

SKRIPSI

ANALISIS KESTABILAN MODEL PERTUMBUHAN SEL KANKER DENGAN PEMBERIAN TERAPI SECARA KONSTAN DAN PERIODIK

Disusun dan diajukan oleh

LUTHFIA HASTIFA SAM

H011171306



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



Optimization Software:
www.balesio.com

**ANALISIS KESTABILAN MODEL PERTUMBUHAN
SEL KANKER DENGAN PEMBERIAN TERAPI
SECARA KONSTAN DAN PERIODIK**

SKRIPSI

**Diajukan sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Sains
pada Program Studi Matematika Departemen Matematika Fakultas
Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin**

LUTHFIA HASTIFA SAM

H011171306

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



Optimization Software:
www.balesio.com

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Luthfia Hastifa Sam
NIM : H011171306
Program Studi : Matematika
Jenjang : S1

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulisan saya berjudul

“Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Kanker dengan Pemberian Terapi Secara Konstan dan Periodik”

adalah karya tulisan saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan orang lain bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya sendiri.

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

Makassar, 06 Juli 2021
Yang menyatakan,



Luthfia Hastifa Sam



**ANALISIS KESTABILAN MODEL PERTUMBUHAN SEL
KANKER DENGAN PEMBERIAN TERAPI SECARA
KONSTAN DAN PERIODIK**

Disetujui oleh:

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

UNIVERSITAS HASANUDDIN


Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.


Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc.

NIP. 19800904 200312 2 001

NIP. 19680114 199412 1 001

Pada 06 Juli 2021



Optimization Software:
www.balesio.com

HALAMAN PENGESAHAN

**ANALISIS KESTABILAN MODEL PERTUMBUHAN SEL KANKER
DENGAN PEMBERIAN TERAPI SECARA KONSTAN DAN PERIODIK**

Disusun dan diajukan oleh

LUTHFIA HASTIFA SAM

H011171306

Telah dipertahankan di hadapan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Sarjana Program Studi Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin pada tanggal 06 Juli 2021 dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

UNIVERSITAS HASANUDDIN

Menyetujui,

Pembimbing Utama,

Pembimbing Pertama,

Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.

Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc.

NIP. 19800904 200312 2 001

NIP. 19680114 199412 1 001

Ketua Program Studi,

Prof. Dr. Nurdin, S.Si., M.Si.

NIP. 19700807 200003 1 002



Optimization Software:
www.balesio.com

KATA PENGANTAR

Assalamu'alaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Alhamdulillah rabbil'alamin, segala puji hanya kepada Allah *subhanahu wa ta'ala*, yang telah melimpahkan rahmat dan hidayah-Nya sehingga penulisan skripsi dengan judul “**Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Kanker dengan Pemberian Terapi Secara Konstan dan Periodik**” dapat terselesaikan. Sholawat dan salam semoga senantiasa tercurah kepada Rasulullah *shallallahu 'alaihi wa sallam*, beserta keluarga, sahabat, dan para pengikutnya hingga akhir zaman.

Dalam penyelesaian skripsi ini diperlukan proses yang sangat panjang, dengan banyak tantangan dan hambatan hingga akhirnya skripsi ini dapat dirampungkan. Penulis menyadari bahwa skripsi ini dapat terselesaikan tentunya dengan bantuan dari berbagai pihak baik secara langsung ataupun tidak langsung. Oleh karena itu, penulis mengucapkan terima kasih yang mendalam kepada ibunda tercinta **Nur Rachmah**, ayahanda tercinta **Samsualam**, nenek tersayang **Hariana Karim**, dan almarhum kakek tersayang **Baso Guli**, terima kasih atas do'a yang tak pernah putus, pengorbanan yang tak henti serta kasih sayang yang tak terhingga dalam mendidik dan membesarkan penulis. Selain itu, penulis juga mengucapkan terima kasih kepada adikku terkasih **Al Maqvira Annisa Sam** dan **Nugraha Hardiansyah Sam** serta **Om ama** atas motivasi dan dukungan yang besar kepada penulis. Demikian pula penulis dengan segala kerendahan hati menyampaikan rasa terima kasih yang tulus dan sebesar-besarnya kepada:

1. Ibu **Prof. Dr. Dwia Aries Tina Pulubuhu, M. A.**, selaku Rektor Universitas Hasanuddin beserta jajarannya, Bapak **Dr. Eng. Amiruddin**, selaku Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hbeserta jajarannya, dan seluruh pihak birokrasi atas pengetahuan dan kemudahan-kemudahan yang diberikan, baik dalam bidang akademik maupun bidang kemahasiswaan.

Bapak **Prof. Dr. Nurdin, S.Si., M.Si.**, selaku Ketua Departemen Matematika, Ibu **Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.**, selaku Sekretaris Departemen Matematika, **staf Departemen Matematika**, dan **segenap**



dosen pengajar, yang telah membekali ilmu dan membantu penulis dalam berbagai hal selama menjadi mahasiswa di departemen matematika.

3. Ibu **Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.**, selaku pembimbing utama dan Bapak **Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc.**, selaku pembimbing pertama untuk segala ilmu, nasehat, dan kesabaran dalam membimbing dan mengarahkan penulis, serta bersedia meluangkan waktunya untuk mendampingi penulis hingga skripsi dapat terselesaikan.
4. Bapak **Dr. Firman, S.Si., M.Si.** dan Ibu **Jusmawati Massalesse, S.Si., M.Si.**, selaku anggota tim penguji yang telah bersedia meluangkan waktu untuk memberikan saran kepada penulis dalam penyusunan skripsi ini.
5. Ibu **Jusmawati Massalesse, S.Si., M.Si.**, selaku penasehat akademik yang telah memberikan perhatian, dukungan yang besar, serta masukan kepada penulis selama menempuh pendidikan di bangku kuliah.
6. Teman-teman **Matematika 2017** dan **Diskrit 2017**, terima kasih atas segala kebersamaan, kerja sama, kenangan suka dan duka yang tak terlupakan, serta dukungan yang diberikan kepada penulis saat mengalami hambatan dalam proses penyelesaian skripsi. Khususnya untuk **Acca, Ifah, Khandy, Rista, Wulan, Farah, Salsa, Itha**, dan **Faathir** yang selalu direpotkan oleh penulis dari awal perkuliahan hingga terselesainya skripsi ini.
7. Semua pihak yang telah memberikan bantuan dan dukungan secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan skripsi ini yang tidak sempat penulis sebutkan satu persatu.

Penulis menyadari bahwa skripsi yang merupakan tugas akhir ini masih jauh dari kesempurnaan, sehingga kritik dan saran yang bersifat membangun sangat penulis butuhkan sebagai bahan perbaikan di masa yang akan datang. Akhir kata, semoga tugas akhir ini dapat bermanfaat dan menambah ilmu pengetahuan bagi semua pihak yang membacanya. *Aamiin ya rabbal 'alamin.*

Makassar, 06 Juli 2021



Luthfia Hastifa Sam



**PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI TUGAS AKHIR UNTUK
KEPENTINGAN AKADEMIS**

Sebagai sivitas akademik Universitas Hasanuddin, saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Luthfia Hastifa Sam
NIM : H011171306
Program Studi : Matematika
Departemen : Matematika
Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam
Jenis Karya : Skripsi

demi pengembangan ilmu pengetahuan, menyetujui untuk memberikan kepada Universitas Hasanuddin **Hak Bebas Royalti Noneksklusif (*Non-exclusive Royalty-Free Right*)** atas karya ilmiah saya yang berjudul:

**“Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Kanker dengan Pemberian
Terapi Secara Konstan dan Periodik”**

beserta perangkat yang ada (jika diperlukan). Terkait dengan hal di atas, maka pihak universitas berhak menyimpan, mengalih-media/format-kan, mengelola dalam bentuk pangkalan data (*database*), merawat, dan mempublikasikan tugas akhir saya selama tetap mencantumkan nama saya sebagai penulis/pencipta dan sebagai pemilik Hak Cipta.

Demikian pernyataan ini saya buat dengan sebenarnya.

Dibuat di Makassar pada tanggal 06 Juli 2021

Yang menyatakan,



Hastifa Sam

ABSTRAK

Kanker adalah jaringan baru yang tumbuh secara cepat, tidak terkontrol, dan merusak jaringan lain dalam tubuh. Kanker dapat diobati dengan berbagai macam terapi diantaranya kemoterapi, imunoterapi atau kombinasi antara kedua terapi tersebut. Dalam penanganan penyakit kanker, mengetahui dinamika pertumbuhan sel kanker menjadi hal yang sangat penting. Dinamika pertumbuhan sel kanker sangat dipengaruhi oleh interaksi antara sel kanker dan sel-sel lainnya seperti sel imun dan sel normal maupun interaksi antara sel kanker dan obat terapi. Untuk memahami sifat interaksi-interaksi tersebut, penelitian ini mengembangkan model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian terapi secara konstan dan secara periodik. Setiap model terdiri atas model pengaruh kemoterapi dan model pengaruh imunoterapi yang masing-masing merupakan sistem persamaan diferensial tak linear. Model pengaruh kemoterapi dan model pengaruh imunoterapi masing-masing memiliki satu titik kesetimbangan bebas kanker. Dari hasil analisis kestabilan lokal dengan melakukan linearisasi dan hasil analisis kestabilan global dengan menggunakan metode Krasovskii dalam mengonstruksi fungsi Lyapunov, diperoleh titik kesetimbangan dari setiap model tersebut stabil asimtotik secara lokal dan secara global. Dari hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa berdasarkan cara pemberian terapi, pemberian terapi secara periodik dapat menghilangkan sel kanker lebih cepat dibandingkan pemberian terapi secara konstan. Adapun berdasarkan jenis terapinya, kemoterapi tunggal lebih cepat dibandingkan imunoterapi tunggal dan kombinasi terapi. Namun, dengan memperhatikan lama waktu sel kanker menghilang dan tingkat efek toksisitas yang dihasilkan terhadap sel normal, terapi yang memberikan hasil yang optimal dalam kasus ini yaitu kombinasi imunoterapi periodik – kemoterapi periodik.

Kata kunci: model pertumbuhan sel kanker, kemoterapi, imunoterapi, kombinasi terapi, kestabilan lokal, linearisasi, kestabilan global, fungsi Lyapunov, metode Krasovskii.



ABSTRACT

Cancer is new tissue that grows quickly, uncontrollably, and damages other tissues in the body. Cancer can be treated with a variety of therapies including chemotherapy, immunotherapy or a combination of these therapies. In terms of treating cancer, knowing the dynamics of cancer cell growth is very important. The dynamics of cancer cell growth is strongly influenced by interactions between cancer cells and other cells such as immune cells and normal cells as well as interactions between cancer cells and cancer therapy drugs. To understand the nature of these interactions, this research developed growth models of cancer cells with constant and periodic therapy. Each model consists of a chemotherapy effect model and an immunotherapy effect model, where each model is a non-linear differential equations system. Both the chemotherapy effect model and the immunotherapy effect model have a cancer-free equilibrium point. From the results of the local stability analysis by linearization and the results of the global stability analysis using the Krasovskii method in constructing the Lyapunov function, the equilibrium point of each model is asymptotically stable locally and globally. From the results of numerical simulations, it shows that based on the way of giving therapy, periodic therapy can eliminate cancer cells faster than constant therapy. Furthermore, based on the type of therapy, single chemotherapy is faster than single immunotherapy and combination therapy. However, taking into account the length of time the cancer cells disappear and the level of toxicity effect on normal cells, the therapy that gives optimal results in this case is a combination of periodic immunotherapy – periodic chemotherapy.

Keywords : cancer cell growth model, chemotherapy, immunotherapy, combination therapy, local stability, linearization, global stability, Lyapunov function, Krasovskii method.



DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL.....	i
PERNYATAAN KEASLIAN.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN PEMBIMBING	iii
HALAMAN PENGESAHAN.....	iv
KATA PENGANTAR	v
PERNYATAAN PERSETUJUAN PUBLIKASI	vii
ABSTRAK	viii
ABSTRACT	ix
DAFTAR ISI.....	x
DAFTAR TABEL.....	xii
DAFTAR GAMBAR	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Batasan Masalah.....	4
1.4 Tujuan Penelitian.....	4
1.5 Manfaat Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	6
2.1 <i>State of The Art</i>	6
2.2 Penyakit Kanker	8
2.3 Sistem Imun.....	8
2.4 Pengobatan Kanker.....	9
2.5 Sistem Persamaan Diferensial	11
2.6 Titik Keseimbangan	13
2.7 Kestabilan Lokal Titik Keseimbangan	14
2.8 Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz	21
2.9 Kestabilan Global Titik Keseimbangan	22
2.10 Matriks Simetris Definit Positif.....	23
2.11 Metode Krasovskii.....	25
Model Pertumbuhan Tumor dengan Memperhatikan Respon Imun dan kemoterapi	26
METODOLOGI PENELITIAN	29
HASIL DAN PEMBAHASAN.....	32



4.1 Model Pertumbuhan Sel Kanker dengan Pemberian Kemoterapi dan Imunoterapi secara Konstan	34
4.2 Model Pertumbuhan Sel Kanker dengan Pemberian Kemoterapi dan Imunoterapi secara Periodik	35
4.3 Titik Keseimbangan Sistem.....	39
4.4 Linearisasi Sistem.....	42
4.5 Analisis Kestabilan Lokal.....	48
4.6 Analisis Kestabilan Global	50
4.7 Simulasi Numerik	55
BAB V PENUTUP	68
5.1 Kesimpulan.....	68
5.2 Saran	69
DAFTAR PUSTAKA	70
LAMPIRAN	74



DAFTAR TABEL

Tabel 4.1	Deskripsi variabel model.....	37
Tabel 4.2	Deskripsi parameter model.....	37
Tabel 4.3	Lama waktu sel kanker akan hilang dari setiap jenis dan cara pemberian terapi yang diberikan	67



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Geometri kestabilan suatu sistem	14
Gambar 3.1	Diagram tahapan penelitian	29
Gambar 4.1	Diagram skematik model pengaruh kemoterapi	32
Gambar 4.2	Diagram skematik model pengaruh imunoterapi.....	33
Gambar 4.3	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), dan sel T sitotoksik (d) tanpa adanya pengaruh terapi	58
Gambar 4.4	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), sel T sitotoksik (d), dan konsentrasi obat kemoterapi (e) dengan pemberian kemoterapi secara konstan.....	59
Gambar 4.5	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), sel T sitotoksik (d), dan konsentrasi obat kemoterapi (e) dengan pemberian kemoterapi secara periodik	60
Gambar 4.6	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), sel T sitotoksik (d), dan konsentrasi obat imunoterapi (e) dengan pemberian imunoterapi secara konstan.....	61
Gambar 4.7	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), sel T sitotoksik (d), dan konsentrasi obat imunoterapi (e) dengan pemberian imunoterapi secara periodik.....	63
Gambar 4.8	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), dan sel T sitotoksik (d) dengan pemberian kombinasi imunoterapi konstan-kemoterapi konstan	64
Gambar 4.9	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), dan sel T sitotoksik (d) dengan pemberian kombinasi imunoterapi konstan-kemoterapi periodik	65
Gambar 4.10	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), dan sel T sitotoksik (d) dengan pemberian kombinasi imunoterapi periodik-kemoterapi konstan	65
Gambar 4.11	Perubahan jumlah sel kanker (a), sel normal (b), sel T pembantu (c), dan sel T sitotoksik (d) dengan pemberian kombinasi imunoterapi periodik-kemoterapi periodik	66



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1	Titik kesetimbangan, analisis kestabilan lokal, dan analisis kestabilan global dari E_K	74
Lampiran 2	Matriks P_K	80
Lampiran 3	Titik kesetimbangan, analisis kestabilan lokal, dan analisis kestabilan global dari E_I	81
Lampiran 4	Matriks P_I	87
Lampiran 5	Penjabaran j_1, j_2, \dots, j_5 pada analisis kestabilan lokal E_K	88
Lampiran 6	Penjabaran k_1, k_2, \dots, k_5 pada analisis kestabilan lokal E_I	91
Lampiran 7	Simulasi numerik untuk sistem tanpa terapi	94
Lampiran 8	Simulasi numerik untuk sistem kemoterapi konstan	96
Lampiran 9	Simulasi numerik untuk sistem kemoterapi periodik	98
Lampiran 10	Simulasi numerik untuk sistem imunoterapi konstan.....	100
Lampiran 11	Simulasi numerik untuk sistem imunoterapi periodik	102
Lampiran 12	Simulasi numerik untuk sistem kombinasi imunoterapi konstan-kemoterapi konstan	104
Lampiran 13	Simulasi numerik untuk sistem kombinasi imunoterapi konstan-kemoterapi periodik	106
Lampiran 14	Simulasi numerik untuk sistem kombinasi imunoterapi periodik-kemoterapi konstan	108
Lampiran 15	Simulasi numerik untuk sistem kombinasi imunoterapi periodik-kemoterapi periodik	110
Lampiran 16	Perhitungan efek sitotoksik terhadap sel normal yang dihasilkan oleh kemoterapi tunggal dan kombinasi terapi	112



BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Setiap jaringan tubuh manusia tersusun dari sel-sel yang dapat tumbuh dan membelah diri. Namun, terkadang sel-sel tersebut tumbuh dan membelah diri secara tidak terkendali sehingga menimbulkan suatu benjolan. Setiap benjolan yang terdapat di dalam atau di luar tubuh biasanya disebut dengan istilah tumor. Tumor terbagi menjadi dua macam, yaitu tumor jinak dan tumor ganas. Tumor jinak biasanya tidak berbahaya karena tidak tumbuh membesar dan tidak menyebar ke luar jaringan. Sementara itu, tumor ganas merupakan kanker yang tumbuh dengan cepat serta tidak terkendali dan merusak jaringan lain (Tim CancerHelps, 2010).

Beberapa ahli sependapat bahwa kanker disebabkan oleh berbagai faktor (multifaktor). Setidaknya terdapat dua klasifikasi faktor utama pencetus kanker. Pertama, Inflamasi atau peradangan jangka panjang yang disebabkan oleh virus, bakteri, zat kimia (karsinogen), paparan sinar ultraviolet (UV), ketegangan atau stres, dan faktor genetik. Kedua, gangguan keseimbangan hormonal (Tim CancerHelps, 2010).

Berdasarkan data *Cancer Country Profile 2020* yang diterbitkan oleh World Health Organization (WHO), total kasus kanker pada tahun 2018 di Indonesia mencapai 348.809 kasus dan 207.210 diantaranya meninggal. Dari laman Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, diketahui pula bahwa pada tahun 2020 penyakit kanker menjadi penyebab kematian ketiga terbanyak di Indonesia setelah jantung dan stroke. Adapun jenis kanker yang paling umum terjadi di Indonesia diantaranya adalah kanker payudara, serviks, kolorektal, leukimia, hati, paru-paru, nasofaring, limfoma non-hodgkin, ovarium, dan tiroid (WHO, 2020).

Dalam melawan sel-sel kanker, sistem imun dalam tubuh memiliki peranan yang penting. Salah satu sistem imun adalah limfosit T yang terdiri atas CD4/sel T pembantu dan CD8/sel T sitotoksik (Ardhiansyah, 2017). Sel T pembantu dan sel

sitotoksik adalah sel imun yang penting untuk pertahanan tubuh melawan sel kanker. Dalam kasus adanya sel kanker, sistem imun sendiri sering gagal melawan kanker dengan cara efektif dengan alasan berikut: (i) Sistem imun normal 'buta' terhadap



sel kanker karena sel kanker berasal dari sel tubuh sendiri. Sistem imun menganggap kanker sebagai dirinya sendiri dan tidak mengenalinya sebagai sesuatu yang asing; (ii) Sistem imun mungkin saja mengenali sel kanker tertentu, tetapi respon sistem imun tidak cukup kuat dengan dirinya sendiri untuk menghancurkan kanker; (iii) Kanker memiliki kemampuan untuk mempertahankan dirinya. Oleh karena itu, sistem imun memerlukan dorongan agar berpotensi menjadi lebih efektif dalam melawan kanker (Sharma dan Samanta, 2015).

Kanker dapat diobati dengan berbagai macam terapi. Terapi kanker seringkali dilakukan melalui lebih dari satu pendekatan dan strategi yang dipilih sangat bergantung pada sifat kanker dan seberapa cepat perkembangannya (progresivitas). Terapi utama untuk kanker meliputi kemoterapi, imunoterapi, pembedahan, radioterapi, dan endokrinterapi (Hardjono dkk, 2016).

Kemoterapi adalah salah satu pengobatan kanker yang bekerja dengan cara membunuh sel-sel yang membelah dengan cepat. Namun, tidak hanya membunuh sel-sel kanker, kemoterapi juga dapat menyerang sel-sel sehat yang membelah dengan cepat, misalnya sel rambut, sumsum tulang belakang, kulit, mulut, tenggorokan, dan saluran pencernaan (Setiawan, 2015). Selain itu, kemoterapi memiliki efek sitotoksik pada sel-sel imun, seperti sel-sel limfosit (Rebe dan Ghiringhelli, 2015).

Imunoterapi adalah salah satu pendekatan terbaru untuk terapi kanker. Imunoterapi bekerja pada sel darah putih, garis pertahanan pertama tubuh melawan penyakit. Sel darah putih dapat dirangsang dengan berbagai cara untuk meningkatkan respons kekebalan tubuh terhadap kanker dengan sedikit atau tidak ada efek pada jaringan sehat. Imunoterapi dapat digunakan untuk mengurangi efek samping dari pengobatan kanker lainnya. Imunoterapi terkadang digunakan secara tunggal untuk mengobati kanker, tetapi biasanya digunakan dalam kombinasi dengan kemoterapi, terapi radiasi, pembedahan, atau terapi lainnya. Salah satu manfaat yang diperoleh dari imunoterapi yaitu imunoterapi berpotensi tidak menjadi racun seperti kemoterapi, terapi radiasi, dan pembedahan (Sharma dan

2015).

Beberapa peneliti telah mengembangkan model pertumbuhan sel kanker secara umum beserta pengaruh terapi yang diberikan diantaranya adalah



Zhu, dkk (2016) dan Wei, dkk (2017) yang menggambarkan dinamika antara sel tumor, sel imun, dan obat imunoterapi. Han (2016) dan Abdulrashid dan Han (2020) yang mengembangkan model persaingan antara sel normal dan sel tumor dengan mempertimbangkan peran obat kemoterapi. Sharma dan Samanta (2013) yang menggambarkan dinamika interaksi sel tumor dan sel-sel imun dengan melibatkan kemoterapi. Sel-sel imun yang dilibatkan dalam penelitian tersebut adalah sel T pembantu dan sel T sitotoksik. Penelitian tersebut berlanjut dengan mengombinasikan kemoterapi dan imunoterapi oleh Sharma dan Samanta (2015). Namun, sel imun yang dikaji tidak lagi terbagi menjadi sel T pembantu dan sel T sitotoksik, melainkan secara umum. Kombinasi terapi yang dikaji diberikan dalam waktu bersamaan dan tidak secara periodik.

Dalam penelitian ini, model matematika pertumbuhan sel kanker oleh Sharma dan Samanta (2013) dikembangkan dengan memperhatikan pengaruh pemberian kemoterapi, imunoterapi, maupun kombinasi kedua terapi tersebut terhadap pertumbuhan sel kanker. Kombinasi terapi diberikan secara berurutan. Selain itu, cara pemberian kedua terapi tersebut juga dikaji baik pemberian konsentrasi injeksi terapi secara konstan ataupun secara periodik. Kemudian, dilakukan analisis kestabilan lokal dan kestabilan global titik kesetimbangan bebas kanker dari model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara konstan. Selanjutnya, dilakukan simulasi numerik untuk mengetahui pengaruh pemberian setiap terapi baik secara konstan ataupun periodik terhadap pertumbuhan sel kanker. Berdasarkan uraian tersebut, dilakukan suatu penelitian yang dituangkan dalam skripsi berjudul, “Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Kanker dengan Pemberian Terapi Secara Konstan dan Periodik”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka rumusan masalah yang dikaji pada penelitian ini, yaitu:

1. Bagaimana mengembangkan model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara konstan?
2. Bagaimana mengembangkan model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara periodik?



3. Bagaimana menentukan titik kesetimbangan bebas kanker dari model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara konstan?
4. Bagaimana menganalisis kestabilan lokal dan kestabilan global titik kesetimbangan bebas kanker dari model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara konstan?
5. Bagaimana pengaruh pemberian obat kemoterapi dan imunoterapi secara konstan dan periodik dalam mengurangi atau membasmi sel kanker?

1.3 Batasan Masalah

Adapun batasan masalah dalam penelitian ini, yaitu:

1. Penyakit kanker yang dibahas adalah penyakit kanker secara umum.
2. Jenis sel imun yang dibahas adalah limfosit T yang meliputi sel T pembantu atau sel CD4 dan sel T sitotoksik atau sel CD8.
3. Jenis pengobatan atau terapi yang digunakan untuk mengurangi atau membasmi sel kanker hanya pengobatan kemoterapi dan imunoterapi.
4. Jenis obat kemoterapi dan imunoterapi yang dibahas adalah kemoterapi dan imunoterapi secara umum.
5. Kemoterapi dan imunoterapi diberikan secara kontinu ke dalam tubuh.
6. Pemberian terapi yang diamati adalah pemberian kemoterapi tunggal, imunoterapi tunggal, dan kombinasi kemoterapi dan imunoterapi yang diberikan secara berurutan.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah, maka tujuan dari penelitian ini diuraikan sebagai berikut:

1. Mengembangkan model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara konstan.
2. Mengembangkan model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara periodik.

Menentukan titik kesetimbangan bebas kanker dari model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara konstan.



4. Menganalisis kestabilan lokal dan kestabilan global titik kesetimbangan bebas kanker dari model pertumbuhan sel kanker dengan pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara konstan.
5. Melakukan simulasi numerik agar diperoleh informasi terkait pengaruh pemberian obat kemoterapi dan imunoterapi secara konstan dan periodik dalam mengurangi atau membasmi sel kanker.

1.5 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan memberikan manfaat sebagai berikut:

1. Memberikan gambaran pengaruh pemberian kemoterapi dan imunoterapi secara konstan dan periodik terhadap model pertumbuhan sel kanker dalam aspek matematika.
2. Memberikan gagasan objektif dari sudut pandangan matematika terhadap bidang kesehatan dalam memberikan terapi yang optimal bagi pasien kanker.
3. Memberikan gambaran kepada masyarakat mengenai aplikasi ilmu matematika dalam kehidupan nyata khususnya dalam bidang kesehatan.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 *State of The Art*

Kanker sebagai salah satu penyakit penyebab kematian tertinggi, tentunya memerlukan perhatian besar dalam penanganannya. Dalam penanganan penyakit kanker, mengetahui dinamika pertumbuhan sel kanker menjadi hal yang sangat penting. Dinamika pertumbuhan sel kanker sangat dipengaruhi oleh interaksi antara sel kanker dan sel-sel lainnya seperti sel imun dan sel normal maupun interaksi antara sel kanker dan berbagai obat terapi kanker seperti kemoterapi dan imunoterapi. Dalam memahami sifat interaksi-interaksi tersebut, berbagai upaya telah dilakukan untuk menggambarkan pertumbuhan sel kanker menggunakan model matematika.

Beberapa penelitian terkait pemodelan pertumbuhan sel kanker yang melibatkan interaksi antar sel dan obat terapi kanker diantaranya adalah penelitian Sharma dan Samanta (2013), Borges, dkk (2018), dan Dhar dan Gupta (2019) yang menggambarkan dinamika interaksi sel tumor, sel-sel imun, dan kemoterapi. Sel-sel imun yang dilibatkan dalam penelitian tersebut adalah sel T pembantu dan sel T sitotoksik yang merupakan limfosit T. Dalam penelitian Borges, dkk (2018), dibandingkan pula pengaruh pemberian kemoterapi secara kontinu dan tidak kontinu. Selain itu, penelitian juga dilakukan oleh Lopez (2014) untuk menggambarkan dinamika interaksi sel tumor, sel normal, sel imun, dan kemoterapi sedangkan Valle dkk (2016), Liu P. dan Liu X. (2017), serta Gupta dan Dhar (2018) melakukan penelitian untuk menggambarkan dinamika interaksi sel tumor, sel efektor, sel limfosit, dan kemoterapi. Selain penelitian yang meninjau pemberian terapi secara konstan, terdapat pula beberapa penelitian yang meninjau pemberian terapi secara periodik. Penelitian tersebut diantaranya adalah penelitian Abdurashid dan Han (2020) yang memodelkan persaingan antara sel normal dan sel tumor dengan mempertimbangkan pemberian kemoterapi secara periodik dan

dan Han (2016) yang membandingkan laju injeksi kemoterapi dan pemberian terapi injeksi kemoterapi secara konstan dan periodik. Adapun penelitian yang melibatkan imunoterapi diantaranya adalah penelitian Zhu, dkk (2016) dan



Wei (2017) yang menggambarkan dinamika antara sel tumor, sel imun, dan interleukin-2 sebagai imunoterapi secara periodik.

Selain pemberian obat terapi tunggal, dalam pengobatan kanker dapat pula dilakukan pemberian kombinasi obat terapi. Beberapa penelitian terkait kombinasi terapi berupa kemoterapi dan imunoterapi diantaranya adalah penelitian De Pillis, dkk (2014) yang memperhatikan pengaruh kombinasi terapi terhadap sel kanker, sel imun, dan sel normal. Penelitian Unni dan Seshaiyer (2019) yang memodelkan sel kanker, sel pembunuh, sel dendritik, sel T sitotoksik, kemoterapi, dan imunoterapi. Penelitian lainnya adalah penelitian Sharma dan Samanta (2015) yang merupakan lanjutan dari penelitian Sharma dan Samanta (2013) dan penelitian Rodrigues, dkk (2018) yang meninjau pemberian kombinasi terapi secara periodik. Sel imun yang dikaji dalam penelitian tersebut tidak terbagi menjadi sel T pembantu dan sel T sitotoksik, melainkan secara umum. Dalam penelitian-penelitian tersebut, pemberian kombinasi kemoterapi dan imunoterapi yang dikaji diberikan dalam waktu bersamaan.

Dalam penelitian ini, model matematika pertumbuhan sel kanker oleh Sharma dan Samanta (2013) dikembangkan dengan mengkaji kembali kompartemen obat kemoterapi dan menambahkan kompartemen sel normal. Pada model ini dikaji pula pengaruh dari penambahan imunoterapi sebagai pengobatan kanker untuk mengetahui pengaruh pemberian imunoterapi terhadap sel-sel imun dan mengetahui perbandingan antara pengaruh kemoterapi, imunoterapi, maupun kombinasi kedua terapi tersebut terhadap pertumbuhan sel kanker. Cara pemberian kedua terapi tersebut juga dikaji baik pemberian terapi secara konstan ataupun secara periodik. Hal ini dilakukan untuk mengetahui cara pemberian terapi yang optimal dalam mengurangi atau membasmi sel kanker.

Kemoterapi memiliki pengaruh pada sel kanker, sel normal, sel T pembantu, dan sel T sitotoksik, sedangkan imunoterapi hanya memiliki pengaruh pada sel T pembantu dan sel T sitotoksik saja. Hal ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan pengaruh antara kedua terapi tersebut. Kemoterapi dan imunoterapi juga tidak dapat

sekaligus dalam waktu yang bersamaan. Pemberian secara berurutan dari terapi tersebut dapat menjadi pilihan untuk membatasi peningkatan toksisitas mungkin terjadi. Berdasarkan hal-hal tersebut, pada penelitian ini



dikembangkan dua model yaitu model pengaruh kemoterapi dan model pengaruh imunoterapi. Dalam hal kombinasi terapi, nilai akhir pada model terapi yang pertama kali diberikan menjadi nilai awal pada model terapi berikutnya.

2.2 Penyakit Kanker

Kanker atau tumor ganas adalah jaringan baru (neoplasma) yang timbul di dalam tubuh akibat pengaruh berbagai faktor penyebab dan menyebabkan jaringan setempat pada tingkat gen kehilangan kendali normal atas pertumbuhannya. Sel-sel pada jaringan tersebut membelah lebih cepat daripada sel normal dan tidak pada jalur semestinya. Penyakit ini akan menyerang bagian tubuh lain di luar tempat asal selnya dan menyebar ke bagian tubuh yang lain serta memulai pertumbuhan yang baru, kemudian memulai destruksi yang baru. Pembentukan sel kanker terjadi akibat adanya perubahan atau mutasi dari gen. Perubahan mutasi DNA memproduksi protein yang menyebabkan gangguan keseimbangan seluler antara pembelahan dan kematian sel secara perlahan, sehingga sel terus aktif membelah dan terbentuk sel kanker (Soebagjo, 2019). Adapun sifat-sifat umum sel kanker mencakup: 1) sel kanker dapat tumbuh tanpa memerlukan rangsangan pertumbuhan eksogen; 2) tidak sensitif terhadap sinyal anti pertumbuhan; 3) kemampuan apoptosis menurun; 4) kemampuan proliferasi tidak terbatas; 5) memiliki kemampuan angiogenesis; 6) memiliki kemampuan menghindari dari sistem imun; 7) memiliki kemampuan invasif dan metastasis (Kresno, 2012).

2.3 Sistem Imun

Sistem imun sebagai pertahanan atau kekebalan tubuh akan membentuk imunitas spesifik untuk melawan agen yang mematikan, seperti bakteri, virus, toksin, dan bahkan jaringan asing yang masuk ke dalam tubuh (Syarifuddin, 2019). Sistem pertahanan imunitas dalam tubuh terbagi menjadi dua yaitu sistem imunitas seluler dan humoral. Sistem imunitas seluler terdiri atas leukosit, limfosit, sel NK (*Natural Killer Cell*), dan makrofag. Salah satu jenis Limfosit adalah Limfosit T

asal dari *thymus* dan terdiri atas CD4/sel T pembantu dan CD8/sel T (Ardhiansyah, 2017).



a. Sel T Pembantu (CD4)

Sel T pembantu merupakan sel T yang jumlahnya paling banyak. Sesuai namanya, sel ini membantu untuk melakukan fungsi imun (Syarifuddin, 2019). Cara kerja Sel T pembantu adalah melepaskan sitokin yang menyebabkan sel T sitotoksik menjadi aktif (Ardhiansyah, 2017).

b. Sel T Sitotoksik (CD8)

Sel T sitotoksik disebut juga sel pembunuh. Protein reseptor pada permukaan sel T sitotoksik menyebabkan sel ini berikatan erat dengan organisme atau sel yang mengandung antigen spesifik. Sel T sitotoksik menyekresikan perforin, yaitu protein pembentuk lubang pada membran sel yang diserang. Cairan interstisial dan substansi sitotoksik dari sel T sitotoksik masuk, lalu sel T sitotoksik keluar dari sel korban, kemudian sel korban akan membengkak dan kemudian terlarut. Keluarnya sel T sitotoksik sebelum sel korban terlarut membuat sel T sitotoksik dapat membunuh lebih banyak sel lagi (Syarifuddin, 2019).

2.4 Pengobatan Kanker

Kanker sebagai penyakit dengan tingkat morbiditas dan mortalitas tinggi, tentunya memerlukan pengobatan yang optimal dan efektif dalam penanganannya agar dapat mengurangi ataupun membasmi sel kanker yang tumbuh dalam tubuh. Kanker dapat diobati dengan berbagai macam terapi. Terapi kanker seringkali dilakukan melalui lebih dari satu pendekatan dan strategi yang dipilih sangat bergantung pada sifat kanker dan seberapa cepat perkembangannya (progresivitas) (Hardjono dkk, 2016). Adapun jenis pengobatan atau terapi yang dapat menangani penyakit kanker adalah sebagai berikut:

1. Kemoterapi

Terapi ini adalah jenis pengobatan kanker yang menggunakan obat untuk membunuh sel kanker dan bersifat sistemik sehingga kemoterapi merupakan pilihan pertama untuk menangani kanker yang sudah menjalar dan menyebar ke bagian tubuh lain (Hardman dan Limbird, 2012). Terdapat lebih dari lima puluh jenis obat-obatan kemoterapi yang diberikan melalui infus intravena atau oral. Kemoterapi biasanya diberikan dalam interval 3 –



4 minggu (Tim CancerHelps, 2010). Menurut Han (2016), efektivitas kemoterapi sangat bergantung pada konsentrasi injeksi dari agen kemoterapi. Dari hasil penelitiannya, diketahui bahwa pemberian konsentrasi injeksi secara periodik dapat menurunkan jumlah sel kanker secara signifikan. Pemberian konsentrasi injeksi yang bervariasi terhadap waktu atau secara periodik dilakukan berdasarkan kebutuhan klinis atau fluktuasi alami lingkungan. Kemoterapi sebagai pengobatan tidak terlepas dari efek samping yang berdampak pada sel-sel tubuh lainnya. Efek samping dari kemoterapi timbul karena obat-obatan kemoterapi sangat kuat dan tidak hanya membunuh sel-sel kanker, tetapi juga menyerang sel-sel sehat, terutama sel yang membelah dengan cepat, misalnya sel rambut, sumsum tulang belakang, kulit, mulut dan tenggorokan serta saluran pencernaan. Akibatnya adalah rambut rontok, hemoglobin, trombosit, dan sel darah putih berkurang, tubuh lemah, merasa lelah, mulut dan tenggorokan terasa kering dan sulit menelan, sariawan, mual, muntah, serta nyeri pada perut (Setiawan, 2015). Kemoterapi biasanya juga memiliki dampak pada sel darah putih yang merupakan bagian penting dari sistem kekebalan tubuh sehingga terdapat efek sitotoksik pula terhadap sel-sel imun, seperti sel-sel limfosit (Rebe dan Ghiringhelli, 2015).

2. Imunoterapi

Terapi kanker ini ditujukan untuk mengaktivasi atau meningkatkan pengenalan oleh sistem imun dan penghancuran sel-sel kanker. Terdapat beberapa pendekatan imunoterapi seperti vaksin kanker, virus onkolitik, transfer sel adoptif, antibodi monoklonal, dan lain-lain. Beberapa jenis dari terapi tersebut telah disetujui oleh US FDA untuk terapi kanker. Dibandingkan dengan modalitas terapi lain seperti kemoterapi, toksisitas imunoterapi lebih rendah. Toksisitas imunoterapi terkait imunitas (Lawrenti, 2018). Pengobatan jenis ini dapat diberikan secara oral atau infus intravena. Secara umum, imunoterapi yang diberikan melalui infus intravena biasanya diberikan dalam interval 4 – 8 minggu (Leeds Cancer Centre, 2020).



Kombinasi terapi telah banyak dilakukan salah satunya adalah kombinasi kemoterapi dan imunoterapi. Suatu kombinasi terapi akan dilakukan bilamana belum ada hasil signifikan dari terapi tunggal. Pada umumnya, kombinasi terapi dapat memberikan hasil yang lebih optimal dibandingkan hasil dari terapi tunggal. Walaupun kombinasi kemoterapi dan imunoterapi yang dilakukan sekaligus dalam waktu yang sama biasanya dapat menghasilkan mekanisme tindakan yang lebih cepat, namun perlu diperhatikan bahwa potensi kerugian dengan menggabungkan beberapa terapi sekaligus tidak menutup kemungkinan dapat meningkatkan toksisitas dan potensi interaksi negatif yang tidak diketahui dari terapi-terapi tersebut. Mengingat profil toksisitas yang berbeda dari kemoterapi, tingkat toksisitas dari kombinasi kemoterapi dan imunoterapi akan sangat bergantung. Akibatnya, pemberian secara berurutan dari kedua modalitas pengobatan tersebut menjadi alternatif yang valid untuk eksplorasi lebih lanjut yang dapat berpotensi membatasi risiko peningkatan toksisitas (Rodriquez-Vida dkk, 2018). Hal ini sejalan dengan penelitian Mamat, dkk (2013) yang mengatakan bahwa kemoterapi dan imunoterapi tidak dapat diberikan sekaligus dalam waktu yang bersamaan, melainkan dalam waktu yang berbeda secara terjadwal.

2.5 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial adalah suatu sistem yang memuat lebih dari satu persamaan diferensial yang saling berpengaruh satu dengan yang lainnya. Secara sistematis, sistem persamaan diferensial dapat ditulis sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, t), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t),\end{aligned}\tag{2.1}$$

atau dapat ditulis

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}, t),\tag{2.2}$$

$\mathbf{x}(t) = \left(\frac{dx_1}{dt}, \frac{dx_2}{dt}, \dots, \frac{dx_n}{dt}\right)$, $\mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)$ adalah semua fungsi yang parsial pertamanya kontinu di \mathbb{R}^n , $\mathbf{x} = (x_1, x_2, \dots, x_n) \in \mathbb{R}^n$ adalah



variabel tak bebas, dan t adalah variabel bebas. Jika pada Persamaan (2.2) variabel bebas t dinyatakan secara eksplisit, maka Persamaan (2.2) disebut sebagai persamaan non-autonomous. Jika variabel bebas t dinyatakan secara implisit, maka Persamaan (2.2) menjadi persamaan autonomous yang berbentuk

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{f}(\mathbf{x}). \quad (2.3)$$

Sistem autonomous dapat dikelompokkan menjadi sistem autonomous linear dan sistem autonomous tak linear (Boyce dkk, 2017).

2.5.1 Sistem Persamaan Diferensial Linear

Sistem (2.2) disebut sebagai sistem persamaan diferensial linear, apabila untuk setiap fungsi f_i , dengan $i = 1, 2, \dots, n$ merupakan fungsi linear terhadap x_1, x_2, \dots, x_n . Secara umum, sistem dari n persamaan diferensial linear orde satu dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{aligned} \dot{x}_1(t) &= a_{11}(t)x_1(t) + a_{12}(t)x_2(t) + \dots + a_{1n}(t)x_n(t) + f_1(t), \\ \dot{x}_2(t) &= a_{21}(t)x_1(t) + a_{22}(t)x_2(t) + \dots + a_{2n}(t)x_n(t) + f_2(t), \\ &\vdots \\ \dot{x}_n(t) &= a_{n1}(t)x_1(t) + a_{n2}(t)x_2(t) + \dots + a_{nn}(t)x_n(t) + f_n(t). \end{aligned} \quad (2.4)$$

Sistem pada Persamaan (2.4) dapat ditulis dalam bentuk matriks

$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11}(t) & a_{12}(t) & \dots & a_{1n}(t) \\ a_{21}(t) & a_{22}(t) & \dots & a_{2n}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1}(t) & a_{n2}(t) & \dots & a_{nn}(t) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} f_1(t) \\ f_2(t) \\ \vdots \\ f_n(t) \end{bmatrix},$$

yang dapat ditulis dalam bentuk

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}(t)\mathbf{x}(t) + \mathbf{f}(t).$$

Jika fungsi $\mathbf{f}(t) = \mathbf{0}$, maka persamaan tersebut dikatakan homogen yang dapat ditulis

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \mathbf{A}(t)\mathbf{x}(t). \quad (2.5)$$

Jika koefisien sistem merupakan konstanta, maka Persamaan (2.5) dapat ditulis

untuk



$$\begin{bmatrix} \dot{x}_1(t) \\ \dot{x}_2(t) \\ \vdots \\ \dot{x}_n(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}, \quad (2.6)$$

yang secara singkat dapat ditulis $\dot{x}(t) = Ax(t)$ (Boyce dkk, 2017).

2.5.2 Sistem Persamaan Diferensial Tak Linear

Sistem (2.2) disebut sebagai sistem persamaan diferensial tak linear terhadap x_1, x_2, \dots, x_n , apabila terdapat f_i yang bukan merupakan fungsi linear (Boyce dkk, 2017). Sistem autonomous yang memuat persamaan-persamaan diferensial tak linear orde satu dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned} \quad (2.7)$$

2.6 Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan adalah sebuah titik yang menunjukkan keadaan dari sistem yang tidak berubah terhadap waktu.

Definisi 2.1 (Meiss, 2007)

Titik $\bar{x} = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \in \mathbb{R}^n$ disebut titik keseimbangan Persamaan (2.3) jika $f(\bar{x}) = 0$.

Contoh 2.1

Diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$(i) \quad \dot{x} = -x - 3y, \quad \dot{y} = 2x - y, \quad \dot{z} = x + y. \quad (2.8)$$

Berdasarkan Definisi 2.1, diperoleh titik keseimbangan dari sistem persamaan diferensial linear tersebut adalah $(0, 0, 0)$.

$$\dot{x} = y^3 - x, \quad \dot{y} = -y - 3xy^2. \quad (2.9)$$

Berdasarkan Definisi 2.1, diperoleh titik keseimbangan dari sistem persamaan diferensial tak linear tersebut adalah $(0, 0)$.



2.7 Kestabilan Lokal Titik Keseimbangan

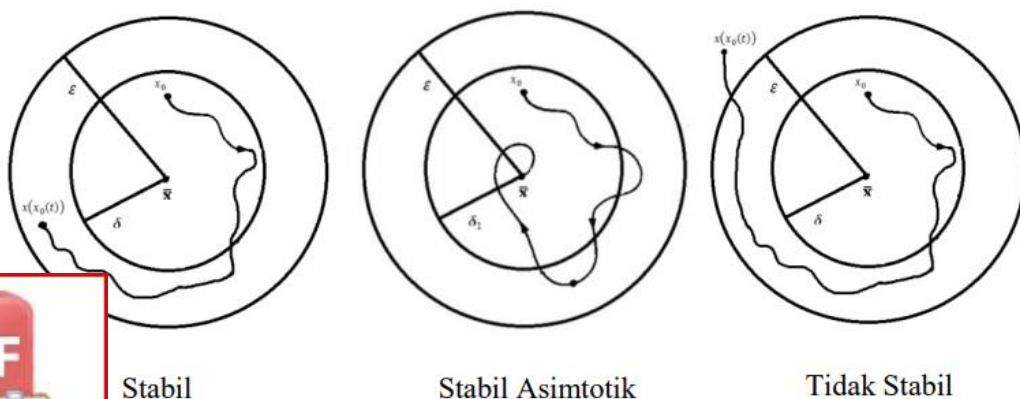
Kestabilan titik kesetimbangan dikenal sebagai konsep perilaku sistem pada titik kesetimbangan. Kestabilan tersebut merupakan pengetahuan untuk menggambarkan perilaku sistem. Apabila perubahan kecil pada sistem mengakibatkan perubahan besar pada perilaku penyelesaian untuk waktu yang akan datang, maka sistem dikatakan tidak stabil. Namun, apabila perubahan kecil pada sistem hanya sedikit mengubah perilaku penyelesaian untuk waktu yang akan datang, maka sistem dikatakan stabil.

Definisi 2.2 (Olsder dan Woude, 2003)

Diberikan suatu sistem (2.3) dengan kondisi awal $\mathbf{x}(t_0) = \mathbf{x}_0$. Solusi dari sistem tersebut dituliskan dengan $\mathbf{x}(\mathbf{x}_0(t))$. Misalkan $\bar{\mathbf{x}} \in \mathbb{R}^n$ adalah titik kesetimbangan dari sistem (2.3).

- (i) Titik kesetimbangan $\bar{\mathbf{x}}$ stabil jika untuk setiap $\varepsilon > 0$ terdapat $\delta > 0$ sedemikian sehingga untuk $\|\mathbf{x}(t_0) - \bar{\mathbf{x}}\| < \delta$, maka berlaku $\|\mathbf{x}(\mathbf{x}_0(t)) - \bar{\mathbf{x}}\| < \varepsilon$ untuk setiap $t \geq t_0$.
- (ii) Titik kesetimbangan $\bar{\mathbf{x}}$ stabil asimtotik jika $\bar{\mathbf{x}}$ stabil dan jika terdapat $\delta_1 > 0$ sedemikian sehingga $\lim_{t \rightarrow \infty} \|\mathbf{x}(\mathbf{x}_0(t)) - \bar{\mathbf{x}}\| = 0$ asalkan $\|\mathbf{x}(t_0) - \bar{\mathbf{x}}\| < \delta_1$.
- (iii) Titik kesetimbangan $\bar{\mathbf{x}}$ tidak stabil jika tidak memenuhi (i).

Adapun ilustrasi geometri yang bersesuaian dengan setiap jenis kestabilan dalam Definisi 2.2 diilustrasikan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Geometri kestabilan dari suatu sistem (Ambarwati, 2014).



Secara intuitif, suatu titik kesetimbangan yang stabil berarti solusinya akan tetap berada di sekitar titik kesetimbangan. Sedangkan titik kesetimbangan yang stabil asimtotik berarti solusinya akan konvergen ke titik kesetimbangan (selama titik awalnya cukup dekat dengan titik kesetimbangannya). Adapun suatu titik kesetimbangan yang tidak stabil berarti solusinya akan menyimpang jauh dari titik kesetimbangan (Olsder dan Woude, 2003).

2.7.1 Kestabilan Sistem Persamaan Diferensial Linear

Tinjau kembali sistem persamaan diferensial linear pada Persamaan (2.6). Misalkan \mathbf{V}_0 adalah vektor tak nol yang memenuhi $A\mathbf{V}_0 = \lambda\mathbf{V}_0$, dengan $\lambda \in \mathbb{R}$ sehingga fungsi:

$$\mathbf{x}(t) = e^{\lambda t}\mathbf{V}_0, \quad (2.6a)$$

adalah solusi dari Persamaan (2.6). Hal ini dapat ditunjukkan sebagai berikut:

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \lambda e^{\lambda t}\mathbf{V}_0 = e^{\lambda t}(\lambda\mathbf{V}_0) = e^{\lambda t}(A\mathbf{V}_0) = A(e^{\lambda t}\mathbf{V}_0) = A\mathbf{x}(t),$$

dengan skalar λ adalah nilai eigen dari A dan vektor \mathbf{V}_0 adalah vektor eigen yang bersesuaian dengan λ . Hal ini ditegaskan dalam Definisi 2.3.

Definisi 2.3 (Anton dan Rorres, 2014)

Jika A adalah sebuah matriks berukuran $n \times n$, maka sebuah vektor tak nol \mathbf{V}_0 di \mathbb{R}^n disebut vektor eigen dari A jika $A\mathbf{V}_0$ adalah kelipatan skalar dari \mathbf{V}_0 , atau dapat dituliskan:

$$A\mathbf{V}_0 = \lambda\mathbf{V}_0,$$

untuk beberapa skalar λ . Skalar λ disebut nilai eigen dari A , dan \mathbf{V}_0 dikatakan sebagai vektor eigen yang bersesuaian dengan λ .

Teorema 2.1 (Anton dan Rorres, 2014)

Jika A adalah sebuah matriks berukuran $n \times n$, maka λ adalah nilai eigen dari A jika dan hanya jika memenuhi persamaan berikut:

$$\det(\lambda I - A) = 0.$$

dan tersebut dikatakan sebagai persamaan karakteristik dari A .



Dari Teorema 2.1, persamaan $\det(\lambda I - A) = 0$ dapat ditulis pula dalam bentuk polinomial berikut:

$$\lambda^n + p_1\lambda^{n-1} + \dots + p_{n-1}\lambda + p_n = 0, \quad (2.10)$$

dengan $p_i, i = 1, 2, \dots, n$ adalah bilangan real (Murray, 2001).

Selanjutnya, tinjau Persamaan (2.6a). Untuk $t > 0$, konvergensi dari $\mathbf{x}(t)$ ditentukan oleh nilai λ . Untuk λ dengan bagian real negatif, $\mathbf{x}(t)$ akan konvergen ke suatu nilai yang memenuhi Definisi 2.2. Berdasarkan hal tersebut, kestabilan lokal akan ditentukan oleh nilai λ yang lebih lanjut dibahas dalam Teorema 2.2.

Teorema 2.2 (Subiono, 2013)

Diberikan $\bar{\mathbf{x}}$ sebagai titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial $\dot{\mathbf{x}} = A\mathbf{x}$ dengan matriks A berukuran $n \times n$ dan mempunyai nilai eigen $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$.

- (i) Titik kesetimbangan $\bar{\mathbf{x}}$ adalah stabil asimtotik jika dan hanya jika $Re(\lambda_i) < 0$ untuk semua $i = 1, 2, \dots, n$.
- (ii) Titik kesetimbangan $\bar{\mathbf{x}}$ adalah stabil jika dan hanya jika $Re(\lambda_i) \leq 0$ untuk semua $i = 1, 2, \dots, n$ dan terdapat paling sedikit sepasang nilai eigen imajiner murni dengan multiplisitas satu.
- (iii) Titik kesetimbangan $\bar{\mathbf{x}}$ adalah tidak stabil jika dan hanya tidak memenuhi (i) atau (ii).

Contoh 2.2

Diberikan sistem persamaan diferensial linear pada Persamaan (2.8) yang memiliki titik kesetimbangan $(0, 0, 0)$. Sistem tersebut dapat dibentuk menjadi matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & -3 & 0 \\ 2 & -1 & 0 \\ 1 & 1 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}.$$

Berdasarkan Teorema 2.1, diperoleh persamaan karakteristik dari sistem pada Persamaan (2.8), yaitu:

$$\begin{vmatrix} -1 - \lambda & -3 & 0 \\ 2 & -1 - \lambda & 0 \\ 1 & 1 & -\lambda \end{vmatrix} = 0$$



$$\lambda^3 + 2\lambda^2 + 7\lambda = 0$$

sehingga diperoleh nilai eigennya, yaitu $\lambda_1 = -1 - i\sqrt{6}$, $\lambda_2 = -1 + i\sqrt{6}$, dan $\lambda_3 = 0$. Karena $Re(\lambda_1) = -1$, $Re(\lambda_2) = -1$, dan $Re(\lambda_3) = 0$, maka berdasarkan Teorema 2.2, titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial tersebut stabil.

Adapun contoh lain yang terkait dengan Teorema 2.2 diberikan sebagai berikut: Diberikan dua sistem persamaan diferensial sebagai berikut yang masing-masing memiliki titik kesetimbangan $(0, 0, 0)$.

$$a) \quad \dot{x} = -x - 2y, \quad \dot{y} = -3y + 4z, \quad \dot{z} = -y - 3z.$$

Sistem tersebut dapat dibentuk menjadi matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -1 & -2 & 0 \\ 0 & -3 & 4 \\ 0 & -1 & -3 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}.$$

Berdasarkan Teorema 2.1, diperoleh persamaan karakteristik dari sistem tersebut yaitu:

$$\begin{vmatrix} -1 - \lambda & -2 & 0 \\ 0 & -3 - \lambda & 4 \\ 0 & -1 & -3 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$-\lambda^3 - 7\lambda^2 - 19\lambda - 13 = 0$$

sehingga diperoleh nilai eigennya, yaitu $\lambda_1 = -1$, $\lambda_2 = -3 + 2i$, dan $\lambda_3 = -3 - 2i$. Karena $Re(\lambda_1) = -1$ dan $Re(\lambda_2) = Re(\lambda_3) = -3$, maka berdasarkan Teorema 2.2, titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial tersebut stabil asimtotik.

$$b) \quad \dot{x} = 3 - y, \quad \dot{y} = -8x - 2y, \quad \dot{z} = 4y - 6z.$$

Sistem tersebut dapat dibentuk menjadi matriks sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \dot{x} \\ \dot{y} \\ \dot{z} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 3 & -1 & 0 \\ -8 & -2 & 0 \\ 0 & 4 & -6 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x \\ y \\ z \end{bmatrix}.$$

Berdasarkan Teorema 2.1, diperoleh persamaan karakteristik dari sistem tersebut



$$\begin{vmatrix} 3 - \lambda & -1 & 0 \\ -8 & -2 - \lambda & 0 \\ 0 & 4 & -6 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$-\lambda^3 - 5\lambda^2 + 20\lambda + 84 = 0$$

sehingga diperoleh nilai eigennya, yaitu $\lambda_1 = -6$, $\lambda_2 = \frac{1}{2}(1 + \sqrt{57})$, dan $\lambda_3 = \frac{1}{2}(1 - \sqrt{57})$. Karena $Re(\lambda_1) = -6$, $Re(\lambda_2) \approx 4,27$, dan $Re(\lambda_3) \approx -3,27$, maka berdasarkan Teorema 2.2, titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial tersebut tidak stabil.

2.7.2 Kestabilan Sistem Persamaan Diferensial Tak Linear

Diberikan sistem pada Persamaan (2.7) yang memiliki titik kesetimbangan \bar{x} . Perilaku solusi sistem (2.7) di sekitar titik kesetimbangan dapat dianalisis melalui metode linearisasi. Linearisasi adalah proses aproksimasi persamaan diferensial tak linear dengan persamaan diferensial linear di sekitar solusi kesetimbangannya. Pendekatan linear dari sistem persamaan tersebut diperoleh dengan menggunakan ekspansi Taylor di sekitar titik kesetimbangan \bar{x} , yaitu

$$\begin{aligned} f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) &= f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \\ &\quad \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + \varphi_{f_1}, \\ f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) &= f_2(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \\ &\quad \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + \varphi_{f_2}, \\ &\quad \vdots \\ f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) &= f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_1 - \bar{x}_1) + \dots + \\ &\quad \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)(x_n - \bar{x}_n) + \varphi_{f_n}, \end{aligned} \tag{2.11}$$

dengan φ_{f_i} merupakan suku-suku tak linear dari (2.11) yang didefinisikan sebagai berikut untuk $\mu_i = x_i - \bar{x}_i$:

$$\begin{aligned} \varphi_{f_i}(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n) &= \frac{\mu_i^2}{2!} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_i^2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\mu_{i+1}^2}{2!} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_{i+1}^2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \\ &\quad \dots + \frac{\mu_n^2}{2!} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_n^2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \frac{\mu_i \mu_{i+1}}{2!} \frac{\partial^2 f_i}{\partial x_i \partial x_{i+1}}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) + \dots \end{aligned}$$

Jika diasumsikan x_i cukup dekat dengan \bar{x}_i , maka nilai $\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n$ sangat kecil. Hal ini menyebabkan φ_{f_i} yang memuat μ_i^2, μ_i^3, \dots untuk setiap $i = 1, 2, \dots, n$ sangat kecil dan dapat diabaikan. Karena $(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ merupakan titik



kesetimbangan, maka $f_i(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) = 0$, untuk setiap $i = 1, 2, \dots, n$. Jika dimisalkan

$$\dot{\mu}_i = \frac{d\mu_i}{dt} = \frac{d(x_i - \bar{x}_i)}{dt},$$

maka Persamaan (2.11) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \frac{d\mu_1}{dt} \\ \frac{d\mu_2}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\mu_n}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \\ \vdots \\ \mu_n \end{bmatrix}.$$

Matriks

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

disebut matriks Jacobi pada titik kesetimbangan \bar{x} .

Jika $\det(J) \neq 0$, maka kestabilan titik kesetimbangan sistem tak linear pada Persamaan (2.7) dapat dilihat dari sistem linear berikut:

$$\dot{\mu} = J\mu. \tag{2.12}$$

Sistem (2.12) kemudian disebut sebagai hasil linearisasi sistem (2.7) di sekitar titik kesetimbangan \bar{x} (Dikaningtyas, 2012).

Teorema 2.3 (Olsder dan Woude, 2003)

Diberikan matriks J sebagai matriks Jacobi pada titik kesetimbangan \bar{x} dari sistem (2.12) dengan $\det(J) \neq 0$.

- Jika semua bagian real nilai eigen dari matriks J bernilai negatif, maka titik kesetimbangan \bar{x} dari sistem tak linear (2.7) stabil asimtotik lokal.
- Jika terdapat paling sedikit satu nilai eigen dari matriks J yang bagian realnya bernilai positif, maka titik kesetimbangan \bar{x} dari sistem tak linear (2.7) tidak



Contoh 2.3

Diberikan sistem persamaan diferensial tak linear pada Persamaan (2.9) yang memiliki titik kesetimbangan $(0, 0)$. Sebelum melakukan analisis kestabilan lokal sistem, terlebih dahulu dilakukan linearisasi sistem karena sistem yang ditinjau adalah sistem tak linear. Linearisasi dilakukan dengan menggunakan ekspansi deret Taylor di sekitar titik kesetimbangan $E = (\bar{x}, \bar{y})$. Sistem pada Persamaan (2.9) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = f_1(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = f_2(x, y). \tag{2.13}$$

Misalkan

$$u = x - \bar{x}, \quad v = y - \bar{y}. \tag{2.14}$$

Dalam bentuk ekspansi deret Taylor untuk fungsi dua peubah di sekitar titik kesetimbangan $E = (\bar{x}, \bar{y})$. Persamaan (2.13) dapat diuraikan menjadi sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= f_1(E) + u \frac{\partial f_1(E)}{\partial x} + v \frac{\partial f_1(E)}{\partial y} + \varphi_{f_1}(u, v), \\ \frac{dy}{dt} &= f_2(E) + u \frac{\partial f_2(E)}{\partial x} + v \frac{\partial f_2(E)}{\partial y} + \varphi_{f_2}(u, v), \end{aligned} \tag{2.15}$$

dengan

$$\varphi_{f_i}(u, v) = \frac{1}{2!} \left[u^2 \frac{\partial^2 f_i(E)}{\partial x^2} + v^2 \frac{\partial^2 f_i(E)}{\partial y^2} + u \cdot v \frac{\partial^2 f_i(E)}{\partial x \cdot \partial y} \right] + \dots,$$

untuk $i = 1, 2$.

Karena diasumsikan nilai x, y sangat dekat dengan nilai \bar{x}, \bar{y} , maka nilai u, v sangat kecil. Hal ini menyebabkan φ_{f_i} untuk setiap $i = 1, 2$ juga kecil dan dapat diabaikan.

Karena E merupakan titik kesetimbangan, maka $f_i(E) = 0$, untuk setiap $i = 1, 2$.

Dari Persamaan (2.14), diperoleh

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d(x-\bar{x})}{dt} = \frac{du}{dt}, \quad \frac{dy}{dt} = \frac{d(y-\bar{y})}{dt} = \frac{dv}{dt}. \tag{2.16}$$

Sehingga Persamaan (2.15) dapat ditulis kembali menjadi bentuk linear sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{du}{dt} &= u \frac{\partial f_1(E)}{\partial x} + v \frac{\partial f_1(E)}{\partial y}, \\ \frac{dv}{dt} &= u \frac{\partial f_2(E)}{\partial x} + v \frac{\partial f_2(E)}{\partial y}, \end{aligned} \tag{2.17}$$

m bentuk matriks sebagai berikut:



$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} \end{bmatrix}_{(E)} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} \quad (2.18)$$

Persamaan (2.18) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = J \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} \quad (2.19)$$

Matriks Jacobi J dihitung sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \frac{\partial f_1}{\partial y} \\ \frac{\partial f_2}{\partial x} & \frac{\partial f_2}{\partial y} \end{bmatrix}_{(E)} = \begin{bmatrix} -1 & 3y^2 \\ -3y^2 & -1 - 6xy \end{bmatrix}_{(E)} = \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix}. \quad (2.20)$$

Sistem (2.19) kemudian disebut sebagai hasil linearisasi sistem (2.9) di sekitar titik kesetimbangan $(0, 0)$. Selanjutnya, ditentukan nilai eigen dari matriks J pada Persamaan (2.20). Berdasarkan Teorema 2.1,

$$\begin{aligned} \begin{vmatrix} -1 - \lambda & 0 \\ 0 & -1 - \lambda \end{vmatrix} &= 0 \\ \lambda^2 + 2\lambda + 1 &= 0 \\ (\lambda + 1)^2 &= 0 \end{aligned} \quad (2.21)$$

diperoleh $\lambda_{1,2} = -1$. Berdasarkan Teorema 2.3, titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial tersebut stabil asimtotik lokal.

2.8 Kriteria Kestabilan Routh-Hurwitz

Diberikan persamaan karakteristik dengan derajat n pada Persamaan (2.10). Kriteria Routh-Hurwitz memberikan cara untuk menyelidiki kestabilan sistem, dengan hanya menggunakan koefisien p_k , $k = 1, 2, \dots, n$, tanpa menghitung akar-akar persamaan (2.10) secara langsung (Salmah, 2021). Bagian real dari semua akar persamaan karakteristik (2.10) bernilai negatif jika dan hanya jika memenuhi syarat berikut (Murray, 2001):

$$D_1 = p_1 > 0, \quad D_2 = \begin{vmatrix} p_1 & p_3 \\ 1 & p_2 \end{vmatrix} > 0, \quad D_3 = \begin{vmatrix} p_1 & p_3 & p_5 \\ 1 & p_2 & p_4 \\ 0 & p_1 & p_3 \end{vmatrix} > 0,$$



$$D_k = \begin{vmatrix} p_1 & p_3 & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 1 & p_2 & p_4 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & p_1 & p_3 & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 1 & p_2 & \cdot & \cdot & \cdot \\ \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot & \cdot \\ 0 & 0 & \cdot & \cdot & \cdot & p_k \end{vmatrix} > 0, k = 1, 2, \dots, n. \quad (2.22)$$

Contoh 2.4

Diberikan persamaan karakteristik pada Persamaan (2.21). Berdasarkan kriteria kestabilan Routh-Hurwitz, D_i ditentukan terlebih dulu, untuk $i = 1, 2$ sesuai syarat pada Persamaan (2.22) sebagai berikut:

$$D_1 = 2 > 0, \quad D_2 = \begin{vmatrix} 2 & 0 \\ 1 & 1 \end{vmatrix} = 2 > 0.$$

Karena syarat tersebut terpenuhi, maka akar-akar Persamaan (2.21) bernilai negatif atau mempunyai bagian real negatif. Dengan demikian, titik kesetimbangan pada persamaan diferensial tersebut stabil asimtotik lokal.

2.9 Kestabilan Global Titik Kesetimbangan

Metode kestabilan Lyapunov dapat digunakan dalam menganalisis kestabilan global dari suatu sistem. Dalam metode ini, dikonstruksi suatu fungsi yang disebut dengan fungsi Lyapunov. Fungsi tersebut harus memenuhi beberapa syarat yang dituliskan pada teorema berikut:

Teorema 2.4 (Morris, dkk, 2013)

Misalkan $\bar{\mathbf{x}}$ adalah titik kesetimbangan dari $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(\mathbf{x})$. Misalkan $V : \mathcal{D} \rightarrow \mathbb{R}$ adalah fungsi yang memiliki turunan pada himpunan terbuka \mathcal{D} yang memuat $\bar{\mathbf{x}}$.

Misalkan lebih lanjut bahwa

(a) $V(\bar{\mathbf{x}}) = 0$ dan $V(\mathbf{x}) > 0$ pada $\mathcal{D} - \{\bar{\mathbf{x}}\}$,

(b) $\dot{V} \leq 0$ pada $\mathcal{D} - \{\bar{\mathbf{x}}\}$,

maka $\bar{\mathbf{x}}$ stabil. Selanjutnya, jika V juga memenuhi

(c) $\dot{V} < 0$ pada $\mathcal{D} - \{\bar{\mathbf{x}}\}$,

maka $\bar{\mathbf{x}}$ stabil asimtotik.



Sebuah fungsi V yang memenuhi (a) dan (b) disebut sebuah fungsi Lyapunov untuk \bar{x} . Jika (c) terpenuhi, fungsi V disebut suatu fungsi Lyapunov kuat.

Contoh 2.5

Diberikan suatu sistem pada persamaan (2.9) dengan $(\bar{x}, \bar{y}) = (0, 0)$ adalah titik kesetimbangan sistem.

Misalkan fungsi $V(x, y) = 3x^2 + y^2$, sehingga

$V(x, y) > 0$ untuk $(x, y) \in \mathbb{R}^2$ dan

$$\begin{aligned}\dot{V}(x, y) &= \frac{\partial V}{\partial x} \frac{dx}{dt} + \frac{\partial V}{\partial y} \frac{dy}{dt} \\ &= 6x(y^3 - x) + 2y(-y - 3xy^2) \\ &= -6x^2 - 2y^2.\end{aligned}$$

$\dot{V}(x, y) = -6x^2 - 2y^2 \leq 0$ dengan $\dot{V}(x, y) = 0$ hanya saat $(\bar{x}, \bar{y}) = (0, 0)$. Jadi, $V(x, y) = 3x^2 + y^2$ adalah fungsi Lyapunov kuat dan (\bar{x}, \bar{y}) stabil asimtotik.

2.10 Matriks Simetris Definit Positif

Matriks simetris definit positif digunakan dalam mengonstruksi fungsi Lyapunov dengan menggunakan metode Krasovskii (metode ini akan dibahas pada Sub Bab 2.11).

Definisi 2.4 (Anton dan Rorres, 2014)

Suatu matriks A yang berukuran $n \times n$ dikatakan matriks definit positif jika $\mathbf{x}^T A \mathbf{x} > 0$ untuk semua vektor $\mathbf{x} \neq 0$.

Definisi 2.5 (Anton dan Rorres, 2014)

Suatu matriks bujursangkar A dikatakan simetris, jika $A = A^T$, dengan A^T adalah matriks transpose A .

Contoh 2.6

Sebuah matriks sebagai berikut:

$$A = \begin{bmatrix} 3 & 7 & 9 \\ 7 & 0 & 1 \\ 9 & 1 & 2 \end{bmatrix} = A^T.$$



Karena $A = A^T$, maka matriks A dikatakan simetris.

Definisi 2.6 (Anton dan Rorres, 2014)

Submatriks prinsipal ke- k dari sebuah matriks A yang berukuran $n \times n$ adalah submatriks $k \times k$ yang berisi baris dan kolom k pertama dari matriks A .

Misal diberikan matriks 4×4 secara umum. Setiap submatriks prinsipalnya diberikan sebagai berikut:

- Submatriks prinsipal pertama: $[a_{11}]$,
- Submatriks prinsipal kedua: $\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} \\ a_{21} & a_{22} \end{bmatrix}$,
- Submatriks prinsipal ketiga: $\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} \end{bmatrix}$,
- Submatriks prinsipal keempat: $\begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & a_{13} & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & a_{24} \\ a_{31} & a_{32} & a_{33} & a_{34} \\ a_{41} & a_{42} & a_{43} & a_{44} \end{bmatrix}$.

Teorema 2.5 (Anton dan Rorres, 2014)

Sebuah matriks simetris A adalah definit positif jika dan hanya jika determinan dari setiap submatriks prinsipalnya bernilai positif.

Contoh 2.7

Diberikan suatu matriks simetris sebagai berikut:

$$A = \begin{bmatrix} 2 & -1 & -3 \\ -1 & 2 & 4 \\ -3 & 4 & 9 \end{bmatrix}.$$

Perhatikan bahwa

$$|2| = 2, \begin{vmatrix} 2 & -1 \\ -1 & 2 \end{vmatrix} = 3, \begin{vmatrix} 2 & -1 & -3 \\ -1 & 2 & 4 \\ -3 & 4 & 9 \end{vmatrix} = 1.$$

Karena determinan dari setiap submatriks prinsipalnya bernilai positif, maka A adalah definit positif.



2.11 Metode Krasovskii

Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengonstruksi fungsi Lyapunov adalah metode Krasovskii yang dibuat oleh Nikolay Krasovsky agar fungsi yang dikonstruksi dapat memenuhi syarat pada Teorema 2.4. Misal diberikan suatu sistem seperti pada Persamaan (2.3) yang memiliki titik kesetimbangan \bar{x} . Dalam metode Krasovskii, fungsi Lyapunov didefinisikan sebagai berikut:

$$V(x) = \mathbf{f}^T P \mathbf{f}, \quad (2.23)$$

dengan $\mathbf{f} = (f_1, f_2, \dots, f_n)$, \mathbf{f}^T adalah transpose dari \mathbf{f} , dan P adalah matriks simetris definit positif. Dari Persamaan (2.23), diperoleh

$$\dot{V}(x) = \mathbf{f}^T (J^T P + P J) \mathbf{f}, \quad (2.24)$$

dengan J adalah matriks Jacobi. Persamaan (2.23) dapat memenuhi syarat agar \bar{x} stabil asimtotik secara global, jika terdapat matriks simetris R ,

$$R = -(J^T P + P J), \quad (2.25)$$

yang merupakan matriks definit positif untuk semua nilai x (Lueke dan McGuire, 1967).

Contoh 2.8

Diberikan suatu sistem pada Persamaan (2.9) dengan $(\bar{x}, \bar{y}) = (0, 0)$ adalah titik kesetimbangan sistem. Sistem tersebut dapat ditulis kembali menjadi

$$\frac{dx}{dt} = y^3 - x = f_1(x, y),$$

$$\frac{dy}{dt} = -y - 3xy^2 = f_2(x, y).$$

Matriks Jacobi dari sistem tersebut terdapat pada Persamaan (2.20), yaitu:

$$J = \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix}.$$

Terlihat bahwa $J^T = J$. Sesuai dengan Persamaan (2.25), dimisalkan $R = -(J^T P + P J)$ dengan $P \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$ sehingga diperoleh

$$\begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} P_{11} & P_{12} \\ P_{21} & P_{22} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} P_{11} & P_{12} \\ P_{21} & P_{22} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} -1 & 0 \\ 0 & -1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2P_{11} & 2P_{12} \\ 2P_{21} & 2P_{22} \end{bmatrix} \quad (2.26)$$



Selanjutnya, akan dibentuk matriks P dengan memilih sebuah matriks simetris definit positif $R \in \mathbb{R}^{2 \times 2}$. Matriks yang dipilih adalah matriks identitas. Persamaan (2.26) dapat ditulis kembali menjadi

$$\begin{bmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 2P_{11} & 2P_{12} \\ 2P_{21} & 2P_{22} \end{bmatrix},$$

sehingga diperoleh $P_{11} = P_{22} = \frac{1}{2}$ dan $P_{12} = P_{21} = 0$ yang membentuk matriks P sebagai berikut:

$$P = \begin{bmatrix} \frac{1}{2} & 0 \\ 0 & \frac{1}{2} \end{bmatrix}.$$

Karena $P^T = P$ dan determinan dari setiap submatriks prinsipalnya bernilai positif, maka berdasarkan Teorema 2.4, P adalah matriks simetris definit positif. Dengan mensubstitusikan P ke Persamaan (2.23) diperoleh

$$V(x, y) = \frac{1}{2}f_1^2 + \frac{1}{2}f_2^2 = \frac{1}{2}(y^3 - x)^2 + \frac{1}{2}(-y - 3xy^2)^2.$$

Karena (\bar{x}, \bar{y}) adalah titik kesetimbangan, maka $f_1(\bar{x}, \bar{y}) = f_2(\bar{x}, \bar{y}) = 0$ sehingga $V(\bar{x}, \bar{y}) = 0$. Untuk $(x, y) \neq (\bar{x}, \bar{y})$, $V(x, y) > 0$. Selanjutnya, berdasarkan Persamaan (2.24) diperoleh

$$\dot{V}(x, y) = -f_1^2 - f_2^2 = -(y^3 - x)^2 - (-y - 3xy^2)^2.$$

Untuk $(x, y) \neq (\bar{x}, \bar{y})$, $\dot{V}(x, y) < 0$. Dengan demikian, $V(x, y)$ yang dikonstruksi dengan metode Krasovskii adalah fungsi Lyapunov kuat dan (\bar{x}, \bar{y}) stabil asimtotik.

2.12 Model Pertumbuhan Tumor dengan Memperhatikan Respon Imun dan Kemoterapi

Sharma dan Samanta (2013) mengembangkan model pertumbuhan tumor dengan melibatkan interaksi tumor-imun dan obat kemoterapi. Dalam model tersebut dilibatkan dua jenis T limfosit (salah satu jenis dari sel darah putih) yang berperan penting dalam sistem imun, yaitu: (i) sel T pembantu, yang tidak dapat menyerang dan membunuh sel tumor secara langsung tetapi dapat dikonversi sel T sitotoksik dan (ii) sel T sitotoksik, yang dapat menyerang atau membunuh sel tumor. Adapun model Sharma dan Samanta (2013) yang terdiri atas



empat kompartemen, yaitu sel tumor, sel T sitotoksik, sel T pembantu, dan obat kemoterapi adalah sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dT(t)}{dt} &= r_1 T(t)[1 - p_1 T(t)] - \alpha_1 T(t)I_H(t) - q_1 D_1(t)T(t), \\ \frac{dI_H(t)}{dt} &= \beta I_H(t)I_R(t) - \alpha_2 T(t)I_H(t) - dI_H(t) - q_2 D_1(t)I_H(t), \\ \frac{dI_R(t)}{dt} &= r_2 I_R(t)[1 - p_2 I_R(t)] - \beta I_H(t)I_R(t) - q_3 D_1(t)I_R(t), \\ \frac{dD(t)}{dt} &= u_0 - \gamma D(t),\end{aligned}\tag{2.27}$$

dengan $T(t)$, $I_H(t)$, $I_R(t)$ masing-masing adalah jumlah sel tumor, sel T sitotoksik, sel T pembantu saat t , dan $D(t)$ adalah densitas obat kemoterapi saat t .

Dalam model pada Persamaan (2.27) diasumsikan bahwa sel tumor dan sel T pembantu masing-masing tumbuh secara logistik dengan tingkat pertumbuhan r_1 dan r_2 serta dengan daya dukung lingkungan p_1 dan p_2 . Diasumsikan pula bahwa sel tumor dan sel T sitotoksik akan saling membunuh jika terjadi interaksi dengan tingkat pengurangan dari sel tumor dan sel T sitotoksik masing-masing adalah α_1 dan α_2 . Selain itu, sel T pembantu dikonversi menjadi sel T sitotoksik dengan tingkat konversi β dan sel T sitotoksik akan mati dengan tingkat kematian d . Kemoterapi yang merupakan pengobatan tumor memiliki dampak negatif bagi sel-sel imun sehingga bukan hanya sel tumor yang dihancurkan, tetapi juga sel T sitotoksik dan sel T pembantu dengan tingkat pengikatan kemoterapi masing-masing adalah q_1 , q_2 , dan q_3 .

Dalam penelitian ini, model pada Persamaan (2.27) akan dikembangkan dengan mengkaji kembali kompartemen obat kemoterapi dan menambahkan kompartemen sel normal. Penambahan kompartemen sel normal didasari oleh adanya interaksi antara sel normal dan sel kanker serta adanya pengaruh negatif dari kemoterapi terhadap sel normal. Hal ini dilakukan agar model yang dikembangkan lebih realistis dan komprehensif. Pada model ini dikaji pula pengaruh dari penambahan imunoterapi sebagai pengobatan kanker untuk mengetahui pengaruh pemberian imunoterapi terhadap sel-sel imun dan untuk perbandingan antara pengaruh kemoterapi, imunoterapi, maupun kombinasi kedua terapi tersebut terhadap pertumbuhan sel kanker. Cara pemberian imunoterapi tersebut juga dikaji baik pemberian terapi secara konstan ataupun



secara periodik. Hal ini dilakukan untuk mengetahui cara pemberian terapi yang optimal dalam mengurangi atau membasmi sel kanker.

Kemoterapi memiliki pengaruh pada sel kanker, sel normal, sel T pembantu, dan sel T sitotoksik, sedangkan imunoterapi hanya memiliki pengaruh pada sel T pembantu dan sel T sitotoksik saja. Hal ini menunjukkan bahwa adanya perbedaan pengaruh antara kedua terapi tersebut. Selain itu, kemoterapi dan imunoterapi tidak dapat diberikan sekaligus dalam waktu yang bersamaan. Pemberian secara berurutan dari kedua terapi tersebut dapat menjadi pilihan untuk membatasi peningkatan toksisitas yang mungkin terjadi. Berdasarkan hal-hal tersebut, pada penelitian ini dikembangkan dua model yaitu model pengaruh kemoterapi dan model pengaruh imunoterapi. Dalam hal kombinasi terapi, nilai akhir pada model terapi yang pertama kali diberikan menjadi nilai awal pada model terapi berikutnya.

