

**Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Tumor dengan
Efek Terapi Gen dan Waktu Tunda pada Respon Sistem Imun**

*Analysis of the Stability of a Tumor Cell Growth Model with the
Effects of Gene Therapy and Time Delays on the Immune System
Response*

A.YUSNAENI



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

**Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Tumor dengan
Efek Terapi Gen dan Waktu Tunda pada Respon Sistem
Imun**

Tesis

Sebagai Salah Satu Syarat untuk Mencapai Gelar Magister

Program Studi
Magister Matematika

Disusun dan diajukan oleh

A. Yusnaeni

Kepada

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

LEMBAR PENGESAHAN TESIS

Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Tumor dengan Efek Terapi Gen dan Waktu Tunda pada Respon Sistem Imun

Disusun dan diajukan oleh

A.Yusnaeni

H022171016

Telah dipertahankan didepan Panitia Ujian yang dibentuk dalam rangka Penyelesaian Studi Program Magister Program Studi Matematika Terapan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Hasanuddin pada tanggal 5 Februari 2021 dan telah memenuhi syarat kelulusan

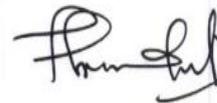
Menyetujui,

Pembimbing Utama,



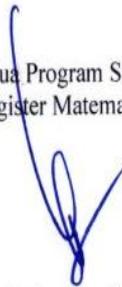
Dr. Kabawati, S.Si.M.Si.
NIP. 198009042003122001

Pembimbing Pendamping



Prof. Dr. Syamsuddin Toaha, M.Sc
NIP. 196801141994121001

Ketua Program Studi
Magister Matematika



Dr. Muhammad Zakir, M. Si.
NIP. 196402071991031001

Dekan Fakultas MIPA
Universitas Hasanuddin



Dr. Eng. Amiruddin, S.Si.M.Si.
NIP. 497205151997021002

PERNYATAAN KEASLIAN

Yang bertanda tangan dibawah ini;

Nama : A.Yusnaeni
NIM : H022171016
Program Studi : Matematika Terapan
Jenjang : S2

Menyatakan dengan ini bahwa karya tulis saya berjudul

“Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Tumor dengan Efek Terapi Gen dan Waktu Tunda pada Respon Sistem Imun”

Adalah karya tulis saya sendiri dan bukan merupakan pengambil alihan tulisan atau pemikiran orang lain. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan tesis ini hasil karya orang lain, saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Makassar, 5 Februari 2021



Yang menyatakan

A.Yusnaeni

ABSTRACT

Recently, a large number of mathematical models that are described by delay differential equations (DDEs) have appeared in the life sciences. In this paper, we discussed tumor cell growth with the effect of gene therapy and time delay on the response of the immune system consisting of effector cells and Helper T cells. Mathematical models were analyzed to obtain local stability around the equilibrium point using the Jacobian Matrix. The equilibrium analysis is divided into two cases, namely without delay and one delay. In the case of no delay or no effect of gene therapy, the system equilibrium point is said to be stable if it meets the Routh-Hurwitz stability criteria, namely all roots are negative. Whereas in the case of delay, it is obtained the criticality that gives rise to Hopf bifurcation behavior around the system equilibrium point.

Keywords : *Tumor Cells, Immune Cells, DDEs, Hopf Bifurcation.*

ABSTRAK

Belakangan ini, beberapa model matematika yang dideskripsikan dengan persamaan diferensial tundaan telah muncul dalam ilmu pengetahuan. Pada penelitian ini, peneliti membahas tentang pertumbuhan sel tumor dengan efek terapi gen dan waktu tunda pada respon system imun yang terdiri atas sel efektor dan sel Helper T. Model matematika dianalisis untuk memperoleh kestabilan lokal di sekitar titik kesetimbangan dengan menggunakan Matriks Jacobian. Analisis kesetimbangan di bagi menjadi dua kasus yaitu tanpa tundaan, satu tundaan dan dua tundaan. Pada kasus tanpa tundaan atau tanpa efek terapi gen, titik kesetimbangan sistem dikatakan stabil jika memenuhi kriteria kestabilan Routh-Hurwitz yaitu semua akar-akar bernilai negatif. Sedangkan pada kasus dengan tundaan, diperoleh τ kritis yang memunculkan perilaku bifurkasi Hopf di sekitar titik kesetimbangan sistem.

Kata Kunci : Sel Tumor, Sel Imun, Persamaan Diferensial Tundaan, Bifurkasi Hopf.

DAFTAR ISI

ABSTRACT	ii
ABSTRAK.....	v
DAFTAR ISI.....	vi
DAFTAR SIMBOL.....	viii
DAFTAR TABEL.....	ix
BAB I PENDAHULUAN.....	1
A. Latar Belakang	1
B. Rumusan Masalah.....	2
C. Tujuan Penelitian	3
D. Manfaat Penelitian	3
E. Batasan Masalah	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	4
A. Tumor	4
B. Sistem Imun.....	5
C. Terapi Gen.....	6
D. Persamaan Diferensial Tundaan.....	7
E. Linierisasi.....	8
F. Kestabilan titik kesetimbangan sistem	12
G. Kriteria kestabilan Routh-Hurwitz.....	13
H. Bifurkasi hopf.....	15
I. Model interaksi sistem imun-tumor dengan efek terapi gen dan waktu tunda.....	15
BAB III METODOLOGI PENELITIAN.....	17
A. Identifikasi Masalah	17
B. Studi Literatur	17
C. Formulasi Model	17
D. Analisis Kestabilan.....	17
E. Simulasi Model	18
F. Penarikan Kesimpulan	18

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	19
A. Model Matematika Pertumbuhan Sel Tumor dengan Efek Terapi Gen dan Waktu Tunda pada Respon Sistem Imun	19
B. Titik Keseimbangan Sistem	23
C. Analisis Kestabilan Sistem Persamaan Diferensial	24
Kasus I $\tau_1 = \tau_2 = 0$	29
Kasus II $\tau_1 > 0, \tau_2 = 0$	30
Kasus III $\tau_1 \tau_2 > 0,$	36
BAB IV PENUTUP	41
A. Kesimpulan.....	41
B. Saran.....	42
DAFTAR PUSTAKA.....	43
LAMPIRAN	45

DAFTAR SIMBOL

Simbol	Nama/Arti
α	Alpha
τ	Tau
ρ	Rho

DAFTAR TABEL

Tabel 4.1. Definisi variabel dan parameter pemodelan.....	22
---	----

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Pemodelan matematika merupakan konstruksi matematis yang didesain untuk memahami suatu fenomena atau sistem yang terjadi dalam kehidupan nyata, salah satu yang dapat diteliti yaitu mengetahui interaksi antara sel abnormal (tumor) dengan sistem imun manusia. Tumor atau barah adalah sebutan untuk neoplasma yang terbentuk akibat pertumbuhan sel tubuh yang tidak normal. Secara alami pada tubuh manusia, sel tumor dapat dikendalikan oleh sistem imun sebagai antigen karena adanya ekspresi protein virus yang tidak diproduksi oleh sel tersebut sebelumnya. Tetapi, imun seseorang tidak selalu kompeten dalam menghancurkan sel tumor. Sehingga kegagalan sistem imun dalam menghancurkan sel tumor tersebut menyebabkan tumor mengalami metastatis ke jaringan yang lebih luas [1].

Sistem imun terdiri atas sejumlah sel-sel imun yang bekerja secara bersama dalam perlindungan tubuh manusia. Bagian dari sistem imun yang menyerang antigen adalah sel efektor, yang memerlukan aktivasi dari sel *Helper T* (CD4+). Penundaan waktu pada respon imun menggambarkan periode yang dibutuhkan antigen untuk stimulasi produksi sel *Helper T* [2]. Waktu tunda pada pemodelan matematika menyatakan penundaan pertumbuhan persamaan logistik agar tidak tumbuh monoton (naik atau turun).

Beberapa penelitian sebelumnya telah membahas dinamika antara sistem imun dan penyakit tumor, diantaranya Kuznetsov, dkk. pada tahun 1994 [3] melakukan penelitian mengenai dinamika pertumbuhan sel efektor dan sel tumor dengan tujuan memprediksi kombinasi optimal dari pendekatan yang mengarah ke pembersihan tumor. Kemudian Rihan dkk pada tahun 2014 [4] melakukan pengembangan dari penelitian Kuznetsov yang membahas mengenai

model diferensial tundaan untuk menggambarkan interaksi antara sel efektor dan sel tumor. Model tersebut juga memprediksi dormansi sebagai periode pertumbuhan sementara yang akan menghasilkan eliminasi tumor atau pelepasan tumor.

Dong dkk. pada tahun 2015 [5] mengembangkan model matematika mengenai perilaku dinamis dari interaksi sistem imun-tumor dengan dua penundaan yang terpisah, yaitu penundaan aktivasi imun untuk sel efektor (ECs) dan penundaan aktivasi untuk sel T pembantu (HTCs). Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa penundaan aktivasi imun untuk HTCs dapat menyebabkan siklus heteroklinik untuk menghubungkan keseimbangan bebas tumor dan keseimbangan pengendalian imun. Pada penelitian ini, penulis tertarik untuk mengembangkan model yang diteliti oleh Dong dkk. dengan meninjau efek terapi gen dalam memicu pertumbuhan sel helper yang merupakan bagian dari sel efektor yang berperan melawan pertumbuhan sel tumor. Selain itu, penelitian juga dikembangkan dengan meninjau efek waktu tunda yang terjadi pada proses aktivasi sel efektor oleh keberadaan sel tumor dengan laju aktivasi yang memiliki tingkat kejenuhan. Penelitian ini akan ditulis dalam bentuk tesis dengan judul "Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Sel Tumor dengan Efek Terapi Gen dan Waktu Tunda pada Respon Sistem Imun".

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian yang telah diberikan sebelumnya, diperoleh rumusan masalah sebagai berikut:

1. Bagaimana mengembangkan model penyebaran penyakit tumor dengan meninjau efek terapi gen dan efek tundaan yang terjadi pada respon sistem imun?

2. Bagaimana menentukan solusi kesetimbangan model dan menganalisis kestabilan dari solusi kesetimbangan model matematika tersebut?
3. Bagaimana pengaruh waktu tunda pada respon sistem imun terhadap kestabilan solusi kesetimbangan tersebut?

C. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah

1. Mengembangkan model matematika dengan meninjau efek terapi gen dan efek waktu tunda pada respon sistem imun.
2. Menentukan titik kesetimbangan dan menganalisis kestabilan dari titik kesetimbangan yang diperoleh.
3. Menentukan tundaan kritis yang mempengaruhi kestabilan titik kesetimbangan positif yang diperoleh.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberi pemahaman tentang model penyebaran penyakit tumor dengan terapi gen dan waktu tunda pada sistem imun. Hasil yang diperoleh juga diharapkan dapat memberikan gambaran bagaimana pengurangan jumlah sel tumor dengan keberadaan terapi gen dan respon sistem imun yang mengalami penundaan.

E. Batasan Masalah

Penelitian yang dilakukan dibatasi pada asumsi bahwa sel efektor yang dimodelkan dalam penelitian ini adalah sel T yang berada pada limfosit. Model terdiri dari empat kelas, yaitu sel tumor (T), sel efektor (E), dan sel T pembantu (H).

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Tumor

Tumor atau barah merupakan kumpulan sel abnormal yang terbentuk dari hasil proses pembelahan sel yang berlebihan, atau sel lama yang yang seharusnya mati tapi masih terus bertahan hidup sementara pembentukan sel baru terus terjadi. Dalam bahasa medis, tumor dikenal sebagai neoplasia. “Neo” berarti baru, “plasia” berarti pertumbuhan atau pembelahan. Neoplasia mengacu pada pertumbuhan sel-sel di sekitarnya yang normal. Tumor dibagi menjadi dua golongan besar, yaitu tumor jinak (*benign*) dan tumor ganas (*malignan*) atau kanker. Yang dimaksud dengan tumor jinak adalah tumor yang tidak menyerang sel normal di sekitarnya dan tidak menyebar ke bagian tubuh lain. Sedangkan tumor ganas bersifat sebaliknya. Dalam mendiagnosis tumor, pemeriksaan yang dilakukan meliputi konsultasi dengan dokter, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang seperti tes urine atau tes darah, usg, CT scan, MRI atau PET scan, dan biopsi [6].

Tumor jinak tidak menyerang jaringan disekitarnya dan tidak menyebar ke bagian tubuh lain tetapi dapat tumbuh secara lokal menjadi besar. Penanganan tumor jinak dapat berupa pembedahan jika tumor jinak terletak di dekat bagian tubuh yang vital seperti saraf atau pembuluh darah. Namun jika pembedahan sulit dilakukan, bisa dilakukan terapi radiasi. Sedangkan tumor ganas atau kanker merusak jaringan sel lain yang normal dan meyebar ke organ tubuh lain melalui jaringan ikat, darah, saraf, dan jaringan penunjang organ tubuh. Bagian tubuh yang terkena sel kanker akan terhambat pertumbuhannya [6].

Sel tumor ganas tumbuh menyusup ke jaringan sehat sekitarnya dan dapat membuat anak sebar (*metastatis*) ke bagian alat tubuh lain yang jauh dari tempat asalnya melalui pembuluh darah dan pembuluh getah bening dan tumbuh kanker baru ditempat lain [7]. Pembedahaan

dan radioterapi adalah pengobatan yang paling efektif untuk kanker lokal dan non-metastatis, tetapi tidak efisien ketika kanker telah menyebar ke seluruh tubuh. Penggunaan obat kanker (kemoterapi, hormon dan terapi biologis) adalah pilihan saat ini untuk pengobatan kanker metastatic, karena mampu mencapai setiap organ dalam tubuh melalui aliran darah [8].

Pengobatan kanker dengan kemoterapi masih memiliki kelemahan karena selain membunuh sel kanker, kemoterapi juga mempengaruhi sel-sel normal dengan tingkat proliferasi cepat seperti folikel rambut, sumsum tulang dan sel-sel saluran pencernaan, menghasilkan efek samping kemoterapi yang khas. Karena hal ini, dibutuhkan penemuan pengobatan baru yang selektif membunuh sel kanker tanpa mempengaruhi sel normal [9]. Perkembangan pengetahuan tentang kanker telah menciptakan pengembangan pendekatan terapi baru dalam manajemen kanker, khususnya terapi gen [10]. Berkenaan dengan hal tersebut terapi gen dapat dijadikan salah satu metode alternatif pengobatan kanker.

B. Sistem Imun

Sistem imun adalah suatu sistem yang membuat tubuh memiliki imunitas. Imunitas berfungsi melindungi tubuh dengan cara menahan atau menghilangkan patogen atau sel abnormal yang masuk ke dalam tubuh. Sasaran utama dari sistem imun yaitu bakteri dan virus, ketika bakteri atau virus masuk ke dalam tubuh, sel imun akan mengenali dan menghancurkan patogen tersebut.

Komponen sistem imun terdiri dari sistem imun bawaan dan sistem imun adaptif. Sistem imun bawaan merupakan sistem dominan pertahanan tubuh pada kebanyakan organisme. Namun sistem ini tidak memberikan perlindungan yang bertahan lama terhadap serangan patogen, sehingga diperlukan sistem imun lain yaitu sistem imun adaptif. Jenis leukosit dalam sistem imun bawaan diantaranya fagosit (makrofag,

neutrophil, sel dendrik), sel limfoid bawaan, sel mast, granulosit, dan sel pembunuh alami (NK). Sel-sel tersebut juga merupakan mediator pada pengaktifan sistem imun adaptif. Sedangkan sistem imun adaptif terbentuk ketika tubuh telah terpapar patogen tertentu serta akan membentuk sel memori. Sel memori tersebut akan segera memusnahkan dengan cepat patogen-patogen yang menginfeksi sel kembali dikemudian hari.

Komponen sel utama pada sistem imun adaptif yaitu limfosit. Limfosit T (sel T) dan limfosit B (sel B) merupakan jenis limfosit utama yang terdapat pada sumsum tulang. Subtipe sel T dibagi menjadi dua yaitu sel T sitotoksik (CTL) dan sel T pembantu. Sel T sitotoksik berfungsi untuk membunuh sel yang terinfeksi virus, sel-sel rusak, atau sel-sel yang tidak berfungsi dengan baik. Pengaktifan sel T membutuhkan sinyal pengaktifan antigen yang berada pada molekul MHC kelas 1 dan sinyal pengaktifan tambahan yang terdapat pada sel T pembantu.

Sel T pembantu mengatur respons imun bawaan dan respons imun adaptif, serta membantu menentukan jenis respon imun pada patogen khusus. Sel T pembantu tidak secara langsung membunuh sel yang terinfeksi atau membersihkan pathogen, tetapi mengontrol respon imun dengan mengarahkan sel lain untuk melakukan tugas tersebut. Fungsi lain sel T yaitu berperan dalam proses pematangan sel B menjadi sel plasma dan aktivasi makrofag.

C. Terapi Gen

Pada tahun 1990, penelitian terapi gen pertama disetujui FDA di Amerika Serikat untuk pasien dengan gangguan imunodefisiensi parah [11]. Sejak itu, banyak uji klinis telah dilakukan untuk pasien dengan kanker menggunakan pendekatan yang berbeda dalam terapi gen. Terapi gen merupakan prosedur untuk mengobati atau meringankan penyakit dengan memodifikasi secara genetic sel dari pasien [12].

Strategi yang digunakan pada terapi gen diantaranya *blockade gen*, *gen replacement*, *augmentasi gen*, dan modifikasi gen. Untuk metode pengobatan terapi gen ada dua yaitu;

- Penghantaran *Ex vivo*, dalam sistem ini sel-sel penerima yang sebelumnya diambil dari jaringan target atau sumsum tulang dikultur secara *in vitro* dan kemudian dimasukkan kembali kedalam tubuh pasien setelah transfer gen terapeutik [13].
- Penghantaran *In vivo*, dalam sistem ini vektor gen yang membawa gen terapeutik secara langsung dimasukkan ke jaringan target atau organ melalui injeksi sistemik, injeksi *in situ*, obat oral atau semprot. Teknik injeksi *in situ* lokal pada jaringan tumor paling sering dilakukan.

D. Persamaan Diferensial Tundaan

Persamaan diferensial biasa adalah suatu persamaan yang memuat satu atau lebih fungsi satu peubah beserta turunannya. Bentuk umumnya dapat dituliskan sebagai berikut:

$$F(t, x, x', \dots, x^{(n)}) = 0. \quad (2.1)$$

Persamaan (2.1) menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara variable bebas t dan variable tak bebas x beserta turunannya yang membentuk himpunan persamaan yang secara identik sama dengan nol. Persamaan diferensial disebut berorde n jika orde turunan tertinggi yang terlibat adalah n [14].

Persamaan diferensial tundaan merupakan suatu persamaan diferensial yang tidak hanya bergantung kepada waktu sekarang tetapi juga bergantung kepada waktu sebelumnya. Bentuk umum persamaan diferensial tundaan dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x(t), x_t) \quad (2.2)$$

dengan $x(t) \in \mathbb{R}$ dan $x_\tau = \{x(\tau) : \tau \leq t\}$ yang merepresentasikan keadaan fungsi x pada selang waktu tertentu sebelum t .

Misalkan diberikan suatu persamaan diferensial tundaan diskrit sebagai berikut:

$$\frac{dx(t)}{dt} = f(t, x(t), x(t - \tau_1), x(t - \tau_2), \dots, x(t - \tau_n)) \quad (2.3)$$

dengan $\tau_1 > \tau_2 > \dots > \tau_n \geq 0$. Fungsi $x(t - \tau_1), x(t - \tau_2), \dots, x(t - \tau_n)$ merupakan fungsi yang bergantung pada waktu $(t - \tau_1), (t - \tau_2), \dots, (t - \tau_n)$ dan $x(t)$ merupakan fungsi yang bergantung terhadap t .

E. Linearisasi

Linearisasi adalah proses aproksimasi persamaan diferensial tak linier menjadi persamaan diferensial linier. Proses ini dilakukan dengan menggunakan deret Taylor di sekitar titik kesetimbangan sistem yang akan mengubah bentuk persamaan diferensial tak linier menjadi persamaan diferensial linier sehingga solusi yang didapatkan merupakan penggambaran perilaku sistem di sekitar titik kesetimbangannya. Titik kesetimbangan menunjukkan suatu keadaan dari sistem yang tidak berubah terhadap waktu. Suatu titik $\bar{x} \in \mathbb{R}^n$ dikatakan titik kesetimbangan dari $\dot{x} = f(x)$ untuk setiap $x \in \mathbb{R}^n$ jika memenuhi $f(\bar{x}) = 0$ dengan, [15]

$$f(x) = \begin{pmatrix} f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \vdots \\ f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{pmatrix}.$$

Misalkan diberikan sistem:

$$\frac{dx_1}{dt} = f_1(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = f_2(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

$$\vdots \quad (2.4)$$

$$\frac{dx_n}{dt} = f_n(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

Jika sistem persamaan diferensial (2.4) mempunyai titik kesetimbangan $E^* = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ dan $\mu_i = x_i - \bar{x}_i$ untuk $i = 1, 2, \dots, n$, maka ekspansi deret Taylor untuk fungsi tersebut di sekitar titik $E^* = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) = & f_1(E^*) + (x_1 - \bar{x}_1) \frac{\partial f_1(E^*)}{\partial x_1} + \dots + (x_n - \bar{x}_n) \frac{\partial f_1(E^*)}{\partial x_n} + \\ & \frac{(x_1 - \bar{x}_1)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_1(E^*)}{\partial x_1^2} + \dots + \frac{(x_n - \bar{x}_n)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_1(E^*)}{\partial x_n^2} + \frac{(x_1 - \bar{x}_1)(x_2 - \bar{x}_2)}{2!} \\ & \frac{\partial^2 f_1(E^*)}{\partial x_1 x_2} + \dots + \frac{(x_{n-1} - \bar{x}_{n-1})(x_n - \bar{x}_n)}{2!} \frac{\partial^2 f_1(E^*)}{\partial x_{n-1} x_n} + \dots, \end{aligned} \quad (2.5)$$

$$\begin{aligned} f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) = & f_2(E^*) + (x_1 - \bar{x}_1) \frac{\partial f_2(E^*)}{\partial x_1} + \dots + (x_n - \bar{x}_n) \frac{\partial f_2(E^*)}{\partial x_n} + \\ & \frac{(x_1 - \bar{x}_1)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_2(E^*)}{\partial x_1^2} + \dots + \frac{(x_n - \bar{x}_n)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_2(E^*)}{\partial x_n^2} + \frac{(x_1 - \bar{x}_1)(x_2 - \bar{x}_2)}{2!} \\ & \frac{\partial^2 f_2(E^*)}{\partial x_1 x_2} + \dots + \frac{(x_{n-1} - \bar{x}_{n-1})(x_n - \bar{x}_n)}{2!} \frac{\partial^2 f_2(E^*)}{\partial x_{n-1} x_n} + \dots, \end{aligned}$$

⋮

$$\begin{aligned} f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) = & f_n(E^*) + (x_1 - \bar{x}_1) \frac{\partial f_n(E^*)}{\partial x_1} + \dots + (x_n - \bar{x}_n) \frac{\partial f_n(E^*)}{\partial x_n} + \frac{(x_1 - \bar{x}_1)^2}{2!} \\ & \frac{\partial^2 f_n(E^*)}{\partial x_1^2} + \dots + \frac{(x_n - \bar{x}_n)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_n(E^*)}{\partial x_n^2} + \frac{(x_1 - \bar{x}_1)(x_2 - \bar{x}_2)}{2!} \\ & \frac{\partial^2 f_n(E^*)}{\partial x_1 x_2} + \dots + \frac{(x_{n-1} - \bar{x}_{n-1})(x_n - \bar{x}_n)}{2!} \frac{\partial^2 f_n(E^*)}{\partial x_{n-1} x_n} + \dots, \end{aligned} \quad (2.6)$$

Persamaan (2.5) dan (2.6) dapat ditulis dalam bentuk:

$$\begin{aligned}
 f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) &= f_1(E^*) + \mu_1 \frac{\partial f_1(E^*)}{dx_1} + \dots + \mu_n \frac{\partial f_1(E^*)}{dx_n} + g_1(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n), \\
 f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) &= f_2(E^*) + \mu_1 \frac{\partial f_2(E^*)}{dx_1} + \dots + \mu_n \frac{\partial f_2(E^*)}{dx_n} + g_2(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n), \\
 &\vdots \\
 f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) &= f_n(E^*) + \mu_1 \frac{\partial f_n(E^*)}{dx_1} + \dots + \mu_n \frac{\partial f_n(E^*)}{dx_n} + g_n(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n),
 \end{aligned}$$

dengan

$$\begin{aligned}
 g_1(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n) &= \frac{(\mu_1)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_1(E^*)}{\partial x_1^2} + \dots + \frac{(\mu_n)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_1(E^*)}{\partial x_n^2} + \frac{\mu_{n-1}\mu_n}{2!} \frac{\partial^2 f_1(E^*)}{\partial x_{n-1}x_n} + \dots, \\
 g_2(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n) &= \frac{(\mu_1)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_2(E^*)}{\partial x_1^2} + \dots + \frac{(\mu_n)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_2(E^*)}{\partial x_n^2} + \frac{\mu_{n-1}\mu_n}{2!} \frac{\partial^2 f_2(E^*)}{\partial x_{n-1}x_n} + \dots, \\
 &\vdots \\
 g_n(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n) &= \frac{(\mu_1)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_n(E^*)}{\partial x_1^2} + \dots + \frac{(\mu_n)^2}{2!} \frac{\partial^2 f_n(E^*)}{\partial x_n^2} + \frac{\mu_{n-1}\mu_n}{2!} \frac{\partial^2 f_n(E^*)}{\partial x_{n-1}x_n} + \dots,
 \end{aligned}$$

Karena $E^* = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ 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

$$\begin{aligned}
 \mu_1 &= \frac{d\mu_1}{dt} = \frac{d(x_1 - \bar{x}_1)}{dt} \\
 &\vdots \\
 \mu_{n1} &= \frac{d\mu_n}{dt} = \frac{d(x_n - \bar{x}_n)}{dt}
 \end{aligned} \tag{2.7}$$

maka persamaan (2.4) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \frac{d\mu_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\mu_n}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \vdots \\ \mu_n \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} g_1(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n) \\ \vdots \\ g_n(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n) \end{bmatrix} \tag{2.8}$$

Karena x_i dianggap cukup dekat dengan \bar{x}_i , begitupun dengan x_n dan \bar{x}_n maka nilai μ_1 dan μ_n sangat kecil. Hal ini menyebabkan suku-suku nonlinier dari persamaan (2.5) dan (2.6) yaitu $g_i(\mu_1, \mu_2, \dots, \mu_n)$ yang memuat μ_i^2, μ_i^3, \dots , untuk setiap $i=1,2,\dots,n$ dapat diabaikan sehingga diperoleh sistem linier sebagai berikut:

$$\begin{bmatrix} \frac{d\mu_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\mu_n}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix}. \quad (2.9)$$

Dalam notasi vektor, persamaan (2.9) dapat dituliskan menjadi:

$$\dot{\mu} = A \mu$$

dengan

$$\dot{\mu} = \begin{bmatrix} \frac{d\mu_1}{dt} \\ \vdots \\ \frac{d\mu_n}{dt} \end{bmatrix} \text{ dan } \mu = \begin{bmatrix} \mu_1 \\ \mu_2 \end{bmatrix}. \quad (2.10)$$

Matriks A disebut matriks Jacobi dari f yang dievaluasi di titik kesetimbangan $E^* = (\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$, yaitu:

$$A = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \end{bmatrix}. \quad (2.11)$$

Jika sistem (2.4) merupakan sistem persamaan dengan waktu tunda, maka hasil linierisasi sistem tersebut diberikan sebagai berikut:

$$\dot{x} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1(t-\tau)} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n(t-\tau)} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1(t-\tau)} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n(t-\tau)} \end{bmatrix} \begin{bmatrix} x_1(t-\tau) \\ \vdots \\ x_n(t-\tau) \end{bmatrix}. \quad (2.12)$$

Jika dimisalkan

$$A_1 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

$$A_2 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1(t-\tau)} & \dots & \frac{\partial f_1(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n(t-\tau)} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_1(t-\tau)} & \dots & \frac{\partial f_n(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)}{\partial x_n(t-\tau)} \end{bmatrix}$$

maka persamaan (2.12) dapat ditulis menjadi:

$$\dot{x} = A_1 \begin{bmatrix} x_1(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix} + A_2 \begin{bmatrix} x_1(t-\tau) \\ \vdots \\ x_n(t-\tau) \end{bmatrix}. \quad (2.13)$$

F. Kestabilan titik kesetimbangan sistem

Kestabilan lokal titik kesetimbangan $(\bar{x}_1, \bar{x}_2, \dots, \bar{x}_n)$ untuk sistem (2.4) dapat ditentukan dengan memperhatikan nilai eigen yang merupakan solusi dari persamaan karakteristik

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

dengan I adalah suatu matriks identitas [16]. Misalkan λ merupakan nilai eigen dari matriks Jacobi A , maka secara umum kestabilan titik kesetimbangan berlaku sebagai berikut:

1) Stabil, jika memenuhi kriteria berikut:

- Setiap nilai eigen yang berbentuk real murni bernilai tidak positif ($\lambda_i \leq 0$) untuk setiap $i = 1, 2, \dots, m$
- Setiap nilai eigen yang berbentuk kompleks dengan bagian realnya bernilai tidak positif, yaitu $\text{Re}(\lambda_i) \leq 0$ untuk setiap $i = 1, 2, \dots, m$ dengan $\text{Re}(\lambda_i)$ menyatakan bagian real dari nilai eigen λ_i .

2) Tidak stabil, jika memenuhi kriteria berikut:

- Terdapat nilai eigen yang berbentuk real murni bernilai positif ($\lambda_i > 0$) untuk suatu $i = 1, 2, \dots, m$.
- Terdapat nilai eigen yang berbentuk kompleks dengan bagian realnya bernilai positif, yaitu $\text{Re}(\lambda_i) > 0$ untuk suatu $i = 1, 2, \dots, m$, dengan $\text{Re}(\lambda_i)$ menyatakan bagian real dari nilai eigen λ_i .

Untuk sistem dengan waktu tundaan yang diberikan pada persamaan (2.13), kestabilan titik kesetimbangannya dapat ditentukan dengan memperhatikan nilai eigen yang merupakan solusi dari persamaan karakteristik:

$$\det(A_1 + A_2 e^{-\lambda\tau} - \lambda I) = 0$$

dengan I adalah suatu matriks identitas [16].

G. Kriteria kestabilan Routh-Hurwitz

Kriteria kestabilan Routh-Hurwitz digunakan untuk menentukan jenis nilai eigen dari suatu persamaan karakteristik. Analisis dilakukan melalui koefisien-koefisien persamaan karakteristik tersebut.

Teorema 2.1. Misalkan diberikan suatu polinomial,

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1 \lambda^{n-1} + \dots + a_n \quad (2.14)$$

dengan $a_i, i = 1, \dots, n$ adalah konstanta real. Persamaan tersebut mempunyai n buah akar $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$. Masing-masing akar dapat bernilai real atau kompleks yang memenuhi $P(\lambda_i) = 0$, untuk $i=1, 2, \dots, n$.

Misalkan diberikan sistem persamaan linier dengan koefisien, yaitu:

$$\frac{dx}{dt} = Ax \quad (2.15)$$

dengan x adalah vektor yang berukuran $n \times 1$ dan A adalah matriks yang berukuran $n \times n$. Misalkan polinom (2.14) adalah persamaan karakteristik dari sistem (2.15), maka nilai eigen dari matriks A merupakan akar-akar dari polinomial $P(\lambda)$ tersebut.

Uji kestabilan Routh-Hurwitz digunakan untuk menentukan jenis nilai eigen dari matriks A , yaitu melalui determinan dari matriks H_n yang disebut dengan matriks Hurwitz. Syarat perlu dan cukup agar $P(\lambda)$ mempunyai nilai eigen dengan bagian real yang negatif adalah $a_n > 0$ [17] dan matriks Hurwitz memenuhi:

$$H_1 = a_1 > 0, \quad H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & 0 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0, \quad H_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ 1 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0$$

$$H_k = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & \dots & \dots \\ 1 & a_2 & a_4 & \dots & \dots & \dots \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 1 & a_2 & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ 0 & 0 & \dots & \dots & \dots & a_k \end{vmatrix} > 0, \text{ untuk setiap } k=1, 2, \dots, n.$$

H. Bifurkasi hopf

Istilah yang digunakan untuk mengetahui perubahan kestabilan dari suatu sistem seiring dengan perubahan nilai parameternya disebut bifurkasi. Apabila perubahan perilaku dari sistem terjadi di sekitar titik kesetimbangannya, maka bifurkasi tersebut dinamakan bifurkasi lokal. Bifurkasi yang berkaitan dengan perubahan parameter yang mengakibatkan munculnya nilai eigen imajiner murni disebut bifurkasi hopf. Bifurkasi hopf digunakan untuk menentukan eksistensi solusi periodik atau *limit cycle* dari suatu sistem [18].

Misalkan diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\dot{x} = f(x(t), \mu). \quad (2.16)$$

Persamaan (2.16) mengalami bifurkasi di $\mu = \mu^*$ jika terdapat perubahan struktur trayektori ketika parameter μ melintasi nilai μ^* atau dengan kata lain terjadi perubahan kestabilan titik kesetimbangan sistem pada nilai bifurkasi tersebut [19].

Model matematika yang mengandung waktu tundaan, solusinya akan mengalami suatu bifurkasi. Waktu tundaan tersebut dapat dipandang sebagai parameter bifurkasi karena adanya waktu tundaan mengakibatkan terjadinya perubahan kestabilan dari titik kesetimbangan. Nilai waktu tundaan tersebut selanjutnya disebut sebagai nilai kritis tundaan.

I. Model interaksi sistem imun-tumor dengan efek terapi gen dan waktu tunda

Model dinamika penyakit tumor yang dikembangkan oleh Dong dkk. mempertimbangkan model dasar yang menggambarkan interaksi antara sel tumor dan sel efektor sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - nET, \quad (2.17)$$

$$\frac{dE}{dt} = s_1 + k_1 T(t - t_1) E(t - t_1) - d_1 E + pEH \quad , \quad (2.18)$$

$$\frac{dH}{dt} = s_2 + k_2 T(t - t_2) H(t - t_2) - d_2 H \quad . \quad (2.19)$$

Persamaan (2.17) menggambarkan tingkat perubahan populasi sel tumor (TCs), dimana a adalah pertumbuhan maksimum dari populasi TCs dan b^{-1} adalah lingkungan biologis (*carrying capacity*) yang mendukung untuk TCs, serta n mewakili laju meluruhnya TCs akibat interaksinya dengan sel efektor.

Persamaan (2.18) menggambarkan laju perubahan dari populasi sel efektor (ECs). Parameter s_1 merupakan laju pengobatan (terapi gen) yang dilakukan dengan cara memasukkan sel pembunuh (NK) yang diaktifkan oleh limfokin dan limfosit. Parameter k_1 adalah laju stimulasi ECs oleh puing-puing TCs yang dilapisi ECs. Sel efektor memiliki masa hidup rata-rata $1/d_1$ hari. Parameter p adalah laju aktivasi ECs oleh sel T pembantu.

Persamaan (2.19) menggambarkan laju perubahan populasi sel T pembantu (HTCs). Parameter s_2 merupakan laju produksi HTCs di dalam sumsum tulang. Parameter k_2 adalah laju stimulasi HTCs dengan adanya antigen tumor yang teridentifikasi. HTCs memiliki masa hidup rata-rata $1/d_2$ hari. Dua waktu tunda t_1 dan t_2 merupakan jeda waktu dalam tumor merangsang proliferasi ECs dan HTCs.