

**ANALISIS KESTABILAN PERTUMBUHAN SEL KANKER DENGAN
TERAPI GEN ONYX P53**

*ANALYSIS OF THE STABILITY OF CANCER CELL GROWTH WITH
ONYX P53 GENE THERAPY*



OLEH :

**M. ZULKIFLI WARLI
(H022181004)**

**PROGRAM STUDI MAGISTER MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

**ANALISIS KESTABILAN PERTUMBUHAN SEL KANKER DENGAN
TERAPI GEN ONYX P53**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar Magister

Program studi

Magister Matematika

Disusun dan diajukan oleh

M. ZULKIFLI WARLI

Kepada

**PROGRAM STUDI MAGISTER MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2021**

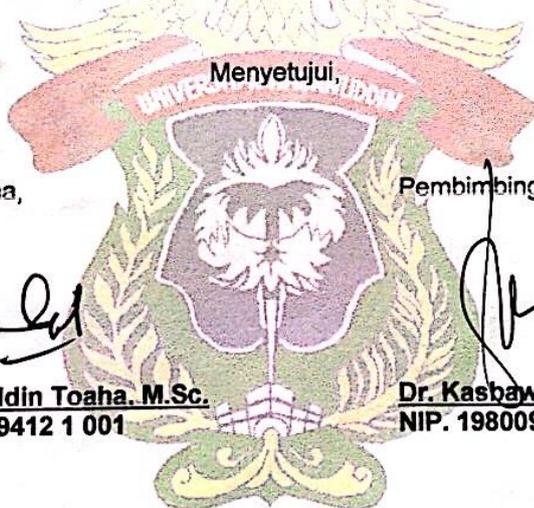
LEMBAR PENGESAHAN

**ANALISIS KESTABILAN MODEL PERTUMBUHAN SEL KANKER DENGAN
TERAPI GENONYX P53**

Disusun dan diajukan oleh

**M. ZULKIFLI WARLI
H022181004**

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka
Penyelesaian Studi Program Magister Matematika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin
pada tanggal 20 Agustus 2021
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan.



Pembimbing Utama,

Pembimbing Pendamping

Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc.
NIP. 19680114 199412 1 001

Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.
NIP. 19800904 200312 2001

Ketua Program Studi,
Magister Matematika

Dr. Muhammad Zakir, M.Si.
NIP. 19640207 199103 1 013

Dekan Fakultas MIPA
Universitas Hasanuddin



Dr. Eng. Amiruddin, M.Si.
NIP. 19720515 199702 1 002

LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini ;

Nama : M. Zulkifli Warli
NIM : H022181004
Program Studi : Matematika
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Kanker dengan Terapi Gen Onyx P53 Adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambilalihan tulisan atau pemikiran orang lain.

Apabila dikemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan Tesis ini hasil karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 20 Agustus 2021

Yang Menyatakan

M. ZULKIFLI WARLI



PRAKATA

Bismillahirrohmanirrohim

Assalamu'alaikum Warohmatullahi Wabarokatuh

Alhamdulillahirobbil'alamin, segala puji hanya bagi Allah *Subhanahu Wata'ala* atas limpahan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penyusunan tesis ini sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar Magister Matematika pada Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin.

Dalam kesempatan ini penulis menyampaikan ucapan terima kasih yang tulus kepada:

1. Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc selaku pembimbing utama yang telah meluangkan waktu untuk senantiasa memberi bimbingan, saran, semangat dan arahannya dalam menyelesaikan tesis ini.
2. Dr. Kasbawati. S.Si. M.Si, selaku pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk senantiasa memberi bimbingan, semangat dan arahannya dalam menyelesaikan tesis ini.
3. Prof. Dr. Jeffry Kusuma, Ph.D., Prof. Dr. Eng. Mawardi, M.Si. dan Dr. Firman, S.Si., M.Si selaku penguji yang telah banyak memberikan masukan dalam penyempurnaan tulisan ini.
4. Rektor Universitas Hasanuddin dan Direktur Program Pascasarjana beserta seluruh staf yang telah memberikan layanan administrasi

baik selama penulis menempuh pendidikan di Universitas Hasanuddin.

5. Dekan FMIPA Universitas Hasanuddin Dr. Eng Amiruddin, M.Si seluruh dosen dan staff administrasi pada Program Studi S2 Matematika Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin yang telah memberikan layanan akademik maupun layanan administrasi selama penulis menempuh pendidikan.

6. Warli, S.Pd., Almarhuma Hj. Hasmiwati, Nuraeni sebagai orang tua, saya ucapkan terimah kasih banyak atas doa yang senantiasa membersamai, dorongan dan segala pengorbanan beliau. Serta semua keluarga yang telah memberikan perhatian dan dukungannya.

7. Teman-teman program studi Magister (S2) Matematika Universitas Hasanuddin angkatan 2018 dan kepada semua pihak yang telah membantu baik langsung maupun tidak langsung, diucapkan terimah kasih yang sebesar-besarnya.

Semoga hasil tesis ini memberikan kontribusi berharga bagi pengembangan ilmu pengetahuan dan memberikan informasi ilmiah secara universal.

Makassar, 20 Agustus 2021

M. ZULKIFLI WARLI

ABSTRAK

M. ZULKIFLI WARLI. Analisis Kestabilan Pertumbuhan Sel Kanker Dengan Terapi Gen Onyx P53 (dibimbing oleh Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc dan Dr. Kasbawati, M.Si).

Penelitian ini adalah Penelitian pengembangan (Research dan Development) yang bertujuan untuk menganalisis kestabilan titik kesetimbangan dari model penyebaran sel kanker dengan terapi gen dengan meninjau interaksi antara virus (V) dengan Sel imun (C), virus dengan sel tumor(T) dan sel imun dengan sel tumor menggunakan ONYX P53.

Langkah-langkah nya adalah menentukan model Terapi Gen ONYX P53 dengan meninjau model terapi gen, mencari titik keseimbangan dengan penyakit dan bebas penyakit untuk setiap titik kesetimbangan penyakit dan bebas penyakit, menentukan persamaan karakteristik dan nilai eigen matriks Jacobian. Selanjutnya, menganalisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan penyakit dan bebas penyakit selanjutnya menyelesaikan simulasi numerik.

Dari simulasi yang diberikan diketahui bahwa dengan memberikan nilai parameter dasar menghasilkan satu titik kesetimbangan bebas penyakit yang stabil yaitu Q_1 dan tidak memiliki titik kesetimbangan penyakit. Sedangkan pada parameter pembanding menghasilkan satu titik kesetimbangan bebas penyakit namun tidak stabil dan menghasilkan dua titik kesetimbangan penyakit yaitu Q_2 dan Q_5 . Titik kesetimbangan Q_2 tidak stabil sedangkan Q_5 stabil.

Kata kunci : Terapi Gen, Sistem Persamaan Differensial, Titik Kesetimbangan, Analisis kestabilan.

ABSTRACT

M. ZULKIFLI WARLI. Analysis Of The Stability Of Cancer Cell Growth With Onyx P53 Gene Therapy (supervised by Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc and Dr. Kasbawati, M.Si).

This research is research and development (Research and Development) which aims to analyze the stability equilibrium point of the model of spread of cancer cells with gene therapy by examining the interaction between virus (V) and immune cells (C), virus with tumor cells (T) and immune cells with tumor cells using Onyx P53. Researchers use qualitative methods to achieve the object of research.

The steps are to determine the Onyx P53 Gene Therapy model by reviewing the gene therapy model, looking for disease and disease-free equilibrium points for each disease and disease-free equilibrium point, determining characteristic equations and Jacobian matrix eigenvalues. Furthermore, analyzing the stability around the disease and disease-free equilibrium points further completes the numerical simulation.

From the given simulation, it is known that by providing the basic parameter values, it produces a stable disease-free equilibrium point, namely $Q_1 = (0, 0, 0, 1)$ and has no disease equilibrium point. While the comparison parameter produces one disease-free equilibrium point but is unstable and produces two disease equilibrium points, namely Q_2 and Q_5 . The equilibrium point Q_2 is unstable while Q_5 is stable.

Key words: Gene Therapy, Differential Equation System, Equilibrium point, Stability Analysis.

DAFTAR ISI

	Halaman
HALAMAN SAMPUL	i
LEMBAR PENGAJUAN	ii
LEMBAR PENGESAHAN	iii
LEMBAR PERNYATAAN KEASLIAN	iv
PRAKATA	v
ABSTRAK	vii
ABSTRACT	viii
DAFTAR ISI	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR TABEL	xii
BAB I. PENDAHULUAN	1
A. Latar belakang	1
B. Rumusan Masalah	4
C. Tujuan Penelitian	5
D. Manfaat Penelitian	5
E. Batasan Masalah	6
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	7
A. Terapi Gen	7
B. Pendekatan Terapi Gen Untuk Pengobatan Kanker	9
C. Terapi Gen ONYX P53	16
D. Persamaan Differensial	19
E. Model Lotka Volterra	23
F. Titik Equilibrium	23

G. Linearisasi	25
H. Kestabilan Titik Equilibrium	28
I. Matriks Jacobian	29
J. Model Matematika Untuk Penyakit Kanker	30
K. Model Terapi Gen (Gene Therapy)	30
BAB III. METODE PENELITIAN	32
A. Identifikasi Masalah	33
B. Studi Literatur	33
C. Formulasi Model	33
D. Analisis Kestabilan	33
E. Simulasi Model	33
F. Penarikan Kesimpulan	33
BAB IV. HASIL DAN PEMBAHASAN	34
A. Analisis Kestabilan Penyebaran Sel Kanker Dengan Terapi Gen Onyx P53	34
B. Pembentukan Model	35
C. Normalisasi Model dan Titik Equilibrium	39
D. Parameter, Titik Kestimbangan Penyakit dan Titik Kestimbangan Bebas Penyakit	41
E. Penentuan Nilai Bilangan Reproduksi Dasar	43
F. Analisis Kestabilan Titik Kestimbangan.....	45
BAB V. PENUTUP	49
A. Kesimpulan	49
B. Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA	51-52
LAMPIRAN	53-54

DAFTAR GAMBAR

- Gambar 4.1 Skema Infeksi Virus Terhadap Sel Rentan 48**
- Gambar 4.2 Grafik Model Kompetisi Virus ONYX Disekitar Titik Q_1 58**
- Gambar 4.3 Grafik Model Kompetisi Virus ONYX Disekitar Titik Q_5 59**

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1 Nilai Paramater Model KP	43
Tabel 4.1 Variabel Pada Model Terapi Gen ONYX P53.....	50
Tabel 4.2 Nilai Parameter Pada Model Terapi Gen ONYX P53.....	51
Tabel 4.3 Nilai Parameter Dasar dan Parameter Pembanding	53
Tabel 4.4 Nilai Awal Pada Simulasi 1 dan Simulasi 2	57

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Menurut WHO, kanker adalah istilah umum untuk sekelompok besar penyakit yang dapat mempengaruhi setiap bagian dari tubuh. Istilah lain yang digunakan adalah tumor ganas dan neoplasma. Salah satu ciri dari kanker adalah pertumbuhan cepat sel-sel abnormal yang tumbuh melampaui batas yang kemudian dapat menyerang bagian tubuh dan menyebar ke organ lain. Proses ini disebut sebagai metastasis. Metastasis merupakan penyebab utama kematian akibat kanker. Kanker terjadi ketika pertumbuhan sel di dalam tubuh terjadi begitu cepat dan tak terbatas. Hal ini juga dapat terjadi ketika sel-sel kehilangan kemampuan untuk mati.

Kanker muncul dari satu sel tunggal, Transformasi dari sel normal menjadi sel tumor disebut proses multistage, biasanya perkembangan dari lesi pra-kanker menjadi tumor ganas. Perubahan ini adalah hasil dari interaksi antara faktor genetik seseorang dan tiga kategori eksternal, yaitu karsinogen fisik, seperti radiasi ultraviolet dan radiasi pengion, karsinogen kimia, seperti asbes, komponen asap tembakau, aflatoxin (kontaminan makanan) dan arsen (kontaminan air minum), dan karsinogen biologis, seperti infeksi dari virus tertentu, bakteri atau parasit. WHO, melalui lembaga penelitian kankernya yaitu *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, mempertahankan klasifikasi agen penyebab kanker.

Penggunaan tembakau, penggunaan alkohol, diet yang tidak sehat dan kurangnya aktivitas fisik merupakan faktor utama resiko kanker di seluruh dunia.

Berdasarkan data dari Globocan 2012 (dalam WHO), diperkirakan ada 14,1 juta kasus kanker baru dan 8,2 juta kematian akibat kanker dan 32,6 juta orang telah menderita kanker (dalam waktu 5 tahun dari diagnosis) pada tahun 2012 di seluruh dunia. Sebanyak 57 % dari 14,1 juta kasus kanker baru, 65 % dari 8,2 juta kematian akibat kanker dan 48 % dari 32,6 juta orang telah menderita kanker dalam waktu 5 tahun dari diagnosis, terjadi secara merata di daerah kurang berkembang. Hal itu menunjukkan bahwa kanker masih menjadi penyakit yang banyak di derita oleh masyarakat di berbagai negara.

Pengobatan kanker standar yang ada saat ini yaitu operasi, terapi radiasi, dan kemoterapi, namun masing-masing pengobatan memiliki keuntungan dan kerugian, seperti pada kemoterapi yang memiliki efek samping yaitu selain membunuh sel tumor juga membunuh sel normal dan beberapa efek samping lainnya seperti mual, muntah, dan anemia. Untuk beberapa kanker, pengobatan terbaik dilakukan dengan kombinasi dari operasi, terapi radiasi dan kemoterapi untuk memperoleh hasil maksimal. Pengobatan kanker dengan metode baru masih terus dikembangkan oleh para ilmuwan, salah satu diantaranya yaitu terapi gen yang merupakan pendekatan baru dalam melawan kanker. Berbeda dengan terapi konvensional, terapi gen untuk kanker menjanjikan pengobatan yang

spesifik terhadap kanker, efek toksik yang lebih sedikit dan potensi yang lebih besar untuk sembuh (Ming, Y dalam Teresa, 2005: 25).

Terapi gen adalah sebuah teknik inovatif yang melibatkan penyisipan gen baru ke dalam susunan genetik dari suatu organisme, biasanya untuk menggantikan gen yang rusak (Wraith, 2009). Menurut Teresia (2005), secara umum terapi gen dilakukan dengan cara mengganti atau menginaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, atau menyisipkan gen ke dalam sel untuk membuat sel berfungsi normal. Pada awalnya, terapi gen diciptakan untuk mengobati penyakit keturunan yang terjadi karena mutasi pada suatu gen.

Terapi gen kemudian berkembang untuk mengobati penyakit yang terjadi karena mutasi di banyak gen, seperti kanker. Metode penyisipan sel dalam pengobatan terapi gen dapat dilakukan secara ex-vivo maupun in-vivo. Dalam metode ex-vivo, sel-sel yang di targetkan di keluarkan dari tubuh pasien, dipaksa untuk meniru, dan ditransduksi dengan vektor sebelum dikembalikan ke tubuh pasien. Metode in-vivo yaitu penyisipan langsung dari vektor ke dalam wilayah yang ditargetkan tubuh.

Virus bertindak sebagai jasa perantara untuk menghasilkan lebih banyak sel efektor yang berperan menghancurkan sel tumor. Kompetisi antara sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan terapi gen dapat dilihat dengan membentuk model matematikanya. Oleh karena itu, matematika dapat memberikan solusi untuk melihat bahwa terapi gen dapat mengontrol kecepatan pertumbuhan sel tumor sehingga penyebaran sel

tumor dapat diminimalisir. Model matematika interaksi sel tumor dengan sistem imun dan immunoterapi telah dimodelkan oleh Kirschner dan Panetta (1998).

Model terapi gen dibentuk berdasarkan pada model Kirschner dan Panetta dengan menghilangkan populasi ketiga. Interaksi sel efektor dan sel tumor dalam terapi gen telah dimodelkan secara matematis oleh Tsygvinev, dkk (2012). Dalam penelitiannya, Tsygvinev, dkk mengaplikasikan model matematika sederhana untuk menyelidiki dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan terapi gen, dengan tujuan memprediksi kombinasi optimal dari pendekatan yang mengarah ke pembersihan tumor.

Berdasarkan penelitian tesis sebelumnya, penulis akan mengkaji tentang terapi gen dengan menggunakan ONYX Virus P53. Penelitian ini akan ditulis dalam tesis dengan judul ***“Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Kanker dengan Terapi Gen Onyx P53”***.

B. Rumusan Masalah

Adapun rumusan masalah dalam penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana pengembangan model matematika dengan menggunakan faktor terapi gen dan sel efektor sebagai upaya pengobatan sel kanker menggunakan ONYX P53?
2. Bagaimana menganalisis efektivitas dari terapi gen ONYX P53?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penyusunan penelitian ini adalah:

1. Mengembangkan model matematika tentang pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan kanker menggunakan ONYX P53.
2. Menganalisis kestabilan disekitar titik ekuilibrium dari model matematika untuk melihat pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan kanker.
3. Mensimulasi secara numerik solusi persamaan diferensial disekitar titik ekuilibrium yang stabil dari model matematika untuk melihat pengaruh terapi gen terhadap dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dalam pengobatan kanker.

D. Manfaat Penelitian

Manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah:

1. Menambah pengetahuan penulis mengenai terapi gen dalam pengobatan terapi penyakit kanker.
2. Memberikan informasi kepada masyarakat di bidang kesehatan.
3. Sebagai dasar penelitian-penelitian selanjutnya yang berkaitan dengan pengaruh pengobatan kanker terhadap dinamika sel kanker dan sel efektor.

E. Batasan Masalah

Permasalahan yang dibahas dalam penelitian ini dibatasi pada pengobatan kanker dengan terapi gen menggunakan virus ONYX P53.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Terapi Gen

Sejak Watson dan Crick menemukan struktur double helix DNA pada tahun 1953, teknologi rekombinan DNA dan biologi molekuler berkembang dengan sangat cepat. Bahkan urutan DNA lengkap dari genom manusia yang berjumlah 3 milyar pasangan basa telah berhasil diidentifikasi melalui proyek genom manusia (1990-2003). Kemajuan ini membuka jalan untuk generasi baru kedokteran berbasis teknologi canggih, termasuk kedokteran gen (diagnosis genetik dan terapi gen), kedokteran regeneratif, kedokteran robotik, kedokteran molekuler dan nano-medicine.

Perkembangan akhir-akhir ini dalam biologi sel dan molekul memang tidak hanya berkontribusi pada pemahaman mengenai dasar molekuler penyakit namun juga menyediakan teknologi potensial untuk manipulasi gen-gen *in vivo*. Dengan pengetahuan bahwa penyakit-penyakit pada manusia disebabkan oleh abnormalitas ekspresi dan regulasi gen, terapi gen berkembang dengan harapan bahwa gen-gen fungsional yang disisipkan ke dalam sel dapat memperbaiki fungsi sel dan menghasilkan produk gen yang diperlukan, lalu mengkompensasi kelainan genetik dan menyembuhkan penyakit. Terapi gen pertama kali dilakukan pada 14 September 1990 di USA yang didesain untuk mengobati

defisiensi adenosine deaminase (ADA). Transfer ex vivo gen ADA ke dalam limfosit pembuluh darah tepi dan sel-sel progenitor sumsum tulang belakang dari penderita severe combined immunodeficiency yang berkaitan dengan defisiensi adenosine deaminase (ADA -SCID) menghasilkan perbaikan imunitas selular dan humoral pada pasien yang ditangani.

Sejak saat itu, telah dilakukan lebih dari 600 uji klinis dilakukan di seluruh dunia, dan lebih dari 4.000 pasien telah menerima terapi gen. Akhir-akhir ini, penyakit penyakit target untuk terapi gen telah meluas dari kelainan metabolik kongenital menjadi tumor-tumor malignan yang tidak dapat disembuhkan oleh pengobatan yang ada dan bahkan penyakit-penyakit tumor jinak kronis yang menyebabkan penurunan kualitas hidup.

Para peneliti melihat potensi terapi gen untuk penanganan kanker, suatu penyakit akibat abnormalitas regulasi dan ekspresi gen. Walaupun kemoterapi dan radioterapi memperpanjang kemampuan bertahan hidup dan dapat mengobati kanker pada beberapa kasus, namun kekurangan kekurangannya pun banyak. Sel-sel target kemoterapi adalah sel-sel yang berproliferasi, bukan sel-sel kanker secara spesifik. Kemoterapi juga mempunyai efek samping sehingga dosis yang diperbolehkan terbatas, dan pada sebagian besar tumor-tumor solid terjadi kekambuhan yang cepat setelah terapi. Berbeda dari terapi konvensional, terapi gen untuk kanker menjanjikan pengobatan yang spesifik terhadap kanker, efek toksik yang lebih sedikit dan potensi yang lebih besar untuk sembuh.

Dari 350 uji klinik terapi gen yang dilaporkan oleh National Institutes of Health Recombinant DNA Advisory Committee USA pada bulan Maret 2000, 67% adalah terapi gen untuk penanganan kanker. (Anderson, W.F., 2000) Hingga pertengahan Juli 2004, di Jepang telah dikembangkan dua puluh protokol terapi gen. Diantaranya, lima belas berkaitan dengan kanker. Penyakit-penyakit kanker yang dijadikan target meliputi karsinoma sel ginjal, kanker paru-paru, kanker oesophagus, kanker payudara, kanker prostat, kanker otak (malignant glioma), leukemia, dan kanker kolon.

B. Pendekatan Terapi Gen untuk Pengobatan Kanker

Secara umum, terapi gen dilakukan dengan cara mengganti atau menginaktifkan gen yang tidak berfungsi, menambahkan gen fungsional, atau menyisipkan gen ke dalam sel untuk membuat sel berfungsi normal. Sel-sel kanker mempunyai tiga karakteristik yang dikontrol secara genetis untuk mempertahankan kelangsungan hidup dan pertumbuhan:

- (a). sel-sel kanker mempunyai kecepatan pertumbuhan yang tidak normal.
- (b). sel-sel kanker tidak mati ketika tubuh mengisyaratkan hal itu.
- (c). sel-sel kanker melawan kerja sistem imun tubuh. Oleh karena itu terapi gen untuk mengobati kanker didasarkan pada koreksi kecepatan pertumbuhan, kontrol kematian sel dan membuat sistem imun membunuh sel-sel kanker. Pendekatan lain untuk terapi gen kanker adalah dengan strategi bunuh diri.

1. Koreksi kecepatan tumbuh sel-sel kanker

Suatu pendekatan untuk mengontrol kecepatan tumbuh sel-sel kanker adalah dengan melibatkan penggunaan oligonukleotida antisense. Oligonukleotida antisense adalah pasangan basa dari produk-produk gen regulator pertumbuhan spesifik (onkogen seperti ras, PKC-a, raf, c-myc, HER-2/neu). Onkogen dapat menyebabkan pertumbuhan sel yang tidak terkontrol bila gennya rusak, terlalu banyak kopi dari gen-gen ini di dalam sel atau terlalu aktif. Ketika oligonukleotida antisense berikatan dengan produk-produk onkogen dari kanker, oligonukleotida tersebut menghambat fungsi onkogen, menghasilkan penurunan pertumbuhan kanker dan memperpanjang kelangsungan hidup pasien.

Efektivitas oligonukleotida antisense tampaknya meningkat bila dikombinasikan dengan kemoterapi. Oligonukleotida antisense terhadap c-myc, c-muc, H-c-ras, bcr/abl, PCNA, dan CDC2) telah memperlihatkan penghambatan pertumbuhan sel dan proliferasi berbagai tipe sel secara *in vitro*. Studi *in vivo* memperlihatkan bahwa trans-feksi antisense c-fos menghasilkan inhibisi pertumbuhan dan tingkat keinvasian tumor, penghambatan produksi protein c-fos, induksi diferensiasi sel dan kemampuan pasien untuk bertahan hidup yang lebih lama. Pendekatan lain untuk menjadikan onkogen sebagai target adalah melalui transfeksi sel dengan anti onkoprotein. Hal itu membuat sel-sel memproduksi antibodi rantai tunggal intrasel yang menginaktivasi onkoprotein di dalam sel. Anti ErbB-2 single-chain antibody (ScFv) dilaporkan berikatan dengan

daerah ekstrasel ErbB-2 yang baru disintesis sehingga membuat ErbB-2 tetap berada di dalam sel dalam keadaan non aktif.

Pendekatan terapi lainnya untuk mengontrol pertumbuhan sel-sel tumor adalah dengan terapi gen antiangiogenik. Terapi gen antiangiogenik dilakukan dengan mengacaukan gen-gen yang menyokong angiogenesis. Angiogenesis adalah pertumbuhan pembuluh-pembuluh darah baru yang diperlukan sebagai sumber nutrisi untuk pertumbuhan tumor. Melalui metode antiangiogenik maka pertumbuhan sel-sel tumor akan terganggu.

2. Pengontrolan kematian sel tumor

Sejumlah gen yang juga digunakan untuk terapi gen tumor adalah gen-gen yang berperan untuk menekan pertumbuhan tumor. Gen-gen penekan tumor berfungsi mendesak sel untuk “bunuh diri” bila sel-sel telah berubah sifat menjadi tumor. Gen-gen ini mengalami kerusakan pada berbagai tipe tumor sehingga para ilmuwan berupaya mengganti gen-gen yang rusak tersebut dengan gen-gen yang sehat. Gen yang pertama diidentifikasi mempunyai fungsi penekan tumor yaitu Rb yang mengkode fosfoprotein p105 Rb yang berperan penting dalam diferensiasi dan replikasi sel-sel yang tidak berdiferensiasi.

Mutasi pada gen Rb menyebabkan retinoblastoma dan osteosarcoma. Hilangnya fungsi Rb berkaitan dengan karsinoma paru, kandung kemih, prostat dan sejumlah tumor payudara. Introduksi alel normal dari gen Rb pada sel-sel retinoblastoma dan osteosarcoma menghasilkan perubahan pertumbuhan sel dan morfologi sel menjadi

normal serta menekan tumorigenitas dari sel-sel tersebut pada tikus. P53 adalah fosfoprotein inti multifungsi yang mempunyai peran utama dalam modulasi transkripsi gen, mengatur siklus sel, mengaktifkan apoptosis, dan mempertahankan stabilitas genomik.

Pada sel-sel normal, DNA dapat menjadi abnormal karena berbagai sebab namun tubuh mempunyai mekanisme untuk mengoreksi atau menghilangkan sel-sel abnormal. Pada sel-sel normal, gen p53 bertanggung jawab untuk memperbaiki DNA abnormal. Bila DNA tidak dapat diperbaiki oleh gen p53, gen tersebut memberi sinyal pada sel yang memiliki DNA abnormal untuk mati melalui mekanisme apoptosis. Pada sel-sel tumor, gen p53 menjadi abnormal dan tidak dapat menyebabkan apoptosis pada sel-sel abnormal. Diperkirakan 50% hingga 60% tumor pada manusia berkaitan dengan gen p53 yang bermutasi atau tidak adanya ekspresi p53.

Pengontrolan genetik untuk kematian sel tumor dilakukan melalui manipulasi gen p53 abnormal yang ada pada sejumlah tumor. Cara untuk melakukan hal tersebut adalah dengan mentransfer gen p53 normal dengan menggunakan Onyxvirus ke dalam sel tumor yang mengandung gen p53 abnormal. Transfer melewati membran sel tumor ke nukleus ini dapat mengembalikan kontrol genetik yang normal. Uji klinik yang mempelajari aktivitas pendekatan dengan Onyxvirus-p53 melibatkan pengobatan pada berbagai pasien, terutama pada pasien dengan tumor kepala dan leher, tumor ovarium, dan tumor paru-paru.

Uji klinik fase III yang membandingkan terapi gen ONYX p53 dengan penanganan standar pada tumor kepala dan leher dan tumor ovarium sedang dilakukan. Gen p15 dan p16 merupakan gen-gen penekan tumor yang juga sering digunakan pada uji klinik. Perlakuan lain dengan gen p53 sebagai target adalah dengan menggunakan virus ONYX-015. Virus ini tidak mengganti gen yang menginduksi apoptosis, namun virus tersebut telah dimodifikasi sehingga hanya tumbuh dalam sel-sel tumor dengan fungsi p53 abnormal. Hal ini menyebabkan kematian sel-sel tumor yang terserang virus dan tampaknya tidak mempengaruhi sel-sel normal dengan fungsi p53 yang normal. (Anderson, W.F., 2000) Uji klinis fase III dengan ONYX-015 juga sedang berjalan dengan, membandingkan pendekatan ini dengan terapi standar pada penderita tumor kepala dan leher.

3. Upaya untuk membuat sistem imun membunuh sel-sel tumor

Terdapat sejumlah sitokin yang mempunyai aktivitas imun melawan tumor ketika disuntikkan ke dalam pembuluh darah vena atau subkutan yaitu interleukin-2, interleukin-12, alfa interferon, gamma interferon dan faktor penstimulasi koloni makrofag granulosit. Sitokinsitokin ini juga efektif ketika diinjeksikan langsung ke lokasi tumor. Gen-gen untuk berbagai sitokin tersebut dapat diisolasi. Injeksi gen-gen sitokin ke dalam sel-sel tumor akan menyebabkan sel-sel tumor memproduksi sitokin dan meningkatkan ekspresi antigen pada permukaan sel tumor. Hal ini memungkinkan sistem imun untuk mengenali tumor yang mengarah pada

respon imun terhadap Tumor-tumor lokal maupun yang telah bermetastasis.

Pendekatan ini telah ditoleransi dengan baik dan memperlihatkan keberhasilan ketika dibandingkan dengan kontrol pada uji fase I/II. Pada uji fase III, injeksi gen-gen interleukin-2 atau gen-gen interferon gamma langsung ke lokasi tumor diharapkan menghasilkan kecepatan respon 1520% yang sama dengan yang diamati setelah penanganan dengan sitokin secara sistemik. Banyak pengobatan imun dicoba untuk meningkatkan aktivitas limfosit pada daerah tumor. Satu pendekatan yang dicoba adalah injeksi gen yang memfasilitasi ikatan limfosit dengan sel-sel tumor (plasmid HLA-B7) secara langsung ke lokasi tumor. Hal ini memungkinkan limfosit untuk diidentifikasi dan merusak tumor. Pendekatan ini ditoleransi dengan baik dan efektif pada uji fase I-II. Uji fase III sedang dilakukan untuk mempelajari peran Allovectin-7 (plasmid HLA-B7) untuk meningkatkan imunitas melawan tumor pada penderita melanoma serta tumor kepala dan leher.

4. Strategi bunuh diri.

Strategi bunuh diri adalah pendekatan terapi dengan menyisipkan suatu gen yang membuat sel-sel tumor sangat sensitif terhadap obat. Pada saat pasien diberi obat, obat tersebut hanya membunuh sel-sel yang mengandung gen tersebut. Hal itu juga disebut kemosensitisasi. Strategi bunuh diri melibatkan introduksi dari suatu gen yang mengkode enzim non mamalia ke dalam sel-sel tumor, diikuti oleh pemberian dosis tinggi

prodrug non toksik sistemik. Enzim yang dipilih untuk tujuan ini mengkatalisis reaksi yang tidak terjadi dalam sel-sel mamalia sehingga pro-drug non toksik dimetabolisme menjadi bentuk toksik di dalam tubuh pasien.

Ekspresi enzim itu dibatasi sehingga konversi prodrug menjadi bentuk toksik hanya terjadi pada daerah tumor. Melalui cara ini, konsentrasi tinggi dari obat kemoterapi hanya terbatas pada daerah tumor sehingga hanya membunuh sel-sel tumor secara selektif tanpa residu toksisitas sistemik. Percobaan di bidang ini menggunakan enzim virus yang menghasilkan Virus-Directed Enzyme / Prodrug Therapy (VDEPT) sebagai terminologi alternatif untuk strategi bunuh diri.

Metode Pengiriman Gen-gen baru membutuhkan cara untuk masuk ke dalam sel-sel target. Hal tersebut merupakan aspek yang sangat menantang dari terapi gen. Ilmuwan menggunakan berbagai wahana pengiriman yang disebut vektor. Gen-gen umumnya dikirimkan secara *in vivo*, yaitu gen-gen dimasukkan ke dalam sel-sel yang ada di dalam tubuh. Kadang-kadang gen-gen dimasukkan ke dalam sel di luar tubuh (*ex vivo*) dan kemudian dikembalikan kepada pasien. Beberapa metode pengiriman melibatkan:

- a. Virus, seperti virus penyebab flu atau penyakit infeksi lainnya. Ilmuwan akan “mengaitkan” virus pada gen yang dimaksud di dalam sel. Virus yang digunakan sudah dimodifikasi sehingga tidak akan menyebabkan penyakit.

- b. Liposom, suatu globul lemak dan air yang digunakan untuk membawa gen-gen ke dalam sel. Nanosphere adalah partikel sintetik yang juga dapat digunakan untuk pengiriman gen. Gen-gen yang dimaksud dibawa oleh plasmid (DNA pendek berbentuk sirkular). Liposom dan nanosphere dapat larut ke dalam sel dan melepaskan gen-gen.
- c. Penyuntikan DNA secara langsung ke dalam jaringan seperti otot atau kelenjar yang disebut mengirimkan DNA telanjang karena DNA yang mengandung gen tidak dibungkus oleh apapun seperti plasmid atau vektor lainnya. Metode ini cukup menjanjikan, tetapi ada kekurangannya yaitu bahwa sis-tem imun dapat melihat DNA telanjang sebagai materi asing dan melawannya, sehingga gen-gen biasanya hanya dapat bekerja untuk waktu yang singkat.
- d. Gene gun adalah teknik dengan menggunakan butiran emas kecil dibungkus dengan DNA yang disuntikkan secara langsung ke dalam sel-sel. Penggunaan gene gun dapat menghindari beberapa masalah yang berkaitan dengan penggunaan virus untuk mengirimkan gen-gen, tetapi efeknya tidak lama. Terapi Gen pada Tumor Payudara Terapi gen pada tumor payudara dilakukan dengan mengganti gen supresor tumor yang rusak. Terapi gen juga dilakukan dengan menghentikan ekspresi onkogen melalui penggunaan antisense urutan DNA atau gen yang berkaitan dengan ekspresi onkogen.

C. Terapi Gen Menggunakan Onyx P53

P53 ditemukan pertama kali pada tahun 1979 yang dikenal sebagai protein 53 kilodalton. Hal ini dihubungkan dengan protein transforming large T antigen dari virus simian 40. LEVINE menemukan bahwa protein 53-kDa mengalami ekspresi berlebih tidak hanya pada murine SV40 transformed cells tapi juga dalam sel karsinoma uninfected embryonic. Mapping peptida dari protein 53 menunjukkan hasil identik pada cell lines yang berbeda, tapi berbeda dari mappeptida SV40 large-T antigen. Pada tahun 1980-an, p53 diketahui sebagai oncogene, sebab ketika dikombinasikan dengan ras klon p53 menunjukkan kemampuan transformasi seluler.

Akhir tahun 1980-an akhirnya menjadi jelas bahwa klon p53 adalah mutan dan p53 wt (wild type) (normal) kenyataannya adalah tumor suppressor gen. Eksperimen yang menunjukkan kontransfeksi dari plasmid yang mengkode p53 wt menurunkan kemampuan transformasi dari plasmid yang mengkode p53 dan diaktivasi oleh gen Haras. Eksperimen ini menunjukkan bahwa p53 adalah sebagai tumor suppressor. Selanjutnya ditemukan secara luas bahwa p53 mengalami mutasi pada berbagai jenis tumor dan kadar p53 meningkat pada sel yang terpapar radiasi sinar ultraviolet. Beberapa laporan juga menyatakan bahwa ekspresi p53 berbeda pada tumor dan ratusan laporan menyatakan terjadinya perubahan gen p53 dalam semua jenis tumor.

Tidak sampai pada tahun 1990-an diketahui bahwa p53 meregulasi siklus sel checkpoint yang bertanggung jawab terhadap kerusakan DNA. Pada awal tahun 1990-an penelitian-penelitian dilakukan untuk mengetahui fungsi biokimia p53 sebagai sequence-specific DNA-binding protein dengan kemampuannya mengaktivasi ekspresi gen. Beberapa gen target yang spesifik ditemukan, hal ini menjelaskan beberapa efek biologis dalam penahanan siklus sel, apoptosis dan supresi tumor.

P53 manusia adalah 393-amino acid nuclear protein yang berperan secara biokimia sebagai faktor transkripsi. Molekul p53 terdiri dari 3 mayor domain yaitu: N-terminal transaktivasi domain, DNA binding domain yang terletak dalam bagian tengah molekul dan C-oligomerization domain (Hollstein et al., 1991). p53 secara spesifik terikat pada konsensus DNA binding sequence, yang terdiri dari dua ulangan 10 basepairs (bp) motif 5'-PuPuPuC(A/T)(t/A)GpyPyPy3' dan ekspresi transaktivasi dari target gen. Beberapa fungsi biologi p53 adalah menginduksi penahanan pertumbuhan (growth arrest) atau mengaktivasi 14-33 σ (untuk penahanan pada posisi G2) (Kern et al., 1997), menginduksi apoptosis, dan pada sisi lain menjadi perantara aktivasi Bax, KILLER/DR5 dan gen yang terlibat dalam menghasilkan oksigen reaktif.

P53 juga meregulasi angiogenesis dan metastasis tumor dengan regulasi transkripsional dari gen yang mengkode epidermal growth factor receptor (EGFR), thrombospondin, matrix metalloproteinases (MMPs), cathepsin D, Kainin (KAI1), basic fibroblast growth factors dan multidrug

resistant gene 1(MDR1). Mutasi p53 ditemukan pada tumor yang terkumpul pada specific DNA binding domain yang mengakibatkan menghilangnya transaktivasi dan p53 specific DNA binding (Hollstein et al., 1991).

Tiga alasan dipertimbangkannya p53 sebagai tumor suppressor untuk mengganti gen dalam malignansi. Pertama, p53 berperan sangat penting dalam menentukan nasib sel ketika DNA mengalami kerusakan, yakni menentukan sel rusak akan memperbaiki diri atau sel akan mengalami program kematian sel (apoptosis), apabila kerusakan terlalu ekstensif (Almog dan Rotter, 1997). Sehingga apabila p53 hilang atau p53 mengalami mutasi, maka secara nyata akan berperanan terhadap perkembangan tumor, progresi dan resistensi kemoterapi. Pada survei terhadap toksisitas 100 obat tumor dilaporkan bahwa lebih dari 60 tumor manusia dan leukemia cell lines menunjukkan sebagian besar obat tersebut bermanfaat atau lebih efektif pada sel yang mengekspresikan wildtype p53 (Weinstein et al., 1997).

Kedua, pada sebagian besar perubahan genetik dalam tumor, baik delesi atau mutasi pada lebih dari 50% tumor pada manusia ternyata p53 mengalami mutasi transmisi germline dari alel mutan p53 yang merupakan faktor predisposisi dari individu dengan Li-Fraumeni syndrom yang mempunyai resiko tinggi terhadap tumor (Malkin et al., 1990). Secara rekayasa genetik pada tikus yang kedua alela p53 didelesi atau

knockedout; 75% berkembang menjadi tumor pada umur 6 bulan dan semua mati pada umur 2 tahun (Donehower et al., 1992).

Ketiga, kehilangan p53 mengakibatkan penurunan apoptosis dan menurunkan sensitifitas terhadap radioterapi atau kemoterapi (Lowe et al., 1993). Terapi penggantian gen dengan p53 adalah inducer yang berpotensi untuk apoptosis sel tumor yang efektif meskipun terdapat berbagai perubahan genetik dalam sel tumor (Baker et al., 1990). P53 sebagai Target dalam Pengobatan Tumor dapat meregulasi pertumbuhan sel tumor secara in vivo, sehingga penggantian p53 atau overekspresi p53 ketidaknormalan kontrol siklus sel dapat diregulasi kembali. Oleh karena itu terapi tumor dari p53 sangat penting untuk direalisasikan walaupun kekuatan p53 gene therapy mempunyai keterbatasan, dalam pengembangan anticancer agent.

D. Persamaan Differensial

Persamaan differensial (PD) adalah persamaan yang memuat hubungan antara suatu fungsi yang tidak diketahui dengan satu atau lebih turunannya. Berdasarkan banyaknya variable bebas, persamaan differensial dibagi menjadi dua yaitu, persamaan differensial biasa (PDB) dan persamaan differensial parsial (PDP). Persamaan differensial biasa adalah persamaan differensial yang hanya memuat satu variable bebas. Persamaan differensial parsial adalah persamaan differensial yang memuat lebih dari satu variable bebas.

Orde persamaan differensial ditingkatkan oleh tingkat/orde tertinggi dari turunan yang terdapat pada suatu persamaan. Secara umum persamaan differensial biasa orde n dapat dinyatakan sebagai berikut :

$$f(t, y, Dy, D^2y, \dots, D^{(n)}y) = 0,$$

Dengan t adalah variable bebas, $y(t)$ adalah variable tak bebas dan operator $D = \frac{d}{dt}$. Persamaan differensial biasa orde n disebut linear apabila memenuhi bentuk umum

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

Dengan $a_0 \neq 0$, t adalah variable bebas dan y adalah variable tak bebas. Pada persamaan (2.1) $a_0(t), a_1(t), \dots, a_n(t)$ merupakan koefisien dan $g(t)$ disebut bagian homogen dan jika $g(t) \neq 0$ maka persamaaan (2.1) merupakan persamaan nonhomogen. Persamaan differensial biasa dikatakan nonlinear apabila variable tak bebas atau turunannya berderajat lebih dari satu atau memuat perkalian antara variable tak bebas dengan turunannya. System persamaan differensial biasa orde satu berdimensi n adalah suatu system yang terdiri dari n persamaan differensial biasa dengan n fungsi yang tidak diketahui dan n merupakan bilangan bulat positif lebih dari satu. Bentuk umum system persamaan differensial biasa orde satu berdimensi n sebagai berikut

$$Dy_1 = f_1(y_1, \dots, y_n; t),$$

$$Dy_2 = f_2(y_1, \dots, y_n; t),$$

⋮

$$Dy_n = f_n(y_1, \dots, y_n; t),$$

Dengan f_i adalah fungsi dari $n + 1$ variabel, untuk $i = 1, 2, \dots, n$ dan $n \geq 2$ (Boyce dan Diprima, 2009).

Diberikan persamaan diferensial berbentuk

$$x' = f(x) \tag{2.2}$$

dimana $x = dx/dt$ menyatakan turunan x terhadap t dan $x \in L \subseteq \mathbb{R}^n$, $f: L \rightarrow \mathbb{R}^n$, L adalah himpunan terbuka dari \mathbb{R}^n . Persamaan (2.2) disebut sebagai persamaan non autonomus karena terdapat variabel bebas t yang muncul secara eksplisit. Jika variabel bebas t pada Persamaan (2.2) implisit, maka Persamaan (2.2) menjadi

$$x' = (x) \tag{2.3}$$

Selanjutnya Persamaan (2.3) disebut sebagai persamaan autonomus.

Diberikan $x = x_1, x_2, x_3, \dots, x_n$ dengan $x \in \mathbb{R}^n$ dan $x_1, x_2, x_3, \dots, x_n \in \mathbb{R}$, dan misal $x = dx/dt$, maka $x = dx_1/dt, dx_2/dt, dx_3/dt, \dots, dx_n/dt$.

Diberikan sistem autonomus sebagai berikut :

$$x' = (x) \tag{2.4}$$

Sistem (2.4) merupakan sistem persamaan diferensial dengan variabel bebas yang implisit dan x adalah variabel tak bebas yang merupakan fungsi dalam t , dengan $x \in L \subseteq \mathbb{R}_n: L \rightarrow \mathbb{R}_n$, L merupakan himpunan terbuka dari \mathbb{R}_n dan $f \in C_1 L$ dengan $C_1 L$ notasi untuk himpunan semua fungsi yang turunan pertamanya kontinu di L . Sistem (2.4) dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned}
dx_1/dt &= f_1(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \\
dx_2/dt &= f_2(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \\
dx_3/dt &= f_3(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n) \\
&\vdots \\
dx_n/dt &= f_n(x_1, x_2, x_3, \dots, x_n)
\end{aligned} \tag{2.5}$$

Jika pada Sistem (2.5), fungsi $f_i, \forall_i = 1, 2, 3, \dots, n$ merupakan fungsi linear, maka Sistem (2.5) disebut sebagai sistem persamaan diferensial linear. Jika tidak demikian, maka Sistem (2.5) merupakan sistem persamaan diferensial nonlinear. Sistem persamaan diferensial linear orde 1 memiliki bentuk normal yaitu:

$$\begin{aligned}
dx_1/dt &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \dots + a_{1n}x_n + f_1t \\
dx_2/dt &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \dots + a_{2n}x_n + f_2t \\
dx_3/dt &= a_{31}x_1 + a_{32}x_2 + \dots + a_{3n}x_n + f_3t \\
&\vdots \\
dx_n/dt &= a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \dots + a_{nn}x_n + f_nt
\end{aligned} \tag{2.6}$$

Sistem Persamaan (2.6) dapat dituliskan dalam bentuk vektor yaitu

$$x' = Ax + f$$

dengan:

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \dots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \dots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \dots & a_{nn} \end{bmatrix}, x = \begin{bmatrix} x_1 \\ x_2 \\ \vdots \\ x_n \end{bmatrix} \text{ dan } f = \begin{bmatrix} f_1(t) \\ f_2(t) \\ \vdots \\ f_n(t) \end{bmatrix}$$

Jika fungsi $f_i, \forall_i = 1, 2, 3, \dots, n$ bernilai nol, maka Sistem (2.6) disebut sebagai sistem persamaan diferensial homogen. Jika tidak demikian maka Sistem

(2.6) disebut sebagai sistem persamaan diferensial nonhomogen (Boyce & DiPrima, 2010: 357). Potret Fase Sistem Linear dijelaskan sebagai berikut.

Berikut ini diberikan sistem linear

$$x' = Ax \quad (2.7)$$

dengan $x \in \mathbb{R}_2$, A adalah matriks berukuran 2×2 dan

$$x' = \frac{dx}{dt} = \begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \end{bmatrix}$$

Solusi dari system (2.7) dengan kondisi awal $x(0) = x_0$ diberikan oleh

$$x(t) = e^{At} x_0$$

Selanjutnya akan dibahas definisi yang dapat digunakan untuk menentukan kestabilan dari macam-macam potret fase yang memenuhi Sistem (2.7). Dideskripsikan potret fase pada sistem linear:

$$x' = Bx \quad (2.8)$$

dimana matriks $B = (P - 1AP)$. Potret fase untuk Sistem (2.7) diperoleh dari potret fase untuk Sistem (2.8) dengan transformasi linear pada koordinat $x' = Py$.

Diberikan matriks B sebagai berikut:

$$(i) B = \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix}$$

Solusi Sistem (2.8) dengan $x(0) = x_0$ adalah $x(t) = \begin{bmatrix} e^{\lambda t} & 0 \\ 0 & e^{\lambda t} \end{bmatrix} x_0$

$$(ii) B = \begin{bmatrix} \lambda & 1 \\ 0 & \lambda \end{bmatrix}$$

Solusi Sistem (2.8) dengan $x(0) = x_0$ adalah $x(t) = e^{\lambda t} \begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} x_0$.

$$(iii) B = \begin{bmatrix} a & -b \\ b & a \end{bmatrix}$$

Solusi Sistem (2.29) dengan $x(0) = x_0$ adalah

$$x(t) = e^{at} \begin{bmatrix} \cos bt & -\sin bt \\ \sin bt & \cos bt \end{bmatrix} x_0.$$

E. Model Lotka Volterra

Predator-prey merupakan interaksi antar spesies berbeda dimana satu spesies disebut pemangsa dan spesies lainnya disebut mangsa. Model predator Model Lotka-Volterra diperkenalkan pertama kali oleh Lotka dan Volterra pada tahun 1990-an (Castillo & Chaves, 2001).

Asumsi-asumsi yang digunakan dalam pembentukan model Lotka-Volterra yaitu:

1. Populasi prey meningkat secara eksponensial dalam ketiadaan predator.
2. Populasi predator berkurang secara eksponensial dengan tidak adanya prey.
3. Populasi prey menurun dengan adanya predator sebagai akibat dari predasi.
4. Populasi predator meningkat dengan adanya prey sebagai akibat dari predasi.

Dari asumsi-asumsi di atas, diperoleh model Lotka-Volterra sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = ax - bxy \quad (2.9)$$

$$\frac{dy}{dt} = -cy + dyx$$

dengan a, b, c dan d adalah konstanta positif.

Keterangan:

x = populasi prey

y = populasi predator

$\frac{dx}{dt}$ = laju pertumbuhan prey

$\frac{dy}{dt}$ = laju pertumbuhan predator

a = laju pertumbuhan prey tanpa adanya predator

b = laju kematian prey dengan adanya predator

c = laju kematian alami predator tanpa pengaruh ada atau tidak adanya prey

d = laju pertumbuhan predator yang dipengaruhi oleh adanya prey

Selanjutnya dilakukan analisis kestabilan dari sistem. Analisis kestabilan sistem dapat ditentukan dengan linearisasi sistem. Kestabilan dari sistem linear dapat ditentukan dengan mencari nilai eigen dari matriks jacobian.

F. Titik Ekuilibrium

Sistem (2.7) akan mencapai titik ekuilibrium pada $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$

. Misal $f_1 = x(a - by)$ dan $f_2 = (-c + dx)$. Akan dicari E_1 dan E_2 sedemikian sehingga $f_1(E_1, E_2) = 0$ dan $f_2(E_1, E_2) = 0$.

Selanjutnya untuk $f_1 = 0$ diperoleh

$$x(a - by) = 0$$

$$x = 0 \text{ atau } y = \frac{a}{b}$$

Substitusikan $x = 0$ ke dalam $f_2 = 0$, maka diperoleh $y = 0$.

Substitusikan $y = \frac{a}{b}$ ke dalam $f_2 = 0$, maka diperoleh $x = \frac{c}{d}$. Diperoleh

dua titik ekuilibrium yaitu $E_1(0,0)$ dan $E_2(\frac{c}{d}, \frac{a}{b})$.

G. Linearisasi

Untuk mendapatkan solusi masalah yang berbentuk sistem nonlinear tidaklah mudah sehingga perlu linearisasi untuk menganalisis sistem nonlinear dengan menggambarkan perilaku sistem disekitar titik ekuilibriumnya. Diberikan sistem persamaan diferensial nonlinear:

$$\dot{x} = f(x) \tag{2.10}$$

dengan $x \in L \subseteq \mathbb{R}_n, f: L \rightarrow \mathbb{R}_n$. Misal $\bar{X} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ adalah titik ekuilibrium dari sistem (2.19). Deret Taylor dari f disekitar titik ekuilibriumnya yaitu:

$$\begin{aligned}
f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) &\cong f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\delta f_1}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) \\
&+ \frac{\delta f_1}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + Rf_1 \\
f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) &\cong f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\delta f_2}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) \\
&+ \dots + \frac{\delta f_2}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + Rf_2
\end{aligned}
\tag{2.11}$$

⋮

$$\begin{aligned}
f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) &\cong f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\delta f_n}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \\
&\frac{\delta f_n}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + Rf_n
\end{aligned}$$

Pendekatan linear untuk Sistem (2.11) adalah

$$\begin{aligned}
\dot{x}_1 &= \frac{\delta f_1}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \frac{\delta f_2}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \\
&\frac{\delta f_n}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + Rf_1 \\
\dot{x}_2 &= \frac{\delta f_2}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \frac{\delta f_2}{\delta x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \\
&\frac{\delta f_n}{\delta x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_2 - \bar{x}_2) + Rf_2 \\
&\vdots \\
\dot{x}_n &= \frac{\delta f_n}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \frac{\delta f_n}{\delta x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_2 - \bar{x}_2) + \dots + \\
&\frac{\delta f_n}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + Rf_n
\end{aligned}
\tag{2.12}$$

Dengan Rf_1, Rf_2, \dots, Rf_n disebut sebagai bagian non linear yang selanjutnya dapat diabaikan karena nilai Rf_1, Rf_2, \dots, Rf_n mendekati nol.

Sistem (2.12) dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut :

$$\begin{aligned}
& \begin{bmatrix} \dot{x}_1 \\ \dot{x}_2 \\ \dot{x}_n \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} \frac{\delta f_1}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_1}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_1}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\delta f_2}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_2}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_2}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\delta f_n}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_n}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_n}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} (x_1 - \bar{x}_1) \\ (x_2 - \bar{x}_2) \\ (x_n - \bar{x}_n) \end{bmatrix}
\end{aligned} \tag{2.13}$$

Misalkan $y_1 = x_1 - \bar{x}_1, y_2 = x_2 - \bar{x}_2, \dots, y_n = x_n - \bar{x}_n$ sehingga $\dot{y}_1 =$

$\dot{x}_1, \dot{y}_2 = \dot{x}_2, \dots, \dot{y}_n = \dot{x}_n$, maka diperoleh :

$$\begin{aligned}
& \begin{bmatrix} \dot{y}_1 \\ \dot{y}_2 \\ \dot{y}_n \end{bmatrix} \\
&= \begin{bmatrix} \frac{\delta f_1}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_1}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_1}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\delta f_2}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_2}{\delta x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_2}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\delta f_n}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_n}{\delta x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_n}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \vdots \\ y_n \end{bmatrix}
\end{aligned} \tag{2.14}$$

$$\text{Dengan } J = \begin{bmatrix} \frac{\delta f_1}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_1}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_1}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\delta f_2}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_2}{\delta x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_2}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\delta f_n}{\delta x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\delta f_n}{\delta x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \dots & \frac{\delta f_n}{\delta x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix}$$

Disebut sebagai matriks jacobian pada titik ekuilibrium $(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$.

Defenisi 2.1 (Perko, 2001: 102)

Titik ekuilibrium $\bar{x} \in \mathbb{R}$ disebut titik ekuilibrium hiperbolik dari sistem (2.10)

jika bagian real dari matriks $Jf(\bar{x}) \neq 0$. Jika bagian real dari nilai eigen

$Jf(\bar{x})$ bernilai nol, maka titik ekuilibrium \bar{x} disebut nonhiperbolik. Akibatnya,

kestabilan titik ekuilibrium sistem (2.10) dapat dilihat dari sistem hasil linearisasi yaitu

$$\dot{y} = Jy \quad (2.15)$$

H. Kestabilan Titik Ekuilibrium

Defenisi 2.2 (Olsder, 2004:57)

Misalkan \bar{x} adalah titik ekuilibrium dari sistem (2.10)

- i. Titik ekuilibrium \bar{x} stabil jika untuk setiap $\varepsilon > 0$ terdapat $\delta > 0$ sedemikian sehingga untuk $\|x(t_0) - \bar{x}\| < \delta$, maka berlaku $\|x(x_0(t)) - \bar{x}\| < \varepsilon$ untuk setiap $t \geq t_0$.
- ii. Titik ekuilibrium \bar{x} stabil asimtotik jika \bar{x} stabil dan jika terdapat $\delta_1 > 0$ sedemikian sehingga $\lim_{t \rightarrow \infty} \|x(x_0(t)) - \bar{x}\| = 0$ asalkan $\|x(x_0(t)) - \bar{x}\| < \delta_1$
- iii. Titik ekuilibrium \bar{x} tidak stabil jika tidak memenuhi (i).

Berikut ini diberikan teorema untuk menganalisis kestabilan dengan menggunakan nilai eigen.

Teorema 2.1 (Olsder, 2004:58)

Diberikan sistem persamaan diferensial linear $X' = Ax$, dengan A adalah matriks berukuran $n \times n$, mempunyai k nilai eigen yang berbeda $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \dots, \lambda_k$ dan $k \leq n$.

- i. Titik ekuilibrium $\bar{X} = 0$ stabil asimtotik jika dan hanya jika $\Re(\lambda_i) < 0, \forall_i = 1, 2, 3, \dots, k$.
- ii. Titik ekuilibrium $\bar{X} = 0$ stabil jika dan hanya jika $\Re(\lambda_i) \leq 0, \forall_i = 1, 2, 3, \dots, k$ dan jika setiap nilai eigen λ_i imajiner dengan $\Re(\lambda_i) = 0$, maka multiplisitas aljabar dan geometri untuk nilai eigen harus sama.
- iii. Titik ekuilibrium $\bar{X} = 0$ tidak stabil jika dan hanya jika $\Re(\lambda_i) > 0, \exists_i = 1, 2, 3, \dots, k$ atau jika ada λ_i imajiner dengan $\Re(\lambda_i) = 0$, maka multiplisitas aljabar lebih dan multiplisitas geometri untuk nilai eigen tidak sama.

I. Matriks Jacobian

Dengan melakukan linearisasi pada sistem (2.9), maka diperoleh matriks jacobian sebagai berikut :

$$JE_1 = \begin{bmatrix} a - by & -bx \\ dy & dx - c \end{bmatrix} \quad (2.16)$$

Substitusikan titik ekuilibrium E_1 dan E_2 pada persamaan 2.10 diperoleh

$$JE_1 = \begin{bmatrix} a & 0 \\ 0 & -c \end{bmatrix} \quad (2.17)$$

$$JE_2 = \begin{bmatrix} 0 & -\frac{bc}{d} \\ \frac{da}{b} & 0 \end{bmatrix} \quad (2.18)$$

J. Model Matematika Untuk Penyakit Kanker

Berikut ini model yang dikembangkan Kirschner dan Panneta (1998) yang dikenal dengan model KP:

$$E = cT - \mu_2 E + p_1 \frac{EC}{g_1 + C} + s_1 \quad (2.19.a)$$

$$T = r_2 T(1 - bT) - \frac{aET}{g_2 + T} \quad (2.19.b)$$

$$C = \frac{p_2 ET}{g_2 + T} + s_2 - \mu_3 C \quad (2.19.c)$$

Adapun notasi yang digunakan adalah

$E(t)$: sel kekebalan efektor (effector immune cell)

$T(t)$: sel tumor

$C(t)$: molekul efektor

c : parameter antigen

μ_3 : parameter kematian murni

s : parameter immunotherapy

K. Model Terapi Gen (Gene Therapy Model)

Berikut ini adalah model terapi gen yang dikembangkan dari model KP :

$$E = c(t)T - \mu_2 E + p_3 \frac{E}{E+f} + s_i(t) \quad (2.20.a)$$

$$T = r_2(t)T(1 - bT) - \frac{a(t)ET}{g_2 + T} \quad (2.21.b)$$

Dengan parameter-parameternya sebagai berikut :

Tabel 2.1. Nilai Parameter Model KP

Nama	Defenisi	Nilai (Satuan)
μ_2	Laju Kematian Sel E	0.03 (1/waktu)
p_3	Laju Pertumbuhan E	0.1245 (1/waktu)
f	Parameter proliferasi E	10^{-3} (sel)
$s_1(t)$	Parameter immunotherapy	1(sel/waktu)
$c_2(t)$	Antigen Kanker	0.05 (1/waktu)
$r_2(t)$	Laju pertumbuhan kanker	0.18 (1/waktu)
b	kapasitas sel kanker	10^{-9} (1/sel)
$a(t)$	Parameter pembersihan kanker	1 (1/waktu)
g_2	Parameter penyerapan untuk pembersihan kanker	10^5 (sel)

Sumber : Tsygvinev, dkk (2012)

Model terapi gen sistem (2) memiliki kondisi bebas kanker atau titik ekuilibrium bebas kanker $T = 0$ yang diperoleh dari $\dot{T} = 0$. Selanjutnya akan diselidiki kestabilan titik ekuilibrium bebas kanker $T = 0$.