oleh Sharma dan Samanta (2013), dinyatakan dalam bentuk sistem persamaan diferensial sebagai berikut:



dengan kondisi awal $T(0) \geq 0$, $I_H(0) \geq 0$, $I_R(0) \geq 0$, $D(0) \geq 0$, di mana,

T : kepadatan sel tumor,

I_H : kepadatan sel CTLs (*hunting CTL cells*),

I_R : kepadatan sel T pembantu (*helper T-cells*),

D : kemoterapi menggunakan obat,

r_1 : laju intrinsik sel tumor,

r_2 : laju intrinsik sel T pembantu,

p_1 : *reciprocal carrying capacity* untuk sel tumor,

p_2 : *reciprocal carrying capacity* untuk sel T pembantu,

α_1 : laju kematian sel tumor akibat sel CTLs,

α_2 : laju kematian sel CTLs menjadi tidak aktif setelah membunuh sel tumor,

β : laju perubahan dari sel T pembantu menjadi sel CTLs,

e : laju kematian sel CTLs,



γ_1 : laju pelurusan obat kemoterapi,

u : dosis obat kemoterapi yang diberikan,

q_{11} : koefisien respon obat kemoterapi terhadap sel tumor,

q_{21} : koefisien respon obat kemoterapi terhadap sel CTLs,

q_{31} : koefisien respon obat kemoterapi terhadap sel T pembantu.

Dalam penelitian yang dikembangkan oleh Sharma dan Samanta (2013),

terdapat enam titik kesetimbangan, yaitu

a) Titik kesetimbangan *trivial*, $E_0\left(0, 0, 0, \frac{u}{\gamma_1}\right)$, yang menyatakan bahwa sel

tumor, sel CTLs, dan sel T pembantu tidak terdapat di dalam tubuh.

b) Titik kesetimbangan *persistent tumor*:

$$1. E_1(\bar{T}, 0, 0, \bar{D}), \text{ dengan } \bar{T} = \left(\frac{r_1\gamma_1 - q_{11}u}{p_1 r_1 \gamma_1} \right), \bar{D} = \frac{u}{\gamma_1},$$

$$2. E_2(\hat{T}, 0, \hat{I}_R, \hat{D}), \text{ dengan } \hat{T} = \left(\frac{r_1\gamma_1 - q_{11}u}{p_1 r_1 \gamma_1} \right), \hat{I}_R = \frac{(r_2\gamma_1 - q_{31}u)}{p_2 r_2 \gamma_1},$$

$$\hat{D} = \frac{u}{\gamma_1};$$

c) Titik kesetimbangan bebas tumor:

$$1. E_3(0, 0, \tilde{I}_R, \tilde{D}), \text{ dengan } \tilde{I}_R = \left(\frac{r_2\gamma_1 - q_{31}u}{p_2 r_2 \gamma_1} \right), \tilde{D} = \frac{u}{\gamma_1},$$

$$2. E_4(0, I_H, \bar{I}_R, \bar{D}), \text{ dengan }$$



$I_H = \left(\frac{1}{\beta^2 \gamma_1} \right) (r_2 \beta \gamma_1 - e p_2 r_2 \gamma_1 - q_{31} \beta u - p_2 q_{21} r_2 u)$,
 $\check{D} = \frac{u}{\gamma_1}$, yang menyatakan bahwa populasi bebas dari sel tumor.

d) Titik kesetimbangan *coexisting*: $E^*(T^*, I_H^*, I_R^*, D^*)$, dengan

$$T^* = \left(p_2 r_2 \alpha_1 (q_{21} u + e \gamma_1) - \beta (r_2 \alpha_1 \gamma_1 + q_{11} u \beta - q_{31} \alpha_1 u - r_1 \beta \gamma_1) \right) \times \left((p_1 r_1 \beta^2 - p_2 r_2 \alpha_1 \alpha_2) \right)^{-1},$$

$$I_H^* = \left(p_2 r_2 \alpha_2 (q_{11} u - r_1 \gamma_1) - p_1 r_1 (p_2 q_{21} r_2 u + q_{31} \beta u + e p_2 r_2 \gamma_1 - r_2 \beta \gamma_1) \right) \times \left((p_1 r_1 \beta^2 - p_2 r_2 \alpha_1 \alpha_2) \right)^{-1},$$

$$I_R^* = \left(q_{31} \alpha_1 \alpha_2 u + p_1 r_1 \beta (q_{21} u + e \gamma_1) - \alpha_2 (q_{11} \beta u + r_2 \alpha_1 \gamma_1 - r_1 \beta \gamma_1) \right) \times \left((p_1 r_1 \beta^2 - p_2 r_2 \alpha_1 \alpha_2) \right)^{-1},$$

$$D^* = \frac{u}{\gamma_1}.$$

Adapun sifat kestabilan untuk masing-masing titik kesetimbangan sebagai berikut:

1) E_0 eksis dan bersifat stabil jika $u > \frac{r_1 \gamma_1}{q_{11}}$ dan $u > \frac{r_2 \gamma_1}{q_{31}}$.

2) E_1 eksis dan bersifat stabil asimtotik lokal jika $\frac{r_2 \gamma_1}{q_{31}} < u < \frac{r_1 \gamma_1}{q_{11}}$.

3) E_2 eksis dan bersifat stabil asimtotik lokal jika $u < \frac{r_1 \gamma_1}{q_{11}}$, $u < \frac{r_2 \gamma_1}{q_{31}}$.

$\beta < \frac{\alpha_1 \hat{T} + d + q_2 \hat{D}}{\hat{I}_R}$.

- 4) E_3 eksis dan bersifat stabil asimtotik lokal jika $\frac{r_1\gamma_1}{q_{11}} < u < \frac{r_2\gamma_1}{q_{31}}$, $\beta < \frac{e\gamma_1 + q_{21}u}{\gamma_1 \hat{I}_R}$.
- 5) E_4 eksis dan bersifat stabil asimtotik lokal jika $u < \frac{(\beta - ep_1)r_2\gamma_1}{q_{31}\beta + p_2q_{21}r_2}$.
- 6) E^* eksis dan bersifat stabil asimtotik lokal jika:
- $p_1r_1\beta^2 - p_2r_2\alpha_1\alpha_2 > 0$,
 - $p_2r_2\alpha_1(q_{21}u + e\gamma_1) - \beta(-q_{31}\alpha_1u + q_{11}\beta u + r_2\alpha_1\gamma_1 - r_1\beta\gamma_1) \geq 0$,
 - $p_2r_2\alpha_2(q_{11}u + r_1\gamma_1) - p_1r_1(p_2q_{21}r_2u + q_{31}\beta u + ep_2r_2\gamma_1 - r_2\beta\gamma_1) > 0$,
 - $q_{31}\alpha_1\alpha_2u + p_1r_1\beta(q_{21}u + e\gamma_1) - \alpha_2(q_{11}\beta u + r_2\alpha_1\gamma_1 - r_1\beta\gamma_1) > 0$,
 - Memenuhi kondisi $A_1A_2 - A_3 > 0$, dengan

$$A_1 = -a_{11} - a_{33},$$

$$A_2 = a_{11}a_{33} - a_{12}a_{21} - a_{23}a_{32},$$

$$A_3 = a_{11}a_{23}a_{32} + a_{12}a_{21}a_{33},$$

$$a_{11} = -r_1p_1T^*, \quad a_{12} = -\alpha_1T^*, \quad a_{14} = -q_{11}T^*, \quad a_{21} = -\alpha_2\hat{I}_H^*, \quad a_{23} = \beta\hat{I}_H^*$$

$$a_{24} = -q_{21}\hat{I}_H^*, \quad a_{32} = -\beta\hat{I}_R^*, \quad a_{33} = -r_2p_2\hat{I}_R^*, \quad a_{34} = -q_3\hat{I}_R^*, \quad a_{44} = -\gamma_1.$$

Selain masalah analisis dinamik, Sharma dan Samanta (2013) juga menggunakan model pada kontrol optimal. Hasil simulasi dengan kontrol optimal menyatakan obat kemoterapi efektif dalam menghambat pertumbuhan tumor.



BAB III

PEMBAHASAN

Pada tesis ini, modifikasi model pertumbuhan tumor dilakukan berdasarkan hasil penelitian Sharma dan Samanta (2013) dengan melibatkan sel dendritik sebagai penghambat pertumbuhan tumor. Analisis dinamik dilakukan untuk menentukan syarat eksistensi titik kesetimbangan dan syarat kestabilannya.

Masalah kontrol optimal diselesaikan menggunakan prinsip maksimum Pontryagin, selanjutnya simulasi numerik dilakukan untuk menentukan strategi kontrol yang optimal.

3.1. Konstruksi Model

Pada penelitian ini, model pertumbuhan tumor diperoleh berdasarkan hasil modifikasi penelitian Sharma dan Samanta (2013) dengan mengganti kompartemen obat menjadi kompartemen terapi imun dengan sel dendritik. Sel dendritik berfungsi untuk membasmi keberadaan sel tumor di dalam tubuh tanpa memberikan efek negatif pada sel yang lain. Oleh sebab itu, konstruksi model pertumbuhan tumor pada tesis ini dilakukan dengan melibatkan sel dendritik.

Model pertumbuhan tumor pada tesis ini dinyatakan dalam empat kompartemen, yaitu kompartemen kepadatan sel tumor (T), kompartemen kepadatan sel CTLs (I_H) yang berperan untuk membunuh sel tumor, kompartemen kepadatan sel T pembantu (I_R) yang berperan dalam mengaktifkan sel CTLs, dan kompartemen kepadatan sel dendritik (C) yang berguna untuk mengaktifkan sel T pembantu dan juga dapat membasmi keberadaan sel tumor di dalam tubuh. Laju perubahan keempat subpopulasi diuraikan sebagai berikut.

3.1.1. Laju Perubahan Kepadatan Sel Tumor

Laju perubahan kepadatan sel tumor (T) dipengaruhi oleh adanya tingkat pertumbuhan sel tumor secara logistik sebesar $r_1 T (1 - p_1 T)$ selanjutnya sel CTLs di dalam tubuh dapat membasmi sel tumor dengan laju $\alpha_1 T I_H$. Sel dendritik berinteraksi dengan sel tumor T dengan memberikan respon untuk membunuh sel tumor sebesar $q_1 C T$. Berdasarkan uraian tersebut diperoleh persamaan

$$\frac{dT}{dt} = r_1 T (1 - p_1 T) - \alpha_1 T I_H - q_1 C T.$$

3.1.2. Laju Perubahan Kepadatan sel CTLs

Sel T pembantu berfungsi dalam mengaktifkan sel CTLs dengan cara melepas sitokin interleukin-2, yang selanjutnya membentuk sel CTLs aktif dengan laju $\beta I_H I_R$. Sel CTLs aktif berfungsi untuk menghancurkan maupun menyerang keberadaan sel tumor di dalam tubuh, mengakibatkan adanya peluruhan sel CTLs menjadi tidak aktif sebesar $\alpha_2 T I_H$. Selanjutnya, laju kematian sel CTLs dinyatakan oleh $e I_H$, sehingga laju kepadatan sel CTLs dapat dinyatakan dalam persamaan

$$\frac{dI_H}{dt} = \beta I_H I_R - \alpha_2 T I_H - e I_H.$$

3.1.3. Laju Perubahan Kepadatan Sel T Pembantu

Laju perubahan sel T pembantu dipengaruhi oleh laju pertumbuhan sel yang tumbuh secara logistik sebesar $r_2 I_R (1 - p_2 I_R)$. Berdasarkan fungsinya, keberadaan sel T pembantu di dalam tubuh tidak dapat menyerang dan menghancurkan sel tumor secara langsung, namun dapat mengaktifkan sel T menjadi sel CTLs aktif. Setelah mengaktifkan sel CTLs, kepadatan sel T

pembantu berkurang sebesar $\beta I_H I_R$. Sel dendritik mengaktifkan sel T pembantu dengan laju sebesar $q_2 C I_R$. Oleh sebab itu, laju perubahan kepadatan sel T

pembantu dapat dinyatakan dalam bentuk

$$\frac{dI_R}{dt} = r_2 I_R (1 - p_2 I_R) - \beta I_H I_R + q_2 C I_R.$$

3.1.4. Laju Perubahan Kepadatan Sel Dendritik

Sel dendritik merupakan salah satu jenis sel yang dapat menghambat proses pertumbuhan sel tumor. Dengan adanya laju rekrutmen sel dendritik sebesar u dan laju kematian sebesar γ , mengakibatkan laju perubahan kepadatan sel dendritik yang dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dC}{dt} = u_0 - \gamma C.$$

Berdasarkan uraian dari masing-masing laju perubahan kepadatan subpopulasi, diperoleh sistem persamaan diferensial nonlinear sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_i T (1 - p_1 T) - \alpha_1 T I_H - q_1 C T, \\ \frac{dI_H}{dt} &= \beta I_H I_R - \alpha_2 T I_H - e I_H, \\ \frac{dI_R}{dt} &= r_2 I_R (1 - p_2 I_R) - \beta I_H I_R + q_2 C I_R, \\ \frac{dC}{dt} &= u_0 - \gamma C. \end{aligned} \tag{3.1}$$

3.2. Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan sistem persamaan (3.1) diperoleh jika dipenuhi keadaan yang menghasilkan

$$\frac{dT}{dt} = \frac{dI_H}{dt} = \frac{dI_R}{dt} = \frac{dC}{dt} = 0,$$

$$1. T(r_1(1-p_1T) - \alpha_1 I_H - q_1 C) = 0,$$

$T = 0$ atau

$$2. I_H(\beta I_R - \alpha_2 T - e) = 0,$$

$I_H = 0$ atau

$$(\beta I_R - \alpha_2 T - e) = 0,$$

$$3. I_R(r_2(1-p_2I_R) - \beta I_H + q_2C) = 0,$$

$I_R = 0$ atau

$$(r_2(1-p_2I_R) - (\beta I_H - q_2C)) = 0,$$

$$4. \frac{dC}{dt} = u_0 - \gamma C = 0,$$

$$C = \frac{u_0}{\gamma}.$$

Titik kesetimbangan pertama sistem persamaan (3.1) diperoleh dari persamaan

(3.2), (3.4), (3.6), dan (3.8), yaitu $E_0 = \left(0, 0, 0, \frac{u_0}{\gamma}\right)$, yang menyatakan bahwa

kepadatan subpopulasi bebas dari sel tumor, sehingga E_0 disebut titik

kesetimbangan bebas tumor.

Substitusi persamaan (3.4) dan (3.8) ke persamaan (3.7) menghasilkan,



universitas Brawijaya
 $r_2(1-p_2I_R) - \beta I_H + q_2C = 0$
 $-q_2\frac{u_0}{\gamma}$
 $(1-p_2I_R) = \frac{q_2u_0}{r_2}$
 $-q_2\frac{u_0}{\gamma} - 1$
 $-p_2I_R = \frac{q_2u_0}{r_2} - 1$
 $\frac{q_2u_0}{\gamma}$
 $I_R = \frac{\gamma}{r_2p_2} + \frac{1}{p_2} = \frac{q_2u_0}{\gamma r_2p_2} + \frac{1}{p_2}$
 $I_R = \frac{q_2u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2p_2},$

sehingga dari persamaan (3.2), (3.4), (3.7), dan (3.8) diperoleh titik kesetimbangan kedua, yaitu $E_1 = \left(0, 0, \frac{q_2u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2p_2}, \frac{u_0}{\gamma}\right)$ yang juga merupakan titik kesetimbangan bebas tumor. Selanjutnya, apabila persamaan (3.2) disubstitusikan ke persamaan (3.5) diperoleh,

$$\begin{aligned}\beta I_R - \alpha_2 T - e &= 0 \\ \beta I_R - e &= 0 \\ I_R &= \frac{e}{\beta},\end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan $I_R = \frac{e}{\beta}$ dan persamaan (3.8) ke persamaan (3.7), menghasilkan

$$\begin{aligned}r_2(1-p_2I_R) - \beta I_H + q_2C &= 0 \\ r_2\left(1-p_2\frac{e}{\beta}\right) - \beta I_H + \frac{q_2u_0}{\gamma} &= 0 \\ -\beta I_H &= \frac{-q_2u_0}{\gamma} - r_2 + \frac{r_2p_2e}{\beta} \\ I_H &= \frac{q_2u_0\beta + r_2\beta\gamma - r_2p_2e\gamma}{\beta^2\gamma},\end{aligned}$$



sedemikian sehingga dari persamaan (3.2), (3.5), (3.7), dan (3.8) diperoleh titik

$$\text{kesetimbangan ketiga, yaitu } E_2 = \left(0, \frac{q_2 u_0 \beta + r_2 \beta \gamma - r_2 p_2 e \gamma}{\beta^2 \gamma}, \frac{e}{\beta}, \frac{u_0}{\gamma} \right).$$

Dari persamaan (3.4) dan (3.8) yang disubstitusikan ke persamaan (3.3) diperoleh

$$r_1(1-p_1T) - \alpha_1 I_H - q_1 C = 0,$$

$$(1-p_1T) = \frac{q_1 u_0}{\gamma r_1},$$

$$1-p_1T = \frac{q_1 u_0}{\gamma r_1},$$

$$T = \frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma r_1 p_1}.$$

Oleh sebab itu, dari langkah penyelesaian (3.10) dan diambil

$$\text{titik kesetimbangan keempat, yaitu } E_3 = \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma r_1 p_1}, 0, 0, \frac{u_0}{\gamma} \right).$$

Titik kesetimbangan sistem persamaan (3.1) juga dapat diperoleh berdasarkan hasil langkah penyelesaian pada persamaan (3.9) dan (3.10), serta menggabungkannya dengan persamaan (3.4) dan (3.8), sehingga terbentuk titik

$$\text{kesetimbangan kelima, yaitu } E_4 = \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma r_1 p_1}, 0, \frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2}, \frac{u_0}{\gamma} \right).$$

Dengan mensubstitusikan persamaan (3.8) ke persamaan (3.3), diperoleh

$$r_1(1-p_1T) - \alpha_1 I_H - q_1 C = 0,$$

$$(1-p_1T) = \alpha_1 I_H + \frac{q_1 u_0}{\gamma},$$

$$-p_1T = \frac{\gamma \alpha_1 I_H + q_1 u_0}{\gamma} - 1,$$

$$T = \frac{r_1 \gamma - (\gamma \alpha_1 I_H + q_1 u_0)}{r_1 \gamma p_1},$$

Substitusi persamaan (3.11) ke persamaan (3.5), menghasilkan

$$E_5 = \left(\frac{r_1 \gamma - (\gamma \alpha_1 I_H + q_1 u_0)}{r_1 \gamma p_1}, \frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2}, \frac{u_0}{\gamma} \right).$$



Selanjutnya dengan mensubstitusikan persamaan (3.8) dan (3.12) ke persamaan (3.7), diperoleh

$$\begin{aligned}
 r_2(1-p_2I_R) - \beta I_H + q_2C &= 0, \\
 r_2\left(1-p_2\left(\alpha_2\left(\frac{r_1\gamma-\gamma\alpha_1I_H-q_1u_0}{r_1\gamma p_1\beta}\right)+\frac{e}{\beta}\right)\right) - \beta I_H + \frac{q_2u_0}{\gamma} &= 0, \\
 r_2\left(1-p_2\alpha_2\left(\frac{r_1\gamma-\gamma\alpha_1I_H-q_1u_0}{r_1\gamma p_1\beta}\right)-\frac{p_2e}{\beta}\right) - \beta I_H + \frac{q_2u_0}{\gamma} &= 0, \\
 I_H^* &= \frac{L}{\alpha_1\alpha_2p_1p_2r_1r_2\gamma\beta^2},
 \end{aligned} \tag{3.13}$$

dengan

$$\begin{aligned}
 L = & \alpha_2p_2r_1^2r_2\gamma\beta^2p_1 - \alpha_2^2p_2^2r_1r_2^2\gamma\alpha_1 + p_1^2p_2r_1^2r_2\gamma e\beta^2 - p_1p_2^2r_1r_2^2\gamma e\alpha_1\alpha_2 \\
 & - p_1^2r_1^2r_2\gamma\beta^3 + p_1r_1r_2^2\gamma\beta p_2\alpha_1\alpha_2 - \alpha_2p_2r_2\beta^2p_1r_1q_1u_0 + \alpha_2^2p_2^2r_2^2q_1u_0\alpha_1 - p_1^2r_1^2\beta^3q_2u_0 \\
 & + p_1r_1\beta q_2u_0r_2p_1\alpha_1\alpha_2.
 \end{aligned}$$

Substitusikan persamaan (3.13) pada masing-masing persamaan (3.11) dan (3.12), sehingga diperoleh

$$T^* = \frac{1}{p_1} - \frac{M}{M_1} + \frac{q_1C}{r_1p_1}$$

$$T^* > 0 \text{ jika } \frac{1}{p_1} + \frac{q_1C}{r_1p_1} > \frac{M}{M_1}$$

dengan

$$M = \alpha_1 \alpha_2 p_2 r_1^2 r_2 \gamma \beta^2 p_1 - \alpha_1 \alpha_2^2 p_2^2 r_1 r_2^2 \gamma \alpha_1 + \alpha_1 p_1^2 p_2 r_1^2 r_2 \gamma e \beta^2 - p_1 p_2^2 r_1 r_2^2 \gamma e \alpha_1^2 \alpha_2 \\ - \alpha_1 p_1^2 r_1^2 r_2 \gamma \beta^3 + p_1 r_1 r_2^2 \gamma \beta p_2 \alpha_1^2 \alpha_2 - \alpha_1 \alpha_2 p_2 r_1 \beta^2 p_1 r_1 q_1 u_0 + \alpha_1^2 \alpha_2^2 p_2^2 r_2^2 q_1 u_0 \\ - \alpha_1 p_1^2 r_1^2 \beta^3 q_2 u_0 + \alpha_1^2 p_1 r_1 \beta q_2 u_0 r_2 p_2 \alpha_2,$$

$$M_1 = (\alpha_1 \alpha_2 p_1 p_2 r_1 r_2 \gamma \beta^2) (r_1 p_1),$$

dan

$$I_R^* = \frac{\xi_1 + \xi_2 - N - \xi_3}{\xi_4}, I_R^* > 0 \text{ jika } \xi_1 + \xi_2 > N + \xi_3$$

dengan

$$N = \alpha_2 p_2 r_1^2 r_2 \gamma \beta^2 p_1 - \alpha_2^2 p_2^2 r_1 r_2^2 \gamma \alpha_1 + p_1^2 p_2 r_1^2 r_2 \gamma e \beta^2 - p_1 p_2^2 r_1 r_2^2 \gamma e \alpha_1 \alpha_2 \\ - p_1^2 r_1^2 r_2 \gamma \beta^3 + p_1 r_1 r_2^2 \gamma \beta p_2 \alpha_1 \alpha_2 - \alpha_2 p_2 r_1 \beta^2 p_1 r_1 q_1 u_0 + \alpha_2^2 p_2^2 r_2^2 q_1 u_0 \alpha_1 \\ - p_1^2 r_1^2 \beta^3 q_2 u_0 + p_1 r_1 \beta q_2 u_0 r_2 p_1 \alpha_1 \alpha_2,$$

$$\xi_1 = \alpha_2 (p_1 p_2 r_1^2 r_2 \gamma \beta^2),$$

$$\xi_2 = e (p_1^2 p_2 r_1^2 r_2 \gamma \beta^2),$$

$$\xi_3 = \alpha_2 q_1 u_0 (p_1 p_2 r_1 r_2 \beta^2),$$

$$\xi_4 = (p_1 p_2 r_1 r_2 \gamma \beta^2) (\beta r_1 p_1),$$

sedemikian sehingga dari uraian tersebut diperoleh titik kesetimbangan keenam

yang disebut dengan titik kesetimbangan endemik

$$E_5 = (T^*, I_H^*, I_R^*, C^*).$$

Dari uraian di atas, persamaan (3.1) mempunyai enam titik kesetimbangan

sebagai berikut:

$$1. E_0 = \left(0, 0, 0, \frac{u_0}{\gamma} \right),$$

$$2. E_1 = \left(0, 0, \frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2}, \frac{u_0}{\gamma} \right),$$



$$3. E_2 = \left(0, \frac{q_2 u_0 \beta + r_2 \beta \gamma - r_2 p_2 d \gamma}{\beta^2 \gamma}, \frac{e}{\beta}, \frac{u_0}{\gamma} \right),$$

$$4. E_3 = \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma r_1 p_1}, 0, 0, \frac{u_0}{\gamma} \right),$$

$$5. E_4 = \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma r_1 p_1}, 0, \frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2}, \frac{u_0}{\gamma} \right),$$

$$6. E_5 = (T^*, I_H^*, I_R^*, C^*).$$

3.3. Kestabilan Titik Kesetimbangan

Analisis kestabilan titik kesetimbangan diperoleh berdasarkan hasil linearisasi sistem persamaan (3.1) sehingga diperoleh matriks Jacobi sebagai berikut.

$$J = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1 p_1 T - \alpha_1 I_H - q_1 C & -\alpha_1 T & 0 & -q_1 T \\ -\alpha_2 I_H & \beta I_R - \alpha_2 T - e & \beta I_H & 0 \\ 0 & -\beta I_R & r_2 - 2r_2 p_2 I_R - \beta I_H + q_2 C & q_2 I_R \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix} \quad (3.14)$$

3.3.1. Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Bebas Tumor

Kestabilan titik kesetimbangan bebas tumor ditentukan dengan mensubstitusikan masing-masing titik E_0 , E_1 , dan E_2 pada matriks (3.14). Jika titik kesetimbangan E_0 disubstitusikan ke matriks (3.14), maka diperoleh



$$J(E_0) = \begin{bmatrix} r_1 - \frac{q_1 u_0}{\gamma} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -e & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 + \frac{q_2 u_0}{\gamma} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix},$$

Nilai eigen matriks $J(E_0)$ diperoleh dengan menyelesaikan

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

$$\begin{vmatrix} r_1 - \frac{q_1 u_0}{\gamma} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -e - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 + \frac{q_2 u_0}{\gamma} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

sehingga diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = r_1 - q_1 \frac{u_0}{\gamma}$, $\lambda_2 = -e$, $\lambda_3 = r_2 + q_2 \frac{u_0}{\gamma}$, $\lambda_4 = -\gamma$.

Kestabilan titik kesetimbangan E_0 bersifat tidak stabil karena terdapat nilai eigen yang positif yaitu $\lambda_3 > 0$.

Selanjutnya substitusi titik kesetimbangan E_1 pada matriks (3.14), menghasilkan

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} r_1 - \frac{q_1 u_0}{\gamma} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2 - e}{\gamma r_2 p_2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{-\beta q_2 u_0 - \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} & r_2 - \frac{2 q_2 u_0}{\gamma} - 2 r_2 + \frac{q_2 u_0}{\gamma} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix},$$

$$= \begin{bmatrix} r_1 \frac{-q_1 u_0}{\gamma} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} - e & 0 & 0 \\ 0 & \frac{-\beta q_2 u_0 - \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} & -r_2 \frac{-q_2 u_0}{\gamma} - \lambda & \frac{q_2^2 u_0 + q_2 \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}.$$

Nilai eigen matriks $J(E_1)$ diperoleh dengan menyelesaikan persamaan

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

$$\begin{vmatrix} r_1 \frac{-q_1 u_0}{\gamma} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} - e - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \frac{-\beta q_2 u_0 - \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} & -r_2 \frac{-q_2 u_0}{\gamma} - \lambda & \frac{q_2^2 u_0 + q_2 \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

$$(-\gamma - \lambda) \begin{vmatrix} r_1 \frac{-q_1 u_0}{\gamma} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} - e - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \frac{-\beta q_2 u_0 - \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} & -r_2 \frac{-q_2 u_0}{\gamma} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

$$(-\gamma - \lambda) \left(-r_2 \frac{-q_2 u_0}{\gamma} - \lambda \right) \begin{vmatrix} r_1 \frac{-q_1 u_0}{\gamma} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} - e - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

sehingga diperoleh nilai eigen matriks $J(E_1)$ sebagai berikut: $\lambda_1 = -\gamma$, $\lambda_2 = -r_2 - \frac{q_2 u_0}{\gamma}$, $\lambda_3 = r_1 - \frac{q_1 u_0}{\gamma}$, $\lambda_4 = \frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2 - e}{\gamma r_2 p_2} - e$. Berdasarkan nilai eigen, kestabilan titik kesetimbangan E_1 bersifat stabil jika $r_1 - \frac{q_1 u_0}{\gamma} < 0$ atau $r_1 < \frac{q_1 u_0}{\gamma}$ dan $\frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2 - e}{\gamma r_2 p_2} - e < 0$ atau $\frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} < e$. Selanjutnya, analisis titik kesetimbangan E_2 diperoleh dengan mensubstitusikan titik E_2 pada matriks (3.14), diperoleh

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} r_1 - \alpha_1 R - q_1 \frac{u_0}{\gamma} & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_2 R & 0 & \beta R & 0 \\ 0 & -e & -3r_2 p_2 \frac{e}{\beta} & \frac{q_2 e}{\beta} \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix},$$

dengan:

$$R = \left(\frac{q_2 u_0 \beta + r_2 \beta \gamma - r_2 p_2 e \gamma}{\beta^2 \gamma} \right).$$

Kemudian dengan menyelesaikan persamaan $|J(E_2) - \lambda I| = 0$ diperoleh

$$\begin{vmatrix} r_1 - \alpha_1 R - q_1 \frac{u_0}{\gamma} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ -\alpha_2 R & -\lambda & R & 0 \\ 0 & -e & -3r_2 p_2 \frac{e}{\beta} - \lambda & \frac{q_2 e}{\beta} \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$



$$\begin{vmatrix}
 r_1 - \alpha_1 R - q_1 \frac{u_0}{\gamma} - \lambda & 0 & 0 \\
 -\alpha_2 R & -\lambda & R \\
 0 & -e & -3r_2 p_2 \frac{e}{\beta} - \lambda
 \end{vmatrix} = 0$$

$$(-\gamma + \lambda) \begin{vmatrix}
 r_1 - \alpha_1 R - q_1 \frac{u_0}{\gamma} - \lambda & R \\
 -d & -3r_2 p_2 \frac{e}{\beta} - \lambda
 \end{vmatrix} = 0$$

Nilai eigen

$$X = \begin{bmatrix}
 -\lambda & R \\
 0 & \frac{q_2 u_0 \beta + r_2 \beta \gamma - r_2 p_2 e \gamma}{\beta \gamma} \\
 -e & -3r_2 p_2 \frac{e}{\beta}
 \end{bmatrix}$$

berasal dari matriks X sebagai berikut,

nilai eigen matriks X dapat diperoleh melalui aturan *trace* dan determinan.

Perhatikan bahwa nilai $\text{trace}(X) < 0$, dan nilai determinan $(X) > 0$ jika

$q_2 u_0 \beta + r_2 \beta \gamma < r_2 p_2 e \gamma$ yang merupakan syarat eksistensi E_2 . Akibatnya,

diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = -\gamma$, $\lambda_2 = r_1 - \alpha_1 R - q_1 \frac{u_0}{\gamma}$, dengan aturan *trace* dan

determinan λ_3 dan λ_4 bernilai negatif. Oleh sebab itu, titik kesetimbangan E_2

bersifat stabil jika $r_1 - \alpha_1 R - q_1 \frac{u_0}{\gamma} < 0$ atau

$$r_1 + \frac{\alpha_1 r_2 p_2 e}{\beta^2} < \frac{\alpha_1 q_2 u_0}{\beta \gamma} + \frac{\alpha_1 r_2}{\beta} + \frac{q_1 u_0}{\gamma}$$



3.3.2. Analisis Kestabilan Titik Kesetimbangan Endemik Tumor

Kestabilan titik kesetimbangan endemik tumor ditentukan dengan mensubstitusikan masing-masing titik E_3 , E_4 , dan E_5 pada matriks (3.14).

Apabila titik kesetimbangan E_3 disubstitusikan ke matriks (3.14) menghasilkan

$$J(E_3) = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1 p_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) - q_1 \frac{u_0}{\gamma} - \alpha_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) & 0 & -q_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) \\ 0 & -\alpha_2 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) - e & 0 \\ 0 & 0 & r_2 + q_2 \frac{u_0}{\gamma} \end{bmatrix}$$

Nilai eigen matriks $J(E_3)$ diperoleh dengan menyelesaikan persamaan

karakteristik $|J(E_3) - \lambda I| = 0$

$$J(E_3) - \lambda I = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1 p_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) - q_1 \frac{u_0}{\gamma} - \lambda & -\alpha_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) & 0 & -q_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) \\ 0 & -\alpha_2 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) - e - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r_2 + q_2 \frac{u_0}{\gamma} - \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma - \lambda \end{bmatrix} = 0.$$

Matriks $J(E_3)$ merupakan matriks segitiga atas, sehingga dapat ditentukan nilai eigennya yaitu diagonal dari matriks $J(E_3)$ tersebut,

Karena nilai eigen λ_3 bernilai positif, maka titik kesetimbangan E_3 bersifat tidak stabil.

Jika titik kesetimbangan E_4 disubstitusikan ke matriks (3.14), maka diperoleh

$$J(E_4) = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1 p_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma r_1 p_1} \right) - q_1 \frac{u_0}{\gamma} & -\alpha_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) & 0 & -q_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) \\ 0 & \beta \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) - \alpha_2 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) - e & 0 & 0 \\ 0 & -\beta \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) & r_2 - 2r_2 p_2 \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) + q_2 \frac{u_0}{\gamma} \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) & q_2 \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Nilai eigen matriks $J(E_4)$ diperoleh dengan menyelesaikan $|J(E_4) - \lambda I| = 0$,



$$\begin{vmatrix}
 -r_1 + q_1 \frac{u_0}{\gamma} - \lambda & -\alpha_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) & 0 & -q_1 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) \\
 0 & \beta \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) - \alpha_2 \left(\frac{\gamma r_1 - q_1 u_0}{\gamma p_1 r_1} \right) - e - \lambda & 0 & 0 \\
 0 & -\beta \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) & -r_2 - q_2 \frac{u_0}{\gamma} - \lambda & q_2 \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) \\
 0 & 0 & 0 & -\gamma - \lambda
 \end{vmatrix} = 0,$$

Nilai eigen

$$\begin{vmatrix}
 -r_2 - q_2 \frac{u_0}{\gamma} - \lambda & q_2 \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) \\
 0 & -\gamma - \lambda
 \end{vmatrix}$$

berasal dari matriks Y berikut,

$$Y = \begin{bmatrix} -r_2 - q_2 \frac{u_0}{\gamma} & q_2 \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) \\ 0 & -\gamma - \lambda \end{bmatrix},$$

nilai eigen matriks Y diperoleh melalui aturan nilai trace dan determinan.

Perhatikan bahwa jelas $\text{trace}(Y) < 0$ dan $\det(Y) > 0$. Berdasarkan langkah penyelesaian di atas, diperoleh nilai eigen

$$\lambda_1 = \frac{q_1 u_0}{\gamma} - r_1,$$



dan nilai eigen $\lambda_{3,4} < 0$ karena diperoleh nilai $\text{trace}(Y) < 0$ dan determinan $|Y| > 0$. Nilai eigen λ_1 bernilai negatif jika $q_1 u_0 < r_1 \gamma$ yang merupakan syarat eksistensi E_3 sehingga kestabilan titik kesetimbangan E_4 bersifat stabil jika λ_1 bernilai negatif, yaitu

$$\beta \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) + \frac{\alpha_2 q_1 u_0}{\gamma r_1 p_1} - \frac{\alpha_2}{p_1} < \frac{\alpha_2}{p_1} + e.$$

Jika titik kesetimbangan E_5 disubstitusikan ke matriks (3.14) maka diperoleh

$$J(E_5) = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1 p_1 T^* - \alpha_1 I_H^* - q_1 C^* & -\alpha_1 T^* & 0 & -q_1 T^* \\ -\alpha_2 I_H^* & \beta I_R^* - \alpha_2 T^* - e & \beta I_H^* & 0 \\ 0 & -\beta I_R^* & r_2 - 2r_2 p_2 I_R^* - \beta I_H^* + q_2 C^* & q_2 I_R^* \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Nilai eigen matriks $J(E_5)$ diperoleh dengan menyelesaikan persamaan

$$|J(E_5) - \lambda I| = 0,$$

$$\begin{vmatrix} r_1 - 2r_1 p_1 T^* - \alpha_1 I_H^* - q_1 C^* - \lambda & -\alpha_1 T^* & 0 & -q_1 T^* \\ -\alpha_2 I_H^* & \beta I_R^* - \alpha_2 T^* - e - \lambda & \beta I_H^* & 0 \\ 0 & -\beta I_R^* & r_2 - 2r_2 p_2 I_R^* - \beta I_H^* + q_2 C^* - \lambda & q_2 I_R^* \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$

$$\begin{vmatrix} r_1 - 2r_1 p_1 T^* - \alpha_1 I_H^* - q_1 C^* - \lambda & -\alpha_1 T^* & 0 & -q_1 T^* \\ -\alpha_2 I_H^* & \beta I_R^* - \alpha_2 T^* - e - \lambda & \beta I_H^* & 0 \\ 0 & -\beta I_R^* & r_2 - 2r_2 p_2 I_R^* - \beta I_H^* + q_2 C^* - \lambda & q_2 I_R^* \\ (-\gamma - \lambda) & 0 & -\beta I_R^* & -\gamma - \lambda \end{vmatrix} = 0,$$



diperoleh $\lambda_1 = -\gamma$ dan $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4$ merupakan solusi dari persamaan berikut

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0 \quad (3.15)$$

$$a_1 = b - a,$$

$$a_2 = d - c,$$

$$a_3 = f - l,$$

dengan

$$a = r_1 + \beta I_R^* + r_2 + q_2 C^*,$$

$$b = 2r_1 p_1 T^* + \alpha_1 I_H^* + q_1 C^* + e + 2r_2 p_2 I_R^* + \beta I_H^* + \alpha_2 T^*,$$

$$\begin{aligned} c &= r_1 \alpha_2 T^* + r_1 e + r_2 2r_2 p_2 I_R^* + r_1 \beta I_H^* + 2r_1 p_1 T^* \beta I_R^* + 2r_1 p_1 T^* I_R^* + 2r_1 p_1 T^* r_2 \\ &\quad + 2r_1 p_1 T^* q_2 C^* + \alpha_1 I_H^* \beta I_R^* + \alpha_1 I_H^* r_2 + \alpha_1 I_H^* q_2 C^* + q_1 C^* \beta I_R^* + q_1 C^* r_2 + q_1 C^* q_2 \\ &\quad + 2\beta I_R^* r_2 p_2 + \alpha_2 T^* r^2 + \alpha_2 T^* q_2 C^* + er_2 + eq_2 C^* + \alpha_2 I_H^* \alpha_1 T^*, \end{aligned}$$

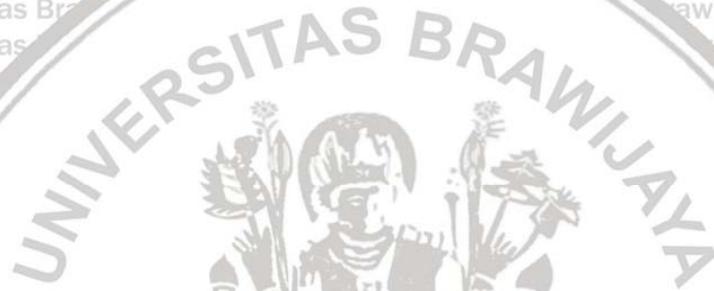
$$\begin{aligned} d &= r_1 \beta I_R^* + r_1 r_2 + r_1 q_2 C^* + 2r_1 p_1 T^* \alpha_2 + 2r_1 p_1 T^* e + 4r_1 p_1 T^* r_2 p_2 I_R^* + 2r_1 p_1 T^* \beta I_H^* \\ &\quad + \alpha_1 I_H^* \alpha_2 T^* + \alpha_1 I_H^* e + \alpha_1 I_H^* 2r_2 p_2 I_R^* + \alpha_1 I_H^* \beta + q_1 C^* \alpha_2 T^* + q_1 C^* e + q_1 C^* 2r_2 p_2 I_R^* \\ &\quad + q_1 C^* \beta I_H^* + \beta I_R^* r_2 + \beta I_R^* q_2 C^* + 2\alpha_2 T^* r_2 p_2 I_R^* + \alpha_2 T^* \beta I_H^* + 2dr_2 p_2 I_R^* + e\beta I_H^*, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} l &= r_1 \beta I_R^* r_2 + r_1 \beta I_R^* q_2 C^* + 2r_1 \alpha_2 T^* r_2 p_2 I_R^* + r_1 \alpha_2 T^* \beta I_H^* + r_1 2dr_2 e_2 I_R^* + r_1 e \beta I_H^* \\ &\quad + 4r_1 p_1 T^* \beta I_R^* r_2 p_2 + 2r_1 p_1 T^* \alpha_2 r_2 + 2r_1 p_1 T^* \alpha_2 q_2 C^* + 2r_1 p_1 T^* er_2 + 2r_1 p_1 T^* eq_2 C^* \\ &\quad + \alpha_1 I_H^* 2\beta I_R^* r_2 p_2 + \alpha_1 I_H^* \alpha_2 T^* r_2 + \alpha_1 I_H^* \alpha_2 T^* q_2 C^* + \alpha_1 I_H^* er_2 + q_1 C^* eq_2 C^* \\ &\quad + q_1 C^* 2\beta I_R^* r_2 p_2 + q_1 C^* \alpha_2 T^* r_2 + q_1 C^* \alpha_2 T^* q_2 + q_1 C^* er_2 + q_1 C^* eq_2 C^* \\ &\quad + \alpha_2 I_H^* \alpha_1 T^* 2r_2 p_2 I_R^* + \alpha_2 I_H^* \alpha_1 T^* \beta, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} f &= r_1 \beta I_R^* r_2 p_2 + r_1 \alpha_2 T^* r_2 + r_1 \alpha_2 T^* q_2 C^* + r_1 er_2 + r_1 eq_2 C^* + 2r_1 p_1 T^* \beta I_R^* r_2 \\ &\quad + 2r_1 p_1 T^* \beta I_R^* q_2 C^* + 4r_1 p_1 T^* \alpha_2 r_2 p_2 I_R^* + 2r_1 p_1 T^* \alpha_2 \beta I_H^* + 4r_1 p_1 T^* er_2 p_2 I_R^* \\ &\quad + 2r_1 p_1 T^* \beta I_H^* r_2 + \alpha_1 I_H^* \beta I_R^* r_2 + \alpha_1 I_H^* \beta I_R^* q_2 C^* + \alpha_1 I_H^* 2\alpha_2 T^* r_2 p_2 I_R^* \\ &\quad + \alpha_1 I_H^* \alpha_2 T^* \beta I_H^* + \alpha_1 I_H^* 2er_2 p_2 I_R^* + \alpha_1 I_H^* e \beta + q_1 C^* \beta I_R^* r_2 + q_1 C^* \beta I_R^* q_2 \\ &\quad + q_1 C^* 2\alpha_2 T^* r_2 p_2 I_R^* + q_1 C^* \alpha_2 T^* \beta I_H^* + q_1 C^* 2er_2 p_2 I_R^* + q_1 C^* e \beta I_H^* \\ &\quad + \alpha_2 I_H^* \alpha_1 T^* r_2 + \alpha_2 I_H^* \alpha_1 T^* q_2 C^*, \end{aligned}$$



dan a, b, c, d, l dan f merupakan bilangan real. Kestabilan titik kesetimbangan dapat ditentukan menggunakan kriteria Routh-Hurwitz. Persamaan (3.15) akan mempunyai akar dengan bagian real negatif jika dipenuhi $a_1 > 0, a_3 > 0$ dan $a_1 a_2 - a_3 > 0$.



3.4. Simulasi Numerik Model Sistem Dinamik

Analisis numerik model pertumbuhan tumor dengan terapi imun dilakukan menggunakan software MATLAB dengan mengubah-ubah nilai parameter pada model (3.1). Simulasi numerik ditunjukkan agar perilaku dari solusi kestabilan dan titik kesetimbangan model dapat diketahui.

3.4.1 Simulasi Numerik Titik Kesetimbangan Bebas Tumor

Berdasarkan hasil analisis, keadaan yang memenuhi kondisi bebas tumor terdiri dari tiga kemungkinan, pada simulasi ini ditunjukkan analisis kestabilan titik kesetimbangan E_1 dan E_2 . Untuk menunjukkan kestabilan titik kesetimbangan E_1

digunakan nilai parameter berikut $r_1 = 0.05$, $r_2 = 0.0055$, $p_1 = 0.0008$, $p_2 = 0.004$, $\alpha_1 = 0.0001$, $\alpha_2 = 0.0002$, $q_1 = 0.003$, $q_2 = 0.0006$, $\beta = 0.000006$, $e = 0.04$, $\gamma = 0.0065$, $u_0 = 1$. Berdasarkan nilai parameter ini diperoleh titik kesetimbangan

$$E_1 = (0, 0, 4445.8, 153.85) \text{ dan bersifat stabil asimtotik karena dipenuhi syarat}$$

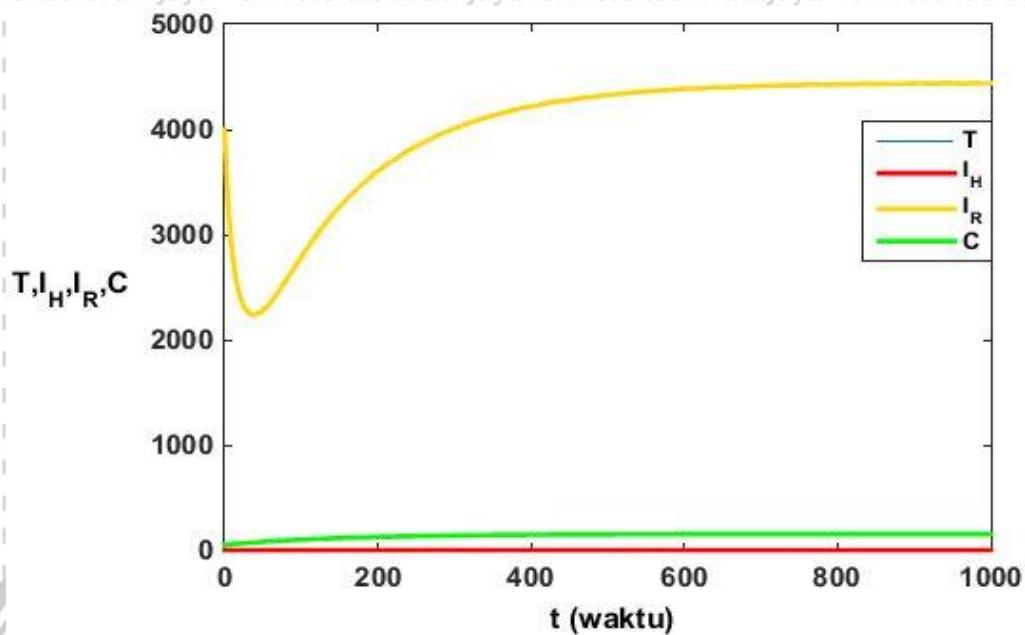
kestabilan pada Tabel 3.1, yaitu $r_1\gamma = 0.000325 < q_1u_0 = 0.003$ dan

$$\frac{\beta q_2 u_0 + \beta \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} = 0.02667482518 < e = 0.04 .$$

Grafik solusi pada titik E_1 ditunjukkan dengan nilai awal $(0, 0, 4000, 50)$ dalam jangka waktu $t = 1000$. Hasil simulasi numerik pada Gambar 3.1 menunjukkan bahwa masing-masing grafik solusi konvergen menuju titik

$E_1 = (0, 0, 4445.8, 153.85)$. Hal ini menyatakan bahwa hasil simulasi numerik sesuai dengan hasil analitis.





Gambar 3.1 Grafik Solusi Kestabilan Titik Kesetimbangan E_1

Simulasi numerik pada titik kesetimbangan E_2 dilakukan dengan nilai

parameter $r_1 = 0.05$, $r_2 = 0.0055$, $p_1 = 0.0008$, $p_2 = 0.004$, $\alpha_1 = 0.0001$, $\alpha_2 = 0.0005$, $q_1 = 0.003$, $q_2 = 0.0006$, $\beta = 0.00005$, $e = 0.00065$, $\gamma = 0.0065$,

$u_0 = 1$. Berdasarkan nilai parameter tersebut, titik kesetimbangan E_2 eksis dengan

syarat $\frac{q_2 u_0 \beta + r_2 \beta \gamma}{\beta^2 \gamma} > \frac{r_2 p_2 e}{\beta^2}$ yaitu $1956.153846 > 5.720000000$ dan bersifat

stabil asimtotik dengan syarat $r_1 + \frac{\alpha_1 r_2 p_2 d}{\beta^2 \gamma} < \frac{\alpha_1 q_2 u_0}{\beta \gamma} + \frac{\alpha_1 r_2}{\beta} + \frac{q_1 u_0}{\beta}$ yaitu

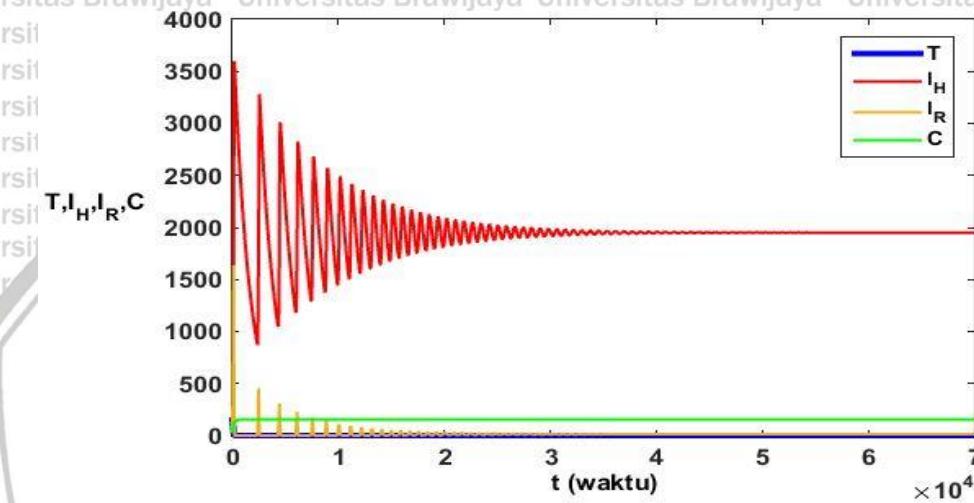
$0.050572 < 0.657153$.

Grafik solusi ditunjukkan dengan nilai awal $(150, 50, 75, 35)$ dalam jangka

waktu $t = 70000$. Berdasarkan hasil simulasi numerik pada Gambar 3.2



ditunjukkan bahwa masing-masing grafik solusi konvergen menuju titik $E_2 = (0,1950.43,13,153.8461)$. Artinya, hasil simulasi numerik mendukung hasil analisis yang menyatakan bahwa titik E_2 eksis dan bersifat stabil asimtotik dengan syarat tertentu.



Gambar 3.2 Grafik Solusi Kestabilan Titik Kesetimbangan E_2

3.4.2 Simulasi Numerik Titik Kesetimbangan Endemik Tumor

Pada simulasi ini akan ditunjukkan kestabilan titik kesetimbangan E_4 dan E_5 . Nilai parameter yang digunakan pada simulasi titik kesetimbangan E_4 adalah $r_1 = 100$, $r_2 = 0.8$, $p_1 = 0.2$, $p_2 = 0.004$, $\alpha_1 = 0.1$, $\alpha_2 = 0.0005$, $q_1 = 0.003$, $q_2 = 0.0006$, $\beta = 0.00001$, $\gamma = 0.0045$, $u_0 = 1$. Dengan mensubstitusikan masing-masing nilai parameter tersebut, diperoleh titik kesetimbangan E_4 yang eksis karena $\gamma r_1 > q_1 u_0$ yaitu $0.4500 > 0.003$ dan titik

mensubstitusikan masing-masing nilai parameter tersebut, diperoleh titik kesetimbangan E_4 yang eksis karena $\gamma r_1 > q_1 u_0$ yaitu $0.4500 > 0.003$ dan titik

kesetimbangan bersifat stabil asimtotik lokal karena syarat kestabilan E_4 dipenuhi

$$\text{yaitu } \beta \left(\frac{q_2 u_0 + \gamma r_2}{\gamma r_2 p_2} \right) + \frac{\alpha_2 q_1 u_0}{\gamma r_1 p_1} = 0.003083333335 < \frac{\alpha_2}{p_1} + e = 0.0045 .$$

Grafik solusi ditunjukkan dengan nilai awal $(150, 50, 75, 35)$ dalam jangka

waktu $t = 2000$. Berdasarkan hasil simulasi numerik pada Gambar 3.3 ditunjukkan

bahwa masing-masing grafik solusi konvergen menuju titik jaya

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

$E_1 = (49.71, 0.291, 7.222, 2)$. Artinya, hasil simulasi numerik mendukung hasil

Universitas Brawijaya Universitas Brawijaya

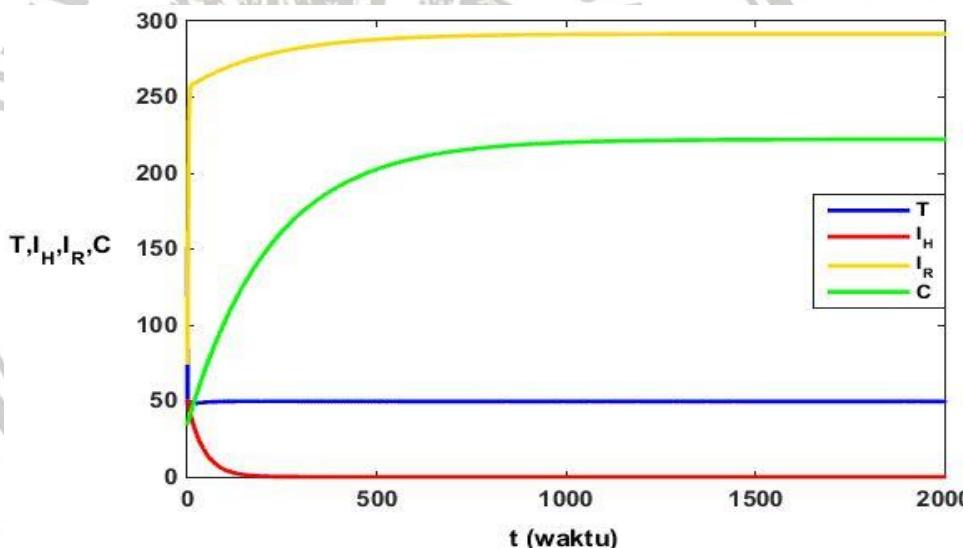
analisis yang menyatakan bahwa titik E eksis dan bersifat stabil dengan syarat

analisis yang menyatakan bahwa titik E_4 eksis dan bersifat stabil dengan syarat

rsit
tertentu Universitas Brawijaya

Universitas Brawijaya
Malang, Jawa Timur

 Universitas Brawijaya



Gambar 3.3 Grafik Solusi Kestabilan Titik Kesetimbangan E_4

Selanjutnya, nilai parameter yang digunakan pada simulasi titik kesetimbangan E_5 adalah $r_1 = 100$, $r_2 = 0.004$, $p_1 = 0.002$, $p_2 = 0.004$, $\alpha_1 = 0.001$, $\alpha_2 = 0.005$,

mensubstitusikan masing-masing nilai parameter tersebut, diperoleh titik kesetimbangan $E_5 = (481.153,3102.66,6017,222.22)$ yang eksis dan bersifat stabil karena memenuhi kriteria Routh-Hurwitz dengan syarat $a_1 = 96.326773 > 0$,

$$a_3 = 1.1580167 \times 10^6 > 0 \text{ dan } a_1 a_2 - a_3 = 1.115475255 \times 10^8 > 0.$$

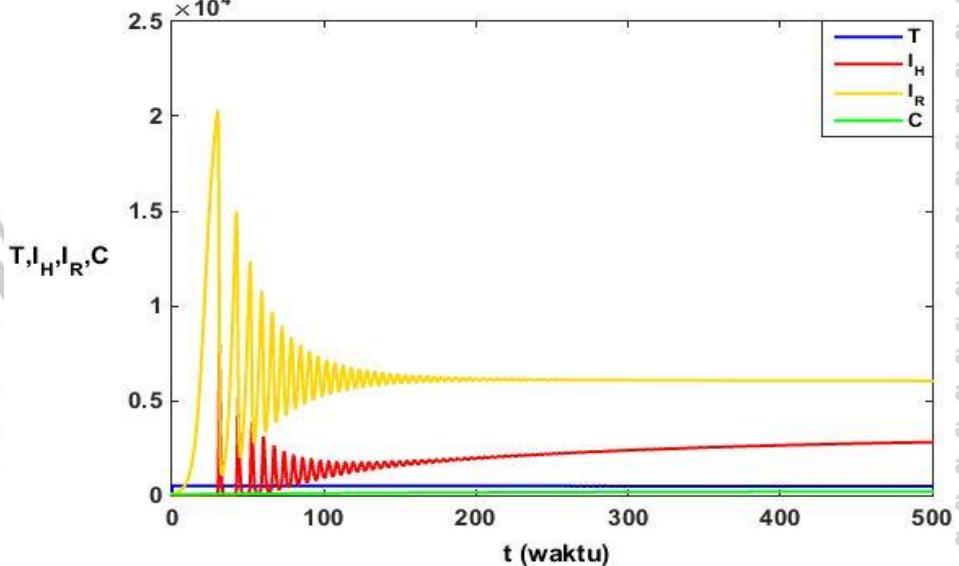
Grafik solusi ditunjukkan dengan nilai awal $(150, 50, 75, 35)$ dalam jangka waktu $t = 500$. Berdasarkan hasil simulasi numerik yang ditunjukkan pada Gambar

3.4, masing-masing grafik solusi konvergen menuju titik

$$E_5 = (481.153,3102.66,6017,222.22). \text{ Oleh sebab itu, hasil simulasi numerik}$$

mendukung hasil analisis yang menyatakan bahwa titik E_5 eksis dan bersifat stabil

dengan syarat tertentu.



Gambar 3.4 Grafik Solusi Kestabilan Titik Kesetimbangan E_5



3.5. Penyelesaian Masalah Kontrol Optimal

Strategi kontrol optimal yang digunakan pada model pertumbuhan tumor merupakan salah satu cara untuk menghambat perkembangan kepadatan sel tumor. Pada penelitian ini, kontrol optimal dilakukan dengan menggunakan sel dendritik sebagai pembasmi tumor yang menyerang sistem kekebalan tubuh sehingga pada sistem persamaan (3.1) variabel kontrol dengan sel dendritik dinotasikan dengan $u(t)$. Tujuan dari masalah kontrol optimal adalah meminimumkan kepadatan sel tumor serta biaya terapi imun yang dinyatakan dengan fungsi tujuan berikut

$$J(u) = \int_0^{t_f} \left(T + \frac{1}{2} Au^2 \right) dt \quad (3.7)$$

dengan $state$ yang merupakan ruas kanan dari sistem persamaan (3.1) dan A menyatakan bobot biaya kontrol vaksinasi sel dendritik. Selanjutnya ditentukan solusi optimal yang dinotasikan dengan u^* , sehingga

$$J(u^*) = \min \{ J(u) : u \in U \},$$

$$U = \left\{ 0 \leq u \leq 1, t \in [0, t_f] \right\}.$$

Sebelum menentukan solusi optimal (u^*) , terlebih dahulu dibentuk fungsi Hamilton untuk memperoleh persamaan $state$, persamaan $costate$, dan kondisi stasioner. Fungsi Hamilton diperoleh berdasarkan fungsi tujuan pada persamaan (3.7) dan kendala pada sistem persamaan (3.1) yang dinyatakan dalam bentuk



dengan T merupakan subpopulasi kepadatan sel tumor yang diminimumkan, A sebagai bobot biaya kontrol, σ_i variabel costate, dan g_i adalah ruas kanan dari sistem persamaan (3.1).

$$\begin{aligned} H(T, I_H, I_R, C, u, \sigma) = & T + \frac{1}{2} Au^2 + \sigma_1(r_1 T(1 - p_1 T) - \alpha_1 T I_H - q_1 C T) \\ & + \sigma_2(\beta I_H I_R - \alpha_2 T I_H - d I_H) + \sigma_3(r_2 I_R(1 - p_2 I_R) - \beta I_H I_R + q_2 C I_R) \\ & + \sigma_4(u - \gamma C). \end{aligned}$$

Selanjutnya, berdasarkan fungsi Hamilton dapat diperoleh persamaan state sebagai berikut.

3.5.1. Persamaan State

Persamaan state dari model pertumbuhan tumor sistem (3.1) diperoleh dari turunan fungsi Hamilton terhadap variabel costate sistem (3.1) dengan langkah berikut

$$x' = \frac{\partial H}{\partial \sigma_i} = g_i(t, \vec{x}, u), \text{ dengan } i=1, 2, 3, 4$$

sehingga diperoleh



universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya
 Universitas Brawijaya
 $\frac{dT}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \sigma_1} = r_1 T (1 - p_1 T) - \alpha_1 T I_H - q_1 C I_R,$
 Universitas Brawijaya
 $\frac{dI_H}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \sigma_2} = \beta I_H I_R - \alpha_2 T I_H - e I_R,$
 $\frac{dI_R}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \sigma_3} = r_2 I_R (1 - p_2 I_R) - \beta I_H I_R + q_2 C I_R,$
 $\frac{dC}{dt} = \frac{\partial H}{\partial \sigma_4} = u_0 - \gamma C.$

dengan kondisi awal $T(0) \geq 0$, $I_H(0) \geq 0$, $I_R(0) \geq 0$, $C(0) \geq 0$. Selain persamaan state, untuk memperoleh solusi optimal juga diperlukan adanya persamaan costate yang diperoleh berdasarkan fungsi Hamilton seperti pada subbab berikut.

3.5.2. Persamaan Costate

Persamaan costate model pertumbuhan tumor dengan sel dendritik sebagai variabel kontrol diperoleh berdasarkan langkah penyelesaian berikut

$$\frac{d\sigma_i}{dt} = -\frac{\partial H}{\partial x_i}, \text{ dengan } x_i = T, I_H, I_R, C$$

sehingga

$$\begin{aligned}\frac{d\sigma_1}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial T} = -(1 + r_1 \sigma_1 - 2r_1 p_1 T \sigma_1 - \alpha_1 I_H \sigma_1 - q_1 C \sigma_1 - \alpha_2 I_R \sigma_2 + q_2 C \sigma_3), \\ \frac{d\sigma_2}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial I_H} = -(-\alpha_1 T \sigma_1 + \beta I_R \sigma_2 - \alpha_2 T \sigma_2 - e \sigma_2 - \beta I_R \sigma_3), \\ \frac{d\sigma_3}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial I_R} = -(\beta I_H \sigma_2 + r_2 \sigma_3 - 2r_2 p_2 I_R \sigma_3 - \beta I_H \sigma_3), \\ \frac{d\sigma_4}{dt} &= -\frac{\partial H}{\partial C} = -(-q_1 T \sigma_1 + q_3 I_R \sigma_3 - \gamma \sigma_4),\end{aligned}$$

dengan kondisi transversal $\sigma_1(t_f) = \sigma_2(t_f) = \sigma_3(t_f) = \sigma_4(t_f) = 0$.



3.5.3. Kondisi Stasioner

Pada masalah kontrol optimal model pertumbuhan tumor, kondisi stasioner diperoleh dari turunan parsial fungsi Hamilton terhadap variabel u .

sehingga

$$\frac{\partial H}{\partial u} = 0,$$

$$Au + \sigma_4 = 0,$$

$$Au = -\sigma_4,$$

$$u = -\frac{\sigma_4}{A}.$$

dengan $0 \leq u \leq 1$, diperoleh persamaan sebagai berikut

$$u^* = \begin{cases} -\frac{\sigma_4}{A}, & 0 \leq -\frac{\sigma_4}{A} \leq 1 \\ 0, & -\frac{\sigma_4}{A} \leq 0 \\ 1, & -\frac{\sigma_4}{A} \geq 1. \end{cases}$$

Berdasarkan uraian dari langkah penyelesaian masalah kontrol optimal, diperoleh

solusi optimal (u^*) model pertumbuhan tumor dengan terapi imun sebagai berikut

$$u^* = \min \left\{ \max \left\{ 0, -\frac{\sigma_4}{A} \right\}, 1 \right\}.$$

Selanjutnya, sistem yang optimal dari model pertumbuhan tumor diperoleh dengan

mensubstitusikan u^* pada sistem persamaan state, costate sebagai berikut



$$\begin{aligned}
 \frac{dT}{dt} &= r_1 T^* (1 - p_1 T^*) - \alpha_1 T^* I_H^* - q_1 C^* T^*, \\
 \frac{dI_H}{dt} &= \beta I_H^* I_R^* - \alpha_2 T I_H^* - e I_H^*, \\
 \frac{dI_R}{dt} &= r_2 I_R^* (1 - p_2 I_R^*) - \beta I_H^* I_R^* + q_2 C^* I_R^*, \\
 \frac{dC}{dt} &= u_0 - \gamma C^*, \\
 \frac{d\sigma_1}{dt} &= -1 - r_1 \sigma_1 + 2r_1 p_1 T^* \sigma_1 + \alpha_1 I_H^* \sigma_1 + q_1 C^* \sigma_1 + \alpha_2 I_H^* \sigma_2 + q_2 C^* \sigma_3, \\
 \frac{d\sigma_2}{dt} &= \alpha_1 T^* \sigma_1 - \beta I_R^* \sigma_2 + \alpha_2 T^* \sigma_2 + e \sigma_2 + \beta I_R^* \sigma_3, \\
 \frac{d\sigma_3}{dt} &= -\beta I_H^* \sigma_2 - r_2 \sigma_3 + 2r_2 p_2 I_R^* \sigma_3 + \beta I_H^* \sigma_1, \\
 \frac{d\sigma_4}{dt} &= q_1 T^* \sigma_1 - q_3 I_R^* \sigma_3 + \gamma \sigma_4.
 \end{aligned}$$

3.6. Simulasi Numerik Model Kontrol dengan Optimal

Pada penelitian ini, simulasi numerik model pertumbuhan tumor dengan

terapi imun dilakukan menggunakan *software* MATLAB dengan metode Sweep

Maju Mundur. Penyelesaian masalah kontrol optimal digunakan sebagai strategi

dalam meminimumkan kepadatan sel tumor serta biaya terapi imun yang

diberikan. Untuk menunjukkan adanya pengaruh terapi imun sebagai alternatif

pembasmi sel tumor, diperlukan kondisi endemik yang menyatakan terjadinya

penyebaran sel tumor di dalam tubuh. Simulasi numerik dilakukan dengan dan

tanpa adanya kontrol agar perbedaan dari hasil grafik keduanya pada masing-

masing subpopulasi dapat terlihat dengan baik.

Simulasi numerik model dengan kontrol terapi imun u dilakukan dengan

bobot biaya kontrol $A = 0,5$ dan nilai parameter $r_1 = 0,544$, $r_2 = 0,009$,

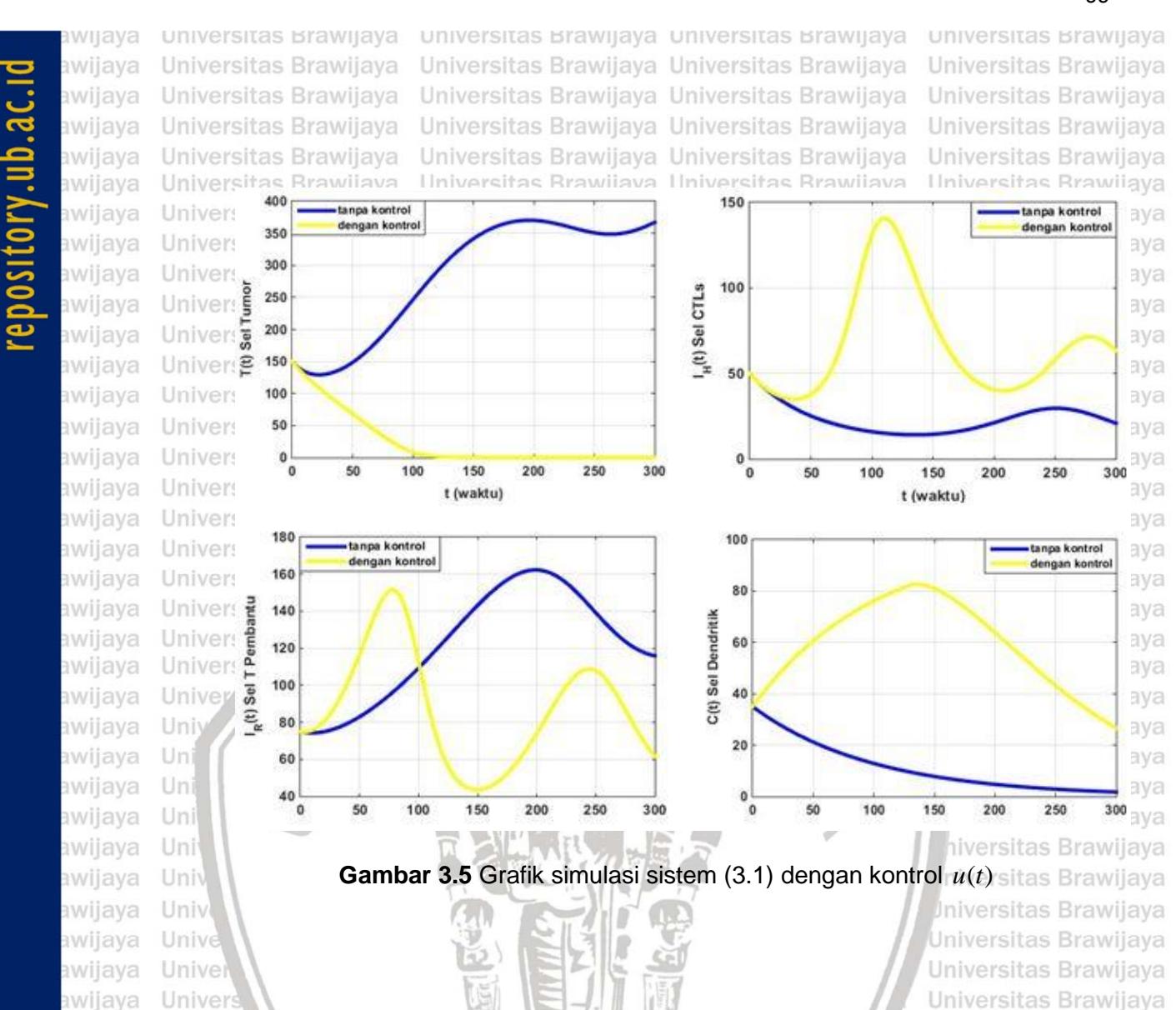
$p_1 = 0,002$, $p_2 = 0,0003$, $\alpha_1 = 0,0005$, $\alpha_2 = 0,00008$, $q_1 = 0,0008$, $q_2 = 0,0004$,

$\beta = 0,0005$, $e = 0,0412$, $\gamma = 0,01$. Hasil simulasi ditunjukkan dengan masing-

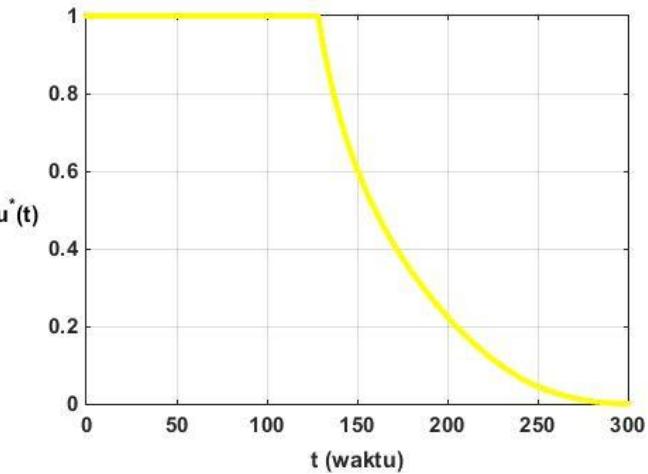
masing nilai awal adalah (150, 50, 70, 35). Pada Gambar 3.5 terlihat bahwa adanya kontrol terapi imun memberikan perubahan yang signifikan pada masing-masing subpopulasi model pertumbuhan tumor. Hal ini terlihat dari grafik T yang menurun setelah dilakukan kontrol, artinya pemberian terapi imun dapat menghambat pertumbuhan kepadatan subpopulasi sel tumor. Disamping itu, grafik I_H meningkat karena selama adanya terapi imun sel CTLs masih tetap mendapatkan respon dari sel T pembantu untuk membasmi keberadaan sel tumor di dalam tubuh. Namun, grafik I_R menurun karena terus berperan dalam memberikan respon pada sel CTLs agar menjadi aktif dan selanjutnya dapat membasmi sel tumor, dan pada grafik C mengalami peningkatan setelah dilakukan kontrol, sehingga sel dendritik dapat bekerja secara optimal dalam membasmi sel tumor. Artinya, dengan adanya terapi sel dendritik dapat bekerja secara optimal dalam membasmi sel tumor, selain itu sel CTLs juga dapat bekerja secara maksimal melalui respon dari sel T pembantu. Oleh sebab itu, penggunaan terapi imun melalui sel dendritik sangat membantu dalam upaya meminimumkan perkembangan dan penyebaran sel tumor di dalam tubuh.

Pada Gambar 3.6 ditunjukkan bahwa pemberian kontrol terapi imun menggunakan sel dendritik diberikan sebesar 1 sejak $t = 0$ sampai pada akhirnya mulai menurun pada saat t berkisar 125 dan mencapai nol saat $t = 300$. Hal ini menyatakan bahwa seiring berjalannya waktu terapi imun yang diberikan juga semakin menurun hingga tidak ada lagi terapi imun yang diberikan.





Gambar 3.5 Grafik simulasi sistem (3.1) dengan kontrol $u(t)$



Gambar 3.6 Profil kontrol terapi imun $u(t)$

4.1 Kesimpulan

Berikut kesimpulan dari pembahasan pada tesis ini, yaitu:

1. Model pertumbuhan tumor dengan terapi imun menggunakan sel dendritik pada tesis ini berbentuk sistem otonomus nonlinear yang terdiri dari empat subpopulasi, yaitu kepadatan subpopulasi sel tumor (T), sel CTLs (I_H), sel T pembantu (I_R), dan sel dendritik (C) dengan dua belas variabel tak bebas diantaranya r_1 , r_2 , p_1 , p_2 , α_1 , α_2 , q_1 , q_2 , β , e , γ , dan u_0 .
2. Model pertumbuhan tumor dengan terapi imun ini memiliki enam titik kesetimbangan yang terdiri dari tiga titik kesetimbangan bebas tumor dan tiga titik kesetimbangan endemik. Titik kesetimbangan bebas tumor menyatakan bahwa tubuh bebas dari adanya sel tumor, sehingga tidak terjadi penyebaran penyakit di dalam tubuh. Selain itu, titik kesetimbangan endemik merupakan titik kesetimbangan yang menyatakan terjadinya penyebaran sel tumor. Hasil analisis menyatakan bahwa titik kesetimbangan bebas tumor, yaitu E_0 , E_1 eksis tanpa syarat dan E_2 eksis dengan syarat tertentu, sedangkan untuk titik kesetimbangan endemik, yaitu E_3 , E_4 dan E_5 eksis dengan syarat tertentu. Analisis kestabilan titik kesetimbangan bebas tumor menyatakan bahwa E_0 bersifat tak stabil, sedangkan E_1 , E_2 bersifat stabil dengan syarat tertentu. Titik kesetimbangan endemik E_3 bersifat tak stabil, E_4 , E_5 bersifat stabil dengan syarat tertentu.

3. Masalah kontrol optimal model pertumbuhan tumor diselesaikan berdasarkan prinsip maksimum Pontryagin dan solusi numerik model ditentukan dengan metode Sweep Maju-Mundur.

4. Simulasi numerik sistem dinamik model pertumbuhan tumor dengan terapi imun menunjukkan hasil yang sesuai dengan hasil analitik. Simulasi pada masalah kontrol optimal dilakukan berdasarkan kondisi yang memenuhi keadaan endemik, sehingga dari kondisi ini dapat diketahui perubahan yang terjadi setelah dilakukan kontrol terapi imun melalui sel dendritik. Hasil simulasi menunjukkan bahwa adanya kontrol terapi imun melalui sel dendritik ini efektif dalam upaya menghambat perkembangan maupun pertumbuhan sel tumor.

1.2 Saran

Pada tesis ini, analisis kestabilan model diselesaikan hanya pada kestabilan lokal saja, sehingga untuk penelitian selanjutnya dapat dilakukan analisis kestabilan global.



- DAFTAR PUSTAKA**
- Alligood, K. T., T. D. Sauer, dan J. A. Yorke. (2000). *CHAOS: An Introduction to Dynamical System*. New York: Springer-Verlag.
- Boyce, W. E., dan R. C. DiPrima. (2012). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems Ninth Edition*. USA: John Wiley and Sons, Inc.
- Bratawijaya, K. G. (2006). *Imunologi Dasar*, Edisi Tujuh. Balai Penerbit Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Jakarta.
- Chalimah, I. N. (2017). *Tumor Jinak dan Tumor Ganas: Apa perbedaanya?* Diambil kembali dari Sehatly: <http://schema.org/7806/>, diakses tanggal 13 Desember 2017.
- DePillis, L. G., dan A. E. Radunskaya. (2001). A Mathematical Tumor Model with Immune Resistance and Drug Therapy; An Optimal Control Approach. *Journal of Theoretical Medicine*, 3:2, 79-100.
- DePillis, L. G., W. Gu, A. E. Radunskaya. (2006). Mixed Immunotherapy and Chemotherapy of Tumors; Modeling, Application and Biological Interpretation. *Journal of Theoretical Biology*, 208, 841-862.
- DePillis, L. G., A. Gallegos, A. E. Radunskaya. (2013). A Model of Dendritic Cell Therapy for Melanoma. *Frontiers in Oncology*, 3, 56.
- Kirschner, D., dan J. C. Panetta. (1998). Modeling Immunotherapy of The Tumor-Immune Interaction. *Journal of Mathematical Biology*, 37, 235-252.
- Lenhart, S., dan J. T. Workman. (2007). *Optimal Control Applied to Biological Models*. New York: Taylor and Francis Group.

- Ludewig, B. B., P. Krebs, T. Junt, H. Metters, J. Ford, R. M. Anderson. (2004). Determining Control Parameters For Dendritic Cell-Cytotoxic T Lymphocyte Interaction. *Eur. J. Immunol.*, 2407-2418.
- Malissen, B., E. Reinherz, R. Stanfield, I. Wilson. (2012). Chapter 3: *The Induced Responses of Innate Immunity*, pp: 97-147. Dalam K. Murphy (ed). *Janeway's Immunobiology* 8TH Edition. Garland Science Taylor and Paris Group. London and New York.
- Mattheij, R., dan J. Molenaar. (2002). *Ordinary Differential Equation in Theory and Practice*. New York: Society for Industrial and Applied Mathematics.
- Murray, J. D. (2002). *Mathematical Biology: An Introduction, Third Edition*. Berlin: Springer-Verlag, Inc.
- Palucka, K. U., H. Ueno, J. Fay, J. Banchereau. (2010). Dendritic Cells and Immunity Against Cancer. *Journal of Internal Medicine*, 269, 64-73.
- Panfilov, A. (2004). *Qualitative Analysis of Differential Equation*. Utrecht: Utrecht University.
- Prevalensi Kanker di Indonesia dan Dunia. (2014). Diambil kembali dari Manajemen Rumah Sakit: <http://manajemenrumahsakit.net/2014/01/>, diakses tanggal 16 Oktober 2017.
- Rahmadiana, N. (2013). *International Union Against Cancer*, dalam Epidemiologi Penyakit Tumor dan Kanker. Skripsi. Fakultas Kesehatan Masyarakat, Universitas Andalas. Padang. Diambil kembali dari Scribd: <http://www.scribd.com/doc/127759135/>, diakses tanggal 17 Oktober 2017.

- Rangel-Reyes, J. C., J. C. Chimal-Eguia, E. Castillo-Montiel. (2017). Dendritic Immunotherapy Improvement for and Optimal Control Murine Model. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, 9, 5291823.
- Robinson, R. C. (2004). *An Introduction to Dynamical System: Continuous and Discrete*. New Jersey: Prentice Hall Education.
- Sharma, S., dan G. P. Shamanta. (2013). Dynamical Behavior of A Tumor-Immune System with Chemotherapy and Optimal Control. *Jurnal of Nonlinear Dynamic*, 13, 608598.
- Trisilowati, S. W. McCue, D. G. Mallet. (2013). An Optimal Control Model of Dendritic Cell Treatment of a Growing Tumour. *Journal Austms ANZIAM* J., 54 , C664-C680.
- World Health Organization. (2015). *Prevalensi Kanker di Indonesia dan Seluruh Dunia*. Diambil kembali dari Manajemen Rumah Sakit, Pusat Kebijakan dan Manajemen Kesehatan, UGM, Fakultas Kedokteran <http://www.manajemenrumahsakit.net>, diakses tanggal 15 Oktober 2017.
- World Health Organization. (2017). *Cancer*. Diambil kembali dari Media Centre: <http://www.who.int/factsheets/fs297/en/>, diakses tanggal 16 Oktober 2017.

