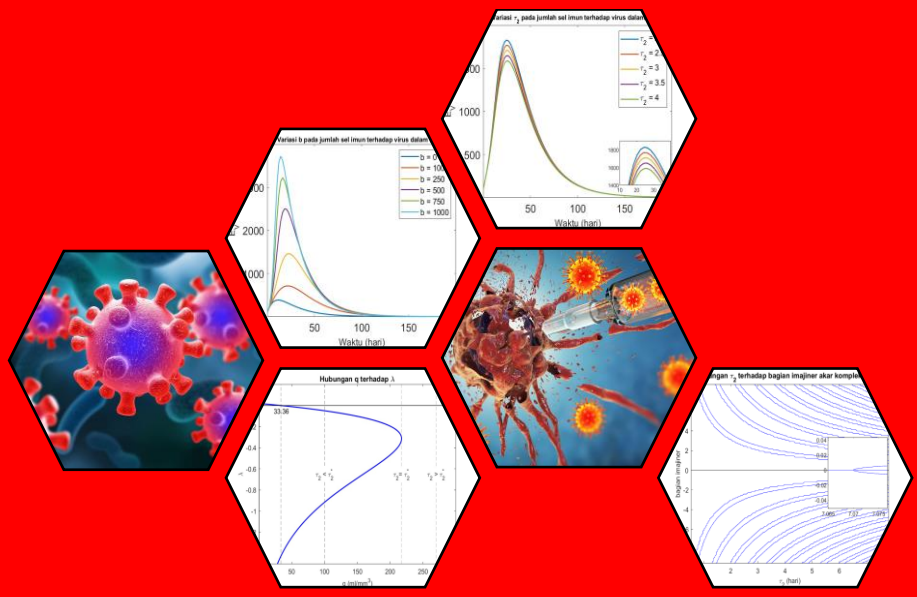
ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN EFEK TUNDAAN PADA PENGOBATAN KEMOVIROTERAPI



ZIDAN NADIF RAMADHAN

H011191034

PROGRAM STUDI MATEMATIKA

DEPARTEMEN MATEMATIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN EFEK TUNDAAN PADA PENGOBATAN KEMOVIROTERAPI

ZIDAN NADIF RAMADHAN

H011191034

PROGRAM STUDI MATEMATIKA

DEPARTEMEN MATEMATIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN EFEK TUNDAAN PADA PENGOBATAN KEMOVIROTERAPI

Zidan Nadif Ramadhan

H011191034

Skripsi

sebagai salah satu syarat untuk mencapai gelar sarjana

Program Studi Matematika

pada

PROGRAM STUDI MATEMATIKA

DEPARTEMEN MATEMATIKA

FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM

UNIVERSITAS HASANUDDIN

MAKASSAR

2024

SKRIPSI

ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PERTUMBUHAN TUMOR DENGAN EFEK TUNDAAN PADA PENGOBATAN KEMOVIROTERAPI

ZIDAN NADIF RAMADHAN

H011191034

Skripsi

telah dipertahankan di depan Panitia Ujian Sarjana Sains pada 23 Desember 2024
dan dinyatakan telah memenuhi syarat kelulusan

pada

Program Studi Matematika

Departemen Matematika

Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam

Universitas Hasanuddin

Makassar

Mengesahkan:
Pembimbing Tugas Akhir,

Prof. Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.
NIP. 198009042003122001

Mengetahui:
Ketua Program Studi,

Dr. Firman, S.Si., M.Si.
NIP. 196804292002121001

PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI DAN PELIMPAHAN HAK CIPTA

Dengan ini saya menyatakan bahwa, skripsi berjudul "Analisis Kestabilan Model Matematika Pertumbuhan Tumor dengan Efek Tundaan pada Pengobatan Kemoviroterapi" adalah benar karya saya dengan arahan dari pembimbing (Prof. Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.). Karya ilmiah ini belum diajukan dan tidak sedang diajukan dalam bentuk apa pun kepada perguruan tinggi mana pun. Sumber informasi yang berasal atau dikutip dari karya yang diterbitkan maupun tidak diterbitkan dari penulis lain telah disebutkan dalam teks dan dicantumkan dalam Daftar Pustaka skripsi ini. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan bahwa sebagian atau keseluruhan skripsi ini adalah karya orang lain, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut berdasarkan aturan yang berlaku.

Dengan ini saya melimpahkan hak cipta (hak ekonomis) dari karya tulis saya berupa skripsi ini kepada Universitas Hasanuddin.

Makassar, 23 Desember 2024

Zidan Nadif Ramadhan
NIM. H011191034

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan kehadirat Allah SWT atas rahmat dan hidayah-Nya yang memberikan kekuatan hingga skripsi ini dapat terselesaikan.

Dengan penuh hormat, penulis menyampaikan ucapan terima kasih kepada dosen pembimbing, Ibu **Prof. Dr. Kasbawati, S.Si., M.Si.**, yang dengan kesabaran, keilmuan, dan bimbingannya telah membimbing penulis selama proses penyusunan skripsi ini. Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak **Dr. Muh. Nur, S.Si., M.Si.**, selaku dosen pembimbing akademik sekaligus penguji pertama dan Bapak **Dr. Agustinus Ribal, S.Si., M.Sc.**, selaku penguji kedua, atas waktu, perhatian, serta masukan konstruktif yang telah diberikan selama proses penyusunan skripsi. Tak lupa, penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak **Dr. Firman, S.Si, M.Si.**, selaku Ketua Program Studi Sarjana Matematika dan seluruh dosen Departemen Matematika Fakultas MIPA Universitas Hasanuddin, yang telah membekali ilmu selama penulis menempuh kuliah.

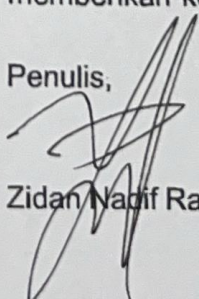
Dengan penuh kerendahan hati, penulis persembahkan ucapan terima kasih kepada **Ibu Jahida Hasyim** dan almarhum **Bapak Nurdin** penulis, yang menjadi pilar kehidupan yang tak pernah lelah memberikan cinta, doa, dan dukungan tanpa batas, penulis haturkan rasa terima kasih yang tak terlukiskan. Kepada keluarga besar, yang selalu menghadirkan semangat dan kebahagiaan di tengah perjalanan ini, serta senantiasa mendoakan dan memberikan dorongan, terima kasih telah menjadi bagian dari setiap penyusunan skripsi penulis.

Dengan penuh penghargaan, penulis menyampaikan terima kasih kepada Bapak **Dr. Andi Muhammad Anwar, S.Si., M.Si.** dan seluruh teman-teman **Pusat Konsultasi Matematika** serta penghuni **Laboraturium Aljabar dan Kombinatorika** Universitas Hasanuddin atas kontribusi dan dukungan yang diberikan. Penulis juga menghaturkan apresiasi kepada **Himatika FMIPA Unhas** dan **Poligon 2019** yang telah memberikan ruang, dukungan, dan kesempatan untuk belajar serta berkembang.

Dengan penuh rasa terima kasih yang mendalam, penulis mengucapkan terima kasih kepada **Matematika 2019**, khususnya Ichsan, Ilham, Reza, Toni, Wawan, Alfian, Hanif, dan Rafly, yang telah berjuang bersama sejak awal perkuliahan. Terima kasih kepada Rifqy dan Naurah, teman seperjuangan di bawah bimbingan Ibu Prof. Dr. Kasbawati. S.Si., M.Si. Terakhir, terima kasih yang sangat spesial kepada **Nawa Ehza Fadhillah, S. Aktr.**, yang dengan sabar dan sepenuh hati telah menemani penulis dalam setiap proses penyusunan skripsi ini.

Sebagai penutup, semoga skripsi ini bermanfaat dan memberikan kontribusi dalam bidang ilmu yang saya tekuni.

Penulis,



Zidan Nadif Ramadhan

ABSTRAK

ZIDAN NADIF RAMADHAN. **Analisis Kestabilan Model Matematika Pertumbuhan Tumor dengan Efek Tundaan pada Pengobatan Kemoviroterapi** (dibimbing oleh Kasbawati).

Latar Belakang. Berbagai metode telah dikembangkan untuk mengobati tumor, termasuk kemoterapi dan viroterapi dengan kelebihan dan kekurangannya masing-masing. Kombinasi pengobatan dilakukan dengan tujuan efektivitas yang lebh tinggi dibandingkan pengobatan tunggal. **Tujuan.** Penelitian ini bertujuan untuk mengonstruksi suatu model matematika pertumbuhan tumor menggunakan kombinasi pengobatan kemoviroterapi dengan waktu tunda, menganalisis kestabilan di titik kesetimbangan bebas tumor, menganalisis kestabilan dengan waktu tunda di titik kesetimbangan bebas tumor, serta menentukan cara terbaik untuk mengurangi tumor pada tubuh. **Metode.** Penelitian ini dibagi menjadi enam tahap, yakni: 1) Melakukan studi literatur sebagai bahan dasar penelitian; 2) mengonstruksi suatu model matematika pertumbuhan tumor dengan waktu tunda; 3) menentukan titik kesetimbangan dari sistem yang dikonstruksi; 4) menentukan kestabilan lokal titik kesetimbangan bebas tumor tanpa waktu tunda dan dengan waktu tunda; 5) melakukan simulasi numerik model matematika, simulasi dilakukan menggunakan MATLAB R2022a; dan 6) memvalidasi hasil simulasi numerik. **Hasil.** Konstruksi model matematika dibagi menjadi empat, yaitu tanpa pengobatan, dengan kemoterapi, dengan viroterapi, dan kombinasi pengobatan kemoviroterapi. Berdasarkan model yang telah dikonstruksi, diperoleh sepuluh titik kesetimbangan. Pada model ini, analisis kestabilan dilakukan pada empat titik kesetimbangan bebas tumor, yaitu ketika tanpa pengobatan, pengobatan kemoterapi, pengobatan viroterapi, dan kombinasi pengobatan kemoviroterapi. Analisis kestabilan dengan waktu tunda diperoleh hasil bahwa kedua waktu tunda tidak mempengaruhi kestabilan di titik kesetimbangan bebas tumor. **Kesimpulan.** Semakin tinggi laju infeksi virus dan ukuran ledakan virus, semakin cepat tumor dihilangkan pada tubuh. Selain itu, pemberian dosis tinggi pada penderita tumor akan membuat tumor lebih cepat dihilangkan pada tubuh jika masih dibawah batas dosis maksimum obat kemoterapi.

Kata kunci : pertumbuhan tumor, kemoviroterapi, persamaan diferensial tundaan, titik kesetimbangan, analisis kestabilan

ABSTRACT

ZIDAN NADIF RAMADHAN. **Stability Analysis of Mathematical Model for Tumor Growth with Delay Effects in Chemovirotherapy** (supervised by Kasbawati).

Background. Various methods have been developed to treat tumors, including chemotherapy and virotherapy, each with its own advantages and disadvantages. Combination therapies are implemented with the aim of acheving higher effectiveness compared to single treatments. **Aim.** The research aims to construct a mathematical model of tumor growth using a combination of chemovirotherapy with time delay, analyze the stability at the tumor-free equilibrium point, evaluate stability with time delay at the tumor-free equlibrium point, and determina the best strategies to reduce tumor presence in the body. **Methods.** This research consisted of six serial stages, i.e, 1) Conducting a literature review as the foundation of the research; 2) Constructing a mathematical model of tumor with the time delay; 3) Determining the equlibrium points of the constucted system; 3) Analyzing the local stability of the tumor-free equlibrium point without and with time delay; 5) performing numerical simulations of the mathematical model using MATLAB R2022a; and 6) validating the results of the numerical simulations. **Results.** Mathematical model is divided into four scenarious: without treatment, with chemotherapy, with virotherapy, and with a combination of chemovirotherapy. Based on the model, ten equlibrium points are identified. In this model, stability analysis is conducted on four tumor-free equlibrium points. Stability analysis with time delay shows that both time delays do not affect the stability at the tumor-free equlibrium points. **Conclusion.** The higher the virus infection rate and burst size, the faster the tumor can be eliminated from the body. Additionally, administering high doses to tumor patients will accelerate tumor elimination, provided the dosage remains below the maximum tollerable dose of chemotherapy drugs.

Keywords : tumor growth, chemovirotherapy, delay differential equation, equilibria, stability analysis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL i
PERNYATAAN PENGAJUAN ii
HALAMAN PENGESAHAN iii
PERNYATAAN KEASLIAN SKRIPSI iv
UCAPAN TERIMA KASIH v
ABSTRAK vi
ABSTRACT vii
DAFTAR ISI viii
DAFTAR TABEL x
DAFTAR GAMBAR xi
DAFTAR LAMPIRAN xii
BAB I. PENDAHULUAN 1
1.1 Latar Belakang 1
1.2 Rumusan Masalah 4
1.3 Batasan Penelitian 4
1.4 Tujuan Penelitian 4
1.5 Manfaat Penelitian 4
1.6 Landasan Teori 5
1.6.1 Tumor 5
1.6.2 Sistem Persamaan Diferensial 6
1.6.3 Sistem Persamaan Diferensial Tundaan 7
1.6.4 Titik Kesetimbangan 9
1.6.5 Linearisasi 9
1.6.6 Kestabilan Titik Kesetimbangan 12
1.6.7 Fungsi Lambert W 13
1.6.8 Penelitian Terdahulu 14
BAB II. METODE PENELITIAN 16
2.1 Metode Penelitian 16
2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian 16

2.3 Prosedur Penelitian 16

BAB III. HASIL DAN PEMBAHASAN 18

3.1 Model Matematika 18

3.1.1 Model Pertumbuhan Tumor Tanpa Pengobatan 19

3.1.2 Model Pertumbuhan Tumor dengan Pengobatan Kemoterapi 19

3.1.3 Model Pertumbuhan Tumor dengan Pengobatan Viroterapi 20

3.1.4 Model Pertumbuhan Tumor dengan Kombinasi Pengobatan Kemoviroterapi 22

3.2 Titik Kesetimbangan Sistem 27

3.2.1 Titik Kesetimbangan Model Pertumbuhan Tumor Tanpa Pengobatan 28

3.2.2 Titik Kesetimbangan Model Pertumbuhan Tumor dengan Pengobatan Kemoterapi 29

3.2.3 Titik Kesetimbangan Model Pertumbuhan Tumor dengan Pengobatan Viroterapi 30

3.2.4 Titik Kesetimbangan Model Pertumbuhan Tumor dengan Kombinasi Pengobatan Kemoviroterapi 31

3.3 Analisis Kestabilan 32

3.3.1 Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Tumor Tanpa Pengobatan 32

3.3.2 Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Tumor dengan Pengobatan Kemoterapi 34

3.3.3 Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Tumor dengan Pengobatan Viroterapi 40

3.3.4 Analisis Kestabilan Model Pertumbuhan Tumor dengan Kombinasi Pengobatan Kemoviroterapi 45

3.4 Simulasi Numerik 55

3.4.1 Simulasi Numerik Pertumbuhan Tumor pada Pengobatan Kemoviroterapi 56

3.4.2 Variasi Parameter Simulasi Numerik Pertumbuhan Tumor pada Pengobatan Kemoviroterapi 57

BAB IV. KESIMPULAN 62

DAFTAR PUSTAKA 63

LAMPIRAN 67

DAFTAR TABEL

Nomor urut Halaman

1. Variabel yang digunakan pada model (40) 23
2. Parameter yang digunakan pada model (40) 23

DAFTAR GAMBAR

Nomor urut Halaman

1. Cabang riil dari $W(z)$ 14
2. Diagram alir penelitian 17
3. Diagram interaksi sel tumor dengan virus pada pengobatan kemoviroterapi (garis hitam menunjukkan interaksi sel, garis merah menunjukkan interaksi virus, dan garis biru menunjukkan interaksi obat kemoterapi). 18
4. Hubungan λ dan τ_2 pada persamaan (127) 38
5. Hubungan τ_2 terhadap (a) bagian real λ pada persamaan (127) dan (b) bagian imajiner λ pada persamaan (127) 39
6. Hubungan q terhadap λ pada persamaan (127) 39
7. Hubungan λ dan τ_2 pada persamaan (177) 53
8. Hubungan τ_2 terhadap (a) bagian real λ pada persamaan (177) dan (b) bagian imajiner λ pada persamaan (177) 54
9. Hubungan q terhadap λ pada persamaan (177) 55
10. Grafik simulasi numerik pertumbuhan tumor dengan pengobatan kemoviroterapi di titik kesetimbangan bebas tumor pada (a) sel tumor belum terinfeksi virus; (b) sel tumor terinfeksi virus; (c) partikel virus bebas; (d) sel imun terhadap virus; (e) sel imun imun terhadap tumor; dan (f) obat kemoterapi dalam tubuh 56
11. Grafik variasi parameter β pada simulasi numerik pertumbuhan tumor dengan pengobatan kemoviroterapi di titik kesetimbangan bebas tumor pada (a) sel tumor belum terinfeksi virus; (b) sel tumor terinfeksi virus; (c) partikel virus bebas; dan (d) sel imun terhadap virus 58
12. Grafik variasi parameter b pada simulasi numerik pertumbuhan tumor dengan pengobatan kemoviroterapi di titik kesetimbangan bebas tumor pada (a) sel tumor belum terinfeksi virus; (b) sel tumor terinfeksi virus; (c) partikel virus bebas; dan (d) sel imun terhadap virus 59
13. Grafik variasi parameter q pada simulasi numerik pertumbuhan tumor dengan pengobatan kemoviroterapi di titik kesetimbangan bebas tumor pada (a) sel tumor belum terinfeksi virus dan (b) sel tumor terinfeksi virus 59
14. Grafik variasi τ_1 terhadap model pertumbuhan tumor dengan pengobatan kemoviroterapi 60
15. Grafik variasi τ_2 terhadap model pertumbuhan tumor dengan pengobatan kemoviroterapi 61

DAFTAR LAMPIRAN

Nomor Urut Halaman
1. Hubungan λ dan τ_2 pada persamaan (127) 67
2. Hubungan τ_2 terhadap bagian real λ pada persamaan (127) 67
3. Hubungan τ_2 terhadap bagian imajiner λ pada persamaan (127).....68
4. Hubungan λ dan q pada persamaan 127.....68
5. Hubungan λ dan τ_2 pada persamaan (177) 69
6. Hubungan τ_2 terhadap bagian real λ pada persamaan (127) 70
7. Hubungan τ_2 terhadap bagian imajiner λ pada persamaan (127).....70
8. Hubungan λ dan q pada persamaan 177 71
9. Simulasi numerik tanpa waktu tunda.....72
10. Simulasi numerik dengan variasi parameter tanpa waktu tunda 74
11. Simulasi numerik dengan variasi τ_1 dan τ_2 76

BAB I
PENDAHULUAN

Pada bab ini dibahas tentang latar belakang, rumusan masalah penelitian, batasan masalah, tujuan penelitian, dan landasan teori.

1.1 Latar Belakang

Tumor adalah sel yang tumbuh secara abnormal. Tumor dibedakan menjadi dua jenis, yaitu tumor jinak yang tidak berbahaya dan tumor ganas yang merupakan karakteristik kanker, dengan kemampuan menyerang jaringan organ lain (Alrizzaqi dkk., 2018). Kanker disebabkan oleh beberapa faktor yang memengaruhi perkembangan tumor yang tidak terkendali, antara lain virus *HPV* pada kanker serviks atau virus hepatitis B pada kanker hati, bakteri *Helicobacter pylori* pada kanker lambung, zat-zat kimia (karsinogen) dalam makanan yang diproduksi dengan asap, paparan sinar *UV* pada kanker kulit, stress, hormon, dan faktor genetik. Lebih lanjut, Mulyani dan Nuryani (2013) menjelaskan bahwa tumor ganas tumbuh lebih cepat apabila tubuh mengonsumsi zat-zat tertentu yang diperoleh dari makanan seperti pemanis buatan, minuman berkafein tinggi, daging merah dengan kadar asam tinggi, zat mukus dalam susu hewan. Supriyanto (2014) menyatakan bahwa tumor dapat tumbuh pada semua jenis organ tubuh, seperti otak, payudara, serviks, hati, prostat, dan lain-lain.

Tumor ganas atau kanker merupakan salah satu penyakit paling serius yang memengaruhi jutaan orang di seluruh dunia. Menurut *World Health Organization* (*WHO*), kanker adalah penyebab kematian kedua di dunia dengan 10 juta kematian pada tahun 2020, dengan kasus terbanyak pada kanker payudara dan kanker paru-paru. Diperkirakan terdapat sekitar 400.000 kasus kematian yang disebabkan oleh kanker pada anak-anak. Kemudian, data menunjukkan bahwa kanker serviks merupakan jenis kanker dengan kasus tertinggi pada 23 negara (World Health Organization, 2020). Di Indonesia, diperkirakan terdapat 400 ribu kasus kanker dengan 240 ribu kematian pada tahun 2022 (Kemenkes, 2024).

Pengobatan atau terapi kanker dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu pengobatan tradisional dan pengobatan modern. Saat ini, lebih dari setengah uji klinis di dunia melakukan terapi kanker baik tradisional maupun modern. Terapi tradisional meliputi operasi bedah, kemoterapi, dan radioterapi. Sementara itu, terapi modern mencakup terapi hormon, terapi anti-angiogenik, imunoterapi, viroterapi, dan lain-lain. Pemilihan terapi atau pengobatan yang digunakan didasarkan pada faktor-faktor seperti jenis kanker, lokasi tumor, dan tingkat stadium (Debela dkk., 2021).

Kemoterapi merupakan salah satu pengobatan yang paling sering digunakan untuk mengobati kanker. Agen sitotoksik adalah jenis obat yang sering digunakan dalam kemoterapi, dirancang untuk membunuh sel tumor. Meskipun agen ini efektif dalam menyerang sel tumor, namun efek samping yang ditimbulkan cukup signifikan. Efek samping kemoterapi dengan agen sitotoksik ialah obat tersebut tidak hanya menargetkan sel tumor, tetapi juga menargetkan sel normal pada tubuh. Akibatnya,

hal tersebut berpengaruh pada organ tubuh seperti jantung, ginjal, hati, dan lain-lain (J. Margolis & M. R. Grever, 2000). Seiring berjalannya waktu, beberapa obat kemoterapi untuk kanker dirancang untuk hanya fokus membunuh sel tumor saja. Keuntungannya ialah toksisitasnya yang lebih rendah karena hanya menargetkan sel tumor. Namun, obat-obat ini terbukti kurang efektif untuk jangka panjang dibandingkan dengan agen sitotoksik, karena sifat kompleks yang dimiliki oleh sel tumor atau kanker (Millar & Lynch, 2003).

Seiring berjalannya waktu setelah ditemukan pengobatan atau terapi untuk kanker, ditemukan pula suatu virus yaitu virus onkolitik yang dapat menghambat pertumbuhan sel kanker dengan beberapa cara. Sifat dari virus onkolitik itu sendiri tidak hanya infeksius, tetapi juga dapat mengaktivasi sistem kekebalan tubuh, khususnya sel efektor yang dapat membunuh sel tumor pada tubuh (Prestwich dkk., 2008). Sifat lain yang dimiliki oleh virus onkolitik adalah kemampuannya untuk mereplikasi diri. Selain itu, aktivitas infeksi virus onkolitik juga tidak terpengaruh oleh resistensi obat dan virus ini mampu langsung membunuh sel induk kanker atau tumor yang tidak peka terhadap obat kemoterapi (Cripe dkk., 2009).

Seperti halnya kemoterapi, pengobatan dengan viroterapi juga memiliki keterbatasan. Kekurangan pengobatan viroterapi adalah ketidakmampuannya untuk menjangkau secara efisien lokasi tumor, contohnya pada kasus kanker darah, virus harus dimasukkan secara sistemik pada tubuh ke lokasi tumor berada tanpa terdeteksi oleh sistem kekebalan tubuh. Namun faktanya, sel imun atau respons imun tubuh dapat menghambat virus onkolitik dalam melakukan tugasnya (Chiocca, 2008). Kelebihan dan kekurangan tiap jenis pengobatan berbeda-beda, sehingga perlu dilakukan analisis terhadap kondisi penderita untuk menentukan pengobatan apa yang cocok dengan efek samping yang minimal. Beberapa tahun terakhir, kombinasi pengobatan dilakukan untuk menekan pertumbuhan kanker. Salah satu cara untuk mendapatkan hasil yang lebih efisien dan meminimalkan efek samping yaitu dengan kombinasi pengobatan kanker (Mokhtari dkk., 2017). Banyak kombinasi pengobatan telah dilakukan, salah satunya kemoterapi dan viroterapi menggunakan virus onkolitik. Pada tahun 2005, di China telah dilakukan pengobatan dengan menggunakan virus onkolitik dan kemoterapi. Hasil pengobatan tersebut menunjukkan bahwa tingkat efisien kombinasi pengobatan ternyata dua kali lipat dibandingkan ketika menggunakan kemoterapi saja. Hal ini menunjukkan ketika virus onkolitik dan obat kemoterapi dikombinasikan untuk mengobati kanker, terbukti dapat menunjukkan potensi untuk saling melengkapi dari kelebihan dan kekurangan pengobatan masing-masing (Garber, 2006).

Beberapa penelitian sebelumnya telah membahas tentang model pertumbuhan tumor dengan satu jenis pengobatan, khususnya kemoterapi atau viroterapi, maupun kombinasi antara dua pengobatan tersebut. Sebagai referensi, Pinho dkk. (2002) membahas dinamika pertumbuhan tumor dengan pengobatan kemoterapi. Selanjutnya, Vichaya dkk. (2015) masih dengan topik yang sama membahas dinamika pertumbuhan dengan pengobatan kemoterapi. Selanjutnya, beberapa penelitian tentang model matematika pertumbuhan tumor dengan pengobatan viroterapi terus dilakukan. Salah satunya, Tian (2011) memodelkan pertumbuhan

tumor dengan pengobatan viroterapi menggunakan parameter ukuran ledakan virus (*virus burst size*), yang merujuk pada jumlah salinan yang diproduksi dalam sel terinfeksi. Setelah itu, penelitian tentang kombinasi pengobatan kanker mulai banyak dilakukan. Beberapa penelitian tersebut di antaranya, seperti yang dilakukan Touchefeu dkk. (2012) yang membahas kombinasi radioterapi dengan viroterapi, Tomblyn dkk. (2013) membahas kombinasi imunoterapi dengan radioterapi, dan Morrissey dkk. (2016) membahas kombinasi imunoterapi dengan beberapa terapi. Kemudian, Malinzi dkk. (2017) melakukan penelitian tentang pertumbuhan tumor dengan menggunakan kombinasi kemoviroterapi. Dari penelitian tersebut disimpulkan bahwa pengobatan hanya dengan kemoterapi saja tidak dapat menghilangkan tumor dari tubuh. Namun, dengan penambahan viroterapi dapat menurunkan konsentrasi tumor pada tubuh. Selanjutnya, Phan (2017) memodifikasi model Malinzi (2017) dengan menambahkan variabel terkait sel imun. Di tahun yang sama, Malinzi dkk. (2018) kembali memodifikasi model Malinzi (2017) dengan memperhitungkan sel imun terhadap tumor dan sel imun terhadap virus. Malinzi & Soltani (2019) mengonstruksi model empat variabel pertumbuhan tumor menggunakan kombinasi kemoviroterapi dengan waktu tunda pada masa infeksi virus dan efektivitas obat kemoterapi. Hal tersebut dikarenakan virus membutuhkan waktu tertentu sebelum melakukan infeksi pada sel tumor dan respons terhadap obat kemoterapi juga terjadi setelah waktu tertentu (Brown dkk., 2015). Studi literatur mengenai topik ini akan dibahas lanjut pada *subbab* penelitian terdahulu. Penelitian skripsi ini dikembangkan berdasarkan model Malinzi dkk. (2018) yang memperhitungkan sel imun, serta model Malinzi & Soltani (2019) yang menambahkan dua waktu tunda tetapi tanpa memperhitungkan sel imun. Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk melakukan penelitian terkait model dinamika pertumbuhan tumor dengan kombinasi pengobatan kemoviroterapi yang memperhitungkan respons imun serta waktu tunda pada masa infeksi virus dan efektivitas obat kemoterapi. Oleh karena itu, penelitian skripsi ini disusun dengan judul

"Analisis Kestabilan Model Matematika Pertumbuhan Tumor dengan Efek Tundaan pada Pengobatan Kemoviroterapi."

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, masalah yang akan dibahas pada penelitian skripsi ini adalah sebagai berikut:

1. Bagaimana cara mengonstruksi model pertumbuhan tumor tanpa pengobatan, dengan pengobatan kemoterapi, dengan pengobatan viroterapi, dan kombinasi keduanya dalam bentuk pengobatan kemoviroterapi dengan waktu tunda pada masa infeksi virus dan efektivitas obat kemoterapi?
2. Bagaimana analisis kestabilan titik kesetimbangan bebas tumor pada model matematika pertumbuhan tumor?
3. Bagaimana analisis kestabilan dengan waktu tunda pada model matematika pertumbuhan tumor?
4. Apa rekomendasi dan strategi terbaik untuk mengurangi atau menghilangkan tumor pada tubuh?

1.3 Batasan Penelitian

Beberapa batasan masalah yang digunakan dalam penelitian skripsi ini adalah sebagai berikut:

1. Pertumbuhan tumor dianalisis pada empat kasus yaitu; tanpa pengobatan, dengan pengobatan kemoterapi, dengan pengobatan viroterapi saja, dan kombinasi keduanya dalam bentuk pengobatan kemoviroterapi.
2. Titik kesetimbangan yang akan dianalisis yaitu hanya saat bebas tumor, artinya saat tumor hilang dalam tubuh.
3. Transmisi terjadi secara tidak langsung pada saat pengobatan viroterapi, dengan mekanisme partikel virus bebas menginfeksi sel tumor yang belum terinfeksi menjadi sel tumor terinfeksi virus.

1.4 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah yang telah diuraikan, tujuan penelitian skripsi ini adalah sebagai berikut:

1. Mengonstruksi model pertumbuhan tumor tanpa pengobatan, dengan pengobatan kemoterapi, dengan pengobatan viroterapi, dan kombinasi keduanya dalam bentuk pengobatan kemoviroterapi dengan waktu tunda pada masa infeksi virus dan efektivitas obat kemoterapi.
2. Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan bebas tumor pada model matematika pertumbuhan tumor.
3. Menganalisis kestabilan dengan waktu tunda pada model matematika pertumbuhan tumor.
4. Menentukan rekomendasi dan strategi terbaik dalam mengurangi atau menghilangkan tumor pada tubuh.

1.5 Manfaat Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat kepada berbagai pihak sebagai berikut:

1. Bagi penulis:

a. Sebagai sarana memperkaya pengetahuan dan wawasan mengenai ilmu matematika khususnya pada pemodelan matematika biologi.
b. Sebagai sarana menambah keterampilan dalam menerapkan teori-teori yang diperoleh dalam perkuliahan maupun di luar perkuliahan.

2. Bagi pembaca:
   a. Sebagai sarana menambah ilmu pengetahuan tentang pemodelan matematika khususnya pemodelan matematika biologi.
   b. Sebagai bahan referensi dalam kajian keilmuan matematika.
3. Sebagai pelengkap literatur mengenai matematika khususnya pemodelan matematika biologi yang dapat dimanfaatkan oleh setiap civitas akademika Universitas Hasanuddin.

1.6 Landasan Teori

Pada subbab ini akan dibahas beberapa teori yang akan digunakan sebagai landasan dalam penelitian skripsi ini mengenai "Analisis Kestabilan Model Matematika Pertumbuhan Tumor dengan Efek Tundaan pada Pengobatan Kemoviroterapi".

1.6.1 Tumor

Tumor adalah pertumbuhan jaringan abnormal yang terjadi akibat pembelahan sel yang tidak terkontrol. Tumor dapat dapat diklasifikasikan menjadi tumor jinak dan tumor ganas (kanker). Menurut Organisasi Kesehatan Dunia (WHO), tumor ganas memiliki potensi untuk menyebar ke jaringan lain dan mengganggu fungsi organ tubuh, sedangkan tumor jinak biasanya tidak menyebar dan cenderung tidak mengancam jiwa.

Penyebab tumor bervariasi, dengan faktor risiko yang meliputi genetika, paparan lingkungan, gaya hidup, dan infeksi. Misalnya, virus seperti *HPV* dapat berkontribusi pada perkembangan kanker serviks (Kim dkk., 2024). Selain itu, kebiasaan merokok dan pola makan yang buruk juga diidentifikasi sebagai faktor risiko signifikan yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kanker (D'Alessandro dkk., 2024).

Statistik menunjukkan bahwa kanker merupakan salah satu penyebab utama kematian di seluruh dunia. Data terbaru dari Organisasi Kesehatan Dunia (WHO) dan International Agency for Research on Cancer (IARC) mencatat sekitar 20 juta kasus baru kanker dan 9,7 juta kematian akibat penyakit ini pada tahun 2022. Kanker paru-paru menjadi jenis kanker paling umum, menyumbang 12,4% dari total kasus baru, diikuti oleh kanker payudara (11,6%) dan kanker kolorektal (9,6%) (World Health Organization, 2024). Di Indonesia, kanker juga menjadi masalah kesehatan yang signifikan. Data GLOBOCAN tahun 2020 menunjukkan adanya 396.914 kasus baru dengan 234.511 kematian terkait kanker, dengan kanker payudara paling umum di kalangan perempuan dan kanker paru-paru mendominasi di kalangan laki-laki (Kemenkes, 2024).

Pengobatan tumor tergantung pada jenis dan stadium penyakit. Pendekatan pengobatan dapat mencakup kombinasi berbagai metode seperti operasi, radioterapi, dan kemoterapi. Kemoterapi adalah salah satu metode yang umum digunakan untuk mengatasi kanker dengan menggunakan obat-obatan untuk

menghentikan pertumbuhan sel kanker atau membunuhnya secara langsung. WHO merekomendasikan pendekatan multidisiplin dalam pengobatan kanker untuk meningkatkan hasil klinis pasien (Komori, 2022). Namun, kemoterapi juga memiliki efek samping yang signifikan. Penelitian menunjukkan bahwa sekitar 31,55% pasien mengalami nyeri setelah menjalani kemoterapi (Arisanti dkk., 2020). Selain itu, efek samping lainnya termasuk mual dan penurunan kadar sel darah merah serta trombosit (Zulkarnain dkk., 2017). Oleh karena itu, penting bagi pasien untuk mendapatkan dukungan dan pengawasan medis yang tepat selama menjalani pengobatan ini, guna untuk mengelola efek samping dan mempertahankan kualitas hidup yang baik.

Pengobatan viroterapi dengan memanfaatkan virus onkolitik belakangan ini menjadi salah satu alternatif pengobatan tumor atau kanker. Cara kerjanya yang efektif memungkinkan pengobatan ini mengeliminasi tumor dengan cepat, yaitu dengan menyerang sel kanker secara langsung dan mengaktifkan sel imun pada tubuh (Prestwich dkk., 2008). Sifat lain dari virus onkolitik ketahanannya terhadap resistensi obat kemoterapi, sehingga cocok untuk dikombinasikan dengan pengobatan kemoterapi agar memperoleh hasil yang lebih efektif (Cripe dkk., 2009).

1.6.2 Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial merupakan sistem yang terdiri dari dua atau lebih persamaan diferensial. Bentuk umum dari sistem persamaan diferensial dapat dituliskan sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} &= g_1(t, x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned} \tag{1}$$

Sistem persamaan (1) dikatakan linear jika $g_1, g_2, \dots, g_n$ linear terhadap variabel bebas $x_1, x_2, \dots, x_n$. Jadi, bentuk umum dari sistem persamaan linear orde satu adalah sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= a_{11}(t)x_1 + a_{12}(t)x_2 + \cdots + a_{1n}(t)x_n + f_1(t), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= a_{21}(t)x_1 + a_{22}(t)x_2 + \cdots + a_{2n}(t)x_n + f_2(t), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} &= a_{n1}(t)x_1 + a_{n2}(t)x_2 + \cdots + a_{nn}(t)x_n + f_n(t), \end{aligned} \tag{2}$$

dengan $a_{ij}(t)$ dan fungsi $f_i(t)$ adalah fungsi kontinu pada interval I. Sistem persamaan (2) dikatakan sistem homogen jika $f_i(t) = 0$ untuk setiap $i = 1,2, \dots, n$, selain dari itu dikatakan sistem non-homogen (Dennis G. Zill & Michael R. Cullen, 2009). Sistem persamaan (2) dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut

$$\dot{\boldsymbol{x}} = A\boldsymbol{x} + \boldsymbol{F}, \tag{3}$$

dengan

$$\boldsymbol{x} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}, \qquad A = \begin{pmatrix} a_{11}(t) & a_{12}(t) & \dots & a_{1n}(t) \\ a_{21}(t) & a_{22}(t) & \dots & a_{2n}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1}(t) & a_{n2}(t) & \dots & a_{nn}(t) \end{pmatrix}, \qquad \boldsymbol{F} = \begin{pmatrix} f_1(t) \\ f_2(t) \\ \vdots \\ f_n(t) \end{pmatrix}.$$

Sementara itu, jika sistem persamaan (3) homogen diperoleh

$$\dot{\boldsymbol{x}} = A\boldsymbol{x}. \tag{4}$$

Sistem persamaan (1), dikatakan sistem *autonomous* jika sistem tersebut tidak bergantung pada variabel bebas t secara eksplisit. Jadi, sistem *autonomous* dapat dituliskan sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= g_1(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= g_2(x_1, x_2, \dots, x_n), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} &= g_n(x_1, x_2, \dots, x_n). \end{aligned} \tag{5}$$

Jika diasumsikan sistem pada persamaan (5) linear, maka sistem tersebut dapat dituliskan sebagai

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= a_{11}x_1 + a_{12}x_2 + \cdots + a_{1n}x_n, \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= a_{21}x_1 + a_{22}x_2 + \cdots + a_{2n}x_n, \\ &\vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} &= a_{n1}x_1 + a_{n2}x_2 + \cdots + a_{nn}x_n. \end{aligned} \tag{6}$$

Perhatikan bahwa sistem pada persamaan (6) dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut

$$\dot{\boldsymbol{x}} = A\boldsymbol{x}, \tag{7}$$

dengan

$$\boldsymbol{x} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}, \qquad A = \begin{pmatrix} a_{11}(t) & a_{12}(t) & \dots & a_{1n}(t) \\ a_{21}(t) & a_{22}(t) & \dots & a_{2n}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1}(t) & a_{n2}(t) & \dots & a_{nn}(t) \end{pmatrix}.$$

1.6.3 Sistem Persamaan Diferensial Tundaan

Seringkali pada kasus nyata, suatu kejadian tidak terjadi secara langsung. Beberapa sistem dapat dikonstruksi dengan menambahkan waktu tunda, yaitu sifat alami dari suatu sistem yang menyebabkan perlambatan pada sistem tersebut. Sistem tundaan sering dijumpai pada bidang biologi, sosial, ekologi, dan beberapa bidang lainnya. Salah satu contoh di bidang biologi adalah virus yang tidak langsung menginfeksi targetnya (Carey dkk., 2008).

Untuk lebih memperjelas, tinjau suatu populasi $N(t)$ pada waktu t. Asumsikan terjadi tundaan pada populasi ini dengan mengasumsikan bahwa perubahan

populasi mengalami kelambatan pada lingkungannya. Jadi, perubahan populasi tersebut dipengaruhi oleh populasi pada $N(t-\tau)$ dengan τ adalah waktu tunda. Model tersebut dapat dituliskan sebagai

$$\frac{dN(t)}{dt} = f\big(N(t), N(t-\tau)\big). \tag{8}$$

Persamaan (8) dikatakan sebagai persamaan diferensial tundaan (Murray, 2002).

Selanjutnya, akan dikonstruksi suatu sistem persamaan diferensial tundaan. Misalkan

$$\boldsymbol{x} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix} \qquad \text{dan} \qquad \boldsymbol{x_\tau} = \begin{pmatrix} x_1(t-\tau) \\ x_2(t-\tau) \\ \vdots \\ x_n(t-\tau) \end{pmatrix},$$

dengan $\tau > 0$ adalah parameter tundaan. Dari persamaan (5) dapat dikonstruksi suatu model sistem *autonomous* dengan menambahkan waktu tunda sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= g_1(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x_\tau}), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= g_2(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x_\tau}), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} &= g_n(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x_\tau}). \end{aligned} \tag{9}$$

Misalkan g_i untuk $i = 1,2,\dots,n$ dalam persamaan (9) adalah linear terhadap variabel x_i dan $x_i(t-\tau)$, maka sistem pada persamaan (8) dapat ditulis sebagai

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= b_{11}x_1(t) + \cdots + b_{1n}x_n(t) + c_{11}x_1(t-\tau) + \cdots + c_{1n}x_n(t-\tau), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= b_{21}x_1(t) + \cdots + b_{2n}x_n(t) + c_{21}x_1(t-\tau) + \cdots + c_{2n}x_n(t-\tau), \\ &\vdots \\ \frac{dx_n(t)}{dt} &= b_{n1}x_1(t) + \cdots + b_{nn}x_n(t) + c_{n1}x_1(t-\tau) + \cdots + c_{nn}x_n(t-\tau). \end{aligned} \tag{10}$$

sehingga sistem persamaan (10) dapat dituliskan sebagai

$$\dot{\boldsymbol{x}} = G\boldsymbol{x} + H\boldsymbol{x_\tau}, \tag{11}$$

dengan

$$G = \begin{pmatrix} b_{11}(t) & b_{12}(t) & \dots & b_{1n}(t) \\ b_{21}(t) & b_{22}(t) & \dots & b_{2n}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ b_{n1}(t) & b_{n2}(t) & \dots & b_{nn}(t) \end{pmatrix} \quad \text{dan} \quad H = \begin{pmatrix} c_{11}(t) & c_{12}(t) & \dots & c_{1n}(t) \\ c_{21}(t) & c_{22}(t) & \dots & c_{2n}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ c_{n1}(t) & c_{n2}(t) & \dots & c_{nn}(t) \end{pmatrix}.$$

Pada kasus yang lebih rumit, suatu sistem dapat terjadi dengan waktu tunda yang beragam. Andaikan terdapat k tundaan, yaitu $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_k$ dengan $\tau_1, \tau_2, \dots, \tau_k > 0$. Sistem pada persamaan (9) dapat dituliskan sebagai sistem dengan k tundaan sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dx_1(t)}{dt} &= g_1\big(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x_{\tau_1}}, \boldsymbol{x_{\tau_2}}, \dots, \boldsymbol{x_{\tau_k}}\big), \\ \frac{dx_2(t)}{dt} &= g_2\big(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x_{\tau_1}}, \boldsymbol{x_{\tau_2}}, \dots, \boldsymbol{x_{\tau_k}}\big), \end{aligned} \tag{12}$$

$$\vdots$$

$$\frac{dx_n(t)}{dt} = g_n\left(\boldsymbol{x}, \boldsymbol{x_{\tau_1}}, \boldsymbol{x_{\tau_2}}, \dots, \boldsymbol{x_{\tau_k}}\right),$$

dengan $\boldsymbol{x}_{\tau_i} = \left(x_1(t-\tau_1), x_2(t-\tau_2), \dots, x_n(t-\tau_k)\right)$, untuk $i = 1,2, \dots, k$.

Misalkan g_i untuk $i = 1,2, \dots, n$ dalam persamaan (12) merupakan persamaan linear terhadap variabel $\boldsymbol{x}$ dan $\boldsymbol{x_{\tau_i}}$ untuk $i = 1,2, \dots, k$. Misalkan pula P_0 adalah matriks koefisien dari $\boldsymbol{x}$ dan P_i adalah matriks koefisien dari $\boldsymbol{x_{\tau_i}}$ dengan $i = 1,2, \dots k$ sebagai berikut

$$\dot{\boldsymbol{x}} = P_0\boldsymbol{x} + P_1\boldsymbol{x_{\tau_1}} + P_2\boldsymbol{x_{\tau_2}} + \cdots + P_k\boldsymbol{x_{\tau_k}}, \tag{13}$$

dengan

$$P_0 = \begin{pmatrix} p_{11}(t) & p_{12}(t) & \dots & p_{1n}(t) \\ p_{21}(t) & p_{22}(t) & \dots & p_{2n}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{n1}(t) & p_{n2}(t) & \dots & p_{nn}(t) \end{pmatrix}, \qquad P_i = \begin{pmatrix} p_{11_i}(t) & p_{12_i}(t) & \dots & p_{1n_i}(t) \\ p_{21_i}(t) & p_{22_i}(t) & \dots & p_{2n_i}(t) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ p_{n1_i}(t) & p_{n2_i}(t) & \dots & p_{nn_i}(t) \end{pmatrix}.$$

1.6.4 Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan merupakan kondisi tetap yang tidak mengalami perubahan seiring berjalannya waktu. Secara matematis, titik kesetimbangan dapat didefinisikan sebagai berikut

Definisi 1 (Lynch, 2017) *Titik kesetimbangan adalah vektor $\boldsymbol{x}^*$ yang memenuhi persamaan $\dot{\boldsymbol{x}} = \boldsymbol{f}(\boldsymbol{x}^*) = \boldsymbol{0}$. Jika solusi dimulai pada titik ini, solusi tersebut akan terus berada pada titik tersebut untuk setiap waktu.*

Contoh 1 Diberikan suatu persamaan diferensial sebagai berikut

$$\dot{x} = x^2 - x - 2. \tag{14}$$

Berdasarkan Definisi 1, titik kesetimbangannya diperoleh ketika $\dot{x} = 0$ sehingga persamaan (14) dapat dituliskan sebagai

$$\begin{aligned} x^2 - x - 2 &= 0, \\ (x+1)(x-2) &= 0, \\ x = -1 \text{ atau } x &= 2. \end{aligned} \tag{15}$$

Jadi, titik kesetimbangannya diperoleh saat $x = -1$ atau $x = 2$.

1.6.5 Linearisasi

Sistem nonlinear sulit diselesaikan dibandingkan sistem linear. Salah satu cara untuk menyelesaikan sistem nonlinear adalah dengan melakukan linearisasi di sekitar titik kesetimbangan. Proses ini dilakukan dengan mengamati perilaku lokal sistem di sekitar titik kesetimbangan. Misalkan $\boldsymbol{x}^*$ merupakan titik kesetimbangan dari $\dot{\boldsymbol{x}} = \boldsymbol{f}(\boldsymbol{x})$ dituliskan sebagai

$$\boldsymbol{x} = \boldsymbol{x}^* + \boldsymbol{y}, \tag{16}$$

dengan $\boldsymbol{x}^* = (x_1^*, x_2^*, \dots, x_n^*)$. Dengan substitusi persamaan (16) pada $\dot{\boldsymbol{x}} = \boldsymbol{f}(\boldsymbol{x})$, diperoleh deret Taylor di sekitar titik kesetimbangan $\boldsymbol{x}^*$ sebagai berikut

$$\dot{\boldsymbol{x}} = \dot{\boldsymbol{x}}^* + \dot{\boldsymbol{y}} = f(\boldsymbol{x}^*) + Df(\boldsymbol{x}^*)\boldsymbol{y} + \mathcal{O}(|\boldsymbol{y}|^2), \tag{17}$$

dengan Df adalah turunan dari f dan $|\boldsymbol{p}|$ adalah panjang vektor pada $\mathbb{R}^n$. Perhatikan bahwa persamaan (17) dapat dituliskan sebagai

$$\dot{\boldsymbol{y}} = Df(\boldsymbol{x}^*)\boldsymbol{y} + \mathcal{O}(|\boldsymbol{y}|^2). \tag{18}$$

Untuk menganalisis kestabilan pada titik kesetimbangan $\boldsymbol{x}^*$, maka perlu diperhatikan saat solusi dari sistem mendekati $\boldsymbol{x}^*$ dengan menggunakan persamaan (18), diperoleh

$$\dot{\boldsymbol{y}} = Df(\boldsymbol{x}^*)\boldsymbol{y}. \tag{19}$$

Perhatikan bahwa persamaan (19) adalah sistem terlinear dari n variabel, jadi $\dot{\boldsymbol{y}}$ memiliki turunan total sebanyak n dari Df. Dengan menggunakan matriks, dapat dibuat suatu matriks Jacobian dari koefisien $\boldsymbol{y}$.

Misalkan suatu sistem *autonomous* yang nonlinear pada persamaan (5) dengan titik kesetimbangan $\boldsymbol{x}^*$. Dengan melakukan linearisasi sistem pada persamaan (5) di sekitar titik kesetimbangan $\boldsymbol{x}^*$ seperti pada persamaan (18), diperoleh

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1(t)}{dt} &= g_1(\boldsymbol{x}^*) + \frac{\partial g_1}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \cdots + \frac{\partial g_1}{\partial x_n}(x_n - x_n^*) + \mathcal{O}_1(\boldsymbol{x}^2),\\
\frac{dx_2(t)}{dt} &= g_2(\boldsymbol{x}^*) + \frac{\partial g_2}{\partial x_2}(x_1 - x_1^*) + \cdots + \frac{\partial g_2}{\partial x_n}(x_n - x_n^*) + \mathcal{O}_2(\boldsymbol{x}^2),\\
&\vdots\\
\frac{dx_n(t)}{dt} &= g_n(\boldsymbol{x}^*) + \frac{\partial g_n}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \cdots + \frac{\partial g_n}{\partial x_n}(x_n - x_n^*) + \mathcal{O}_n(\boldsymbol{x}^2),
\end{aligned} \tag{20}$$

dengan $\boldsymbol{x} = \big(x_1(t), x_2(t), \dots, x_n(t)\big)$ dan $\mathcal{O}_i(\boldsymbol{x}^2)$ didefinisikan sebagai

$$\begin{aligned}
\mathcal{O}_i(\boldsymbol{x}^2) = \frac{1}{2!}\Bigg[&\frac{\partial^2 g_i}{\partial x_1^2}(x_1 - x_1^*)^2 + \cdots + \frac{\partial^2 g_i}{\partial x_n^2}(x_n - x_n^*) + 2\frac{\partial^2 g_i}{\partial x_1 \partial x_2}(x_1 - x_1^*)(x_2 - x_2^*)\\
&+ \cdots + 2\frac{\partial^2 g_i}{\partial x_{n-1}\partial x_n}(x_{n-1} - x_{n-1}^*)(x_n - x_n^*)\Bigg] + \cdots,
\end{aligned}$$

untuk $i = 1,2, \dots, n$.

Dengan menggunakan Definisi 1 tentang titik kesetimbangan, diperoleh bahwa $g_i(\boldsymbol{x}^*) = 0$ untuk $i = 1,2, \dots, n$. Kemudian, asumsi sebelumnya bahwa solusi dari $\boldsymbol{x}$ sangat dekat dengan titik kesetimbangan. Diperoleh $x_i - x_i^*$ mendekat nol, begitupun dengan $(x_i - x_i^*)^2$ yang semakin kecil nilainya. Jadi, suku $\mathcal{O}_i(\boldsymbol{x}^2)$ dapat diabaikan sehingga persamaan (20) dapat dituliskan sebagai

$$\begin{aligned}
\frac{dx_1(t)}{dt} &= \frac{\partial g_1}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \cdots + \frac{\partial g_1}{\partial x_n}(x_n - x_n^*),\\
\frac{dx_2(t)}{dt} &= \frac{\partial g_2}{\partial x_2}(x_1 - x_1^*) + \cdots + \frac{\partial g_2}{\partial x_n}(x_n - x_n^*),\\
&\vdots\\
\frac{dx_n(t)}{dt} &= \frac{\partial g_n}{\partial x_1}(x_1 - x_1^*) + \cdots + \frac{\partial g_n}{\partial x_n}(x_n - x_n^*).
\end{aligned} \tag{21}$$

Misalkan

$$\boldsymbol{y} = \begin{pmatrix} x_1 - x_1^* \\ x_2 - x_2^* \\ \vdots \\ x_n - x_n^* \end{pmatrix}, \qquad J = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n} \end{pmatrix},$$

dengan J didefinisikan sebagai matriks Jacobian. Perhatikan bahwa $\boldsymbol{y} = \boldsymbol{x} - \boldsymbol{x}^*$, sehingga diperoleh $\dot{\boldsymbol{y}} = \dot{\boldsymbol{x}}$. Sistem pada persamaan (21) dapat dituliskan sebagai

$$\dot{\boldsymbol{y}} = J\boldsymbol{y}. \tag{22}$$

Perhatikan sistem tundaan pada persamaan (8). Misalkan g_i untuk $i = 1,2,\dots,n$ memiliki setidaknya satu suku nonlinear dan $\boldsymbol{x}^*$ adalah titik kesetimbangan sistem pada persamaan (8). Dengan melakukan linearisasi pada sistem persamaan (8), diperoleh sebagai berikut

$$\begin{aligned} \dot{\boldsymbol{x}} = & \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}_{\boldsymbol{x}=\boldsymbol{x}^*} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix} \\ & + \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n(t-\tau)} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n(t-\tau)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n(t-\tau)} \end{pmatrix}_{\boldsymbol{x}=\boldsymbol{x}^*} \begin{pmatrix} x_1(t-\tau) \\ x_2(t-\tau) \\ \vdots \\ x_n(t-\tau) \end{pmatrix}. \end{aligned} \tag{23}$$

Persamaan (23) dapat dituliskan sebagai

$$\dot{\boldsymbol{x}} = J_0\boldsymbol{x} + J_\tau\boldsymbol{x}_\tau, \tag{24}$$

dengan

$$J = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}, \qquad J_\tau = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n(t-\tau)} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n(t-\tau)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n(t-\tau)} \end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{x} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}, \qquad \boldsymbol{x_\tau} = \begin{pmatrix} x_1(t-\tau) \\ x_2(t-\tau) \\ \vdots \\ x_n(t-\tau) \end{pmatrix}.$$

Dengan melakukan cara yang sama pada sistem persamaan (10), dengan n parameter dan k tundaan, proses linearisasi pada persamaan (21) akan diperoleh sebagai berikut

$$\dot{\boldsymbol{x}} = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}_{\boldsymbol{x}=\boldsymbol{x}^*} \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}$$
$$+ \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n(t-\tau)} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n(t-\tau)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1(t-\tau)} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2(t-\tau)} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n(t-\tau)} \end{pmatrix}_{\boldsymbol{x}=\boldsymbol{x}^*} \begin{pmatrix} x_1(t-\tau) \\ x_2(t-\tau) \\ \vdots \\ x_n(t-\tau) \end{pmatrix} + \cdots \qquad (25)$$
$$+ \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1(t-\tau_k)} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2(t-\tau_k)} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n(t-\tau_k)} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1(t-\tau_k)} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2(t-\tau_k)} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n(t-\tau_k)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1(t-\tau_k)} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2(t-\tau_k)} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n(t-\tau_k)} \end{pmatrix}_{\boldsymbol{x}=\boldsymbol{x}^*} \begin{pmatrix} x_1(t-\tau_k) \\ x_2(t-\tau_k) \\ \vdots \\ x_n(t-\tau_k) \end{pmatrix},$$

sehingga persamaan (25) dapat dituliskan sebagai (Jao, 2019)

$$\dot{\boldsymbol{x}} = J_0\boldsymbol{x} + J_1\boldsymbol{x}_{\tau_1} + \cdots + J_k\boldsymbol{x}_{\tau_k}, \qquad (26)$$

dengan

$$J_0 = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n} \end{pmatrix}, \quad J_i = \begin{pmatrix} \frac{\partial g_1}{\partial x_1(t-\tau_i)} & \frac{\partial g_1}{\partial x_2(t-\tau_i)} & \cdots & \frac{\partial g_1}{\partial x_n(t-\tau_i)} \\ \frac{\partial g_2}{\partial x_1(t-\tau_i)} & \frac{\partial g_2}{\partial x_2(t-\tau_i)} & \cdots & \frac{\partial g_2}{\partial x_n(t-\tau_i)} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial g_n}{\partial x_1(t-\tau_i)} & \frac{\partial g_n}{\partial x_2(t-\tau_i)} & \cdots & \frac{\partial g_n}{\partial x_n(t-\tau_i)} \end{pmatrix},$$

$$\boldsymbol{x} = \begin{pmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{pmatrix}, \qquad \boldsymbol{x}_{\boldsymbol{\tau}} = \begin{pmatrix} x_1(t-\tau_i) \\ x_2(t-\tau_i) \\ \vdots \\ x_n(t-\tau_i) \end{pmatrix}.$$

1.6.6 Kestabilan Titik Kesetimbangan

Dalam menyelesaikan suatu sistem persamaan diferensial, seringkali penyelesaian secara analitik maupun numerik menjadi sulit. Oleh karena itu, analisis kualitatif melalui pemeriksaan kestabilan titik kesetimbangan bisa menjadi solusi untuk memahami perilaku sistem persamaan diferensial tersebut (Edwards & Penney, 2015). Kestabilan titik kesetimbangan sangat membantu dalam mengetahui bahwa sistem persamaan diferensial tersebut stabil atau tidak. Sistem dikatakan

stabil ketika mengalami sedikit perubahan perilaku saat terjadi perubahan kecil pada sistem tersebut. Sebaliknya, sistem dianggap tidak stabil jika perubahan kecil pada sistem mengakibatkan perubahan perilaku yang signifikan (Subiono, 2010).

Secara matematis, definisi dari kestabilan titik kesetimbangan dapat dituliskan sebagai berikut

Definisi 2 (Olsder, 1998) *Diberikan sistem persamaan diferensial orde satu* $\dot{\boldsymbol{x}} = \boldsymbol{f}(\boldsymbol{x})$*, solusi sistem persamaan diferensial dengan nilai awal* $\boldsymbol{x}(\mathbf{0}) = \boldsymbol{x_0}$ *dapat dituliskan sebagai* $\boldsymbol{x}(\boldsymbol{t}, \boldsymbol{x_0})$*. Titik* $\boldsymbol{x}^*$ *yang memenuhi* $\boldsymbol{f}(\boldsymbol{x}^*) = \mathbf{0}$ *dikatakan titik kesetimbangan.*

i. *Titik kesetimbangan* $\boldsymbol{x}^*$ *dikatakan stabil jika* $\forall\, \mathcal{E} > 0,\ \exists\, \delta > 0$ *sedemikian sehingga* $\|\boldsymbol{x_0} - \boldsymbol{x}^*\| < \delta$ *berlaku* $\|\boldsymbol{x}(t, \boldsymbol{x_0}) - \boldsymbol{x}^*\| < \mathcal{E}$*, untuk setiap* $t \geq 0$*.*

ii. *Titik kesetimbangan* $\boldsymbol{x}^*$ *dikatakan stabil asimptotik jika* $\boldsymbol{x}^*$ *stabil dan terdapat* $\delta_0 > 0$*, sehingga* $\|\boldsymbol{x_0} - \boldsymbol{x}^*\| < \delta_0$ *berlaku* $\lim_{t\to\infty} \boldsymbol{x}(t) = \boldsymbol{x}^*$*.*

iii. *Titik Kesetimbangan* $\boldsymbol{x}^*$ *dikatakan tidak stabil jika tidak memenuhi syarat pada* (i)*.*

Dari Definisi 2 diketahui bahwa titik kesetimbangan yang stabil mengartikan adanya perubahan kecil pada nilai awal akan menyebabkan efek yang kecil pada solusi di sekitar titik kesetimbangan tersebut.

Selanjutnya, kestabilan titik kesetimbangan pada sistem persamaan diferensial dapat ditentukan dari nilai eigen sistem tersebut. Penjelasan mengenai hubungan kestabilan titik kesetimbangan sistem linear $\dot{\boldsymbol{x}} = A\boldsymbol{x}$ dengan nilai eigen ditunjukkan dengan Teorema 1

Teorema 1 (Olsder, 1998) *Diberikan persamaan diferensial* $\dot{\boldsymbol{x}} = A\boldsymbol{x}$*, dengan titik kesetimbangan* $\boldsymbol{x}^*$ *serta* A *adalah matriks berukuran* $n \times n$ *dengan nilai eigen* $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_k$ *dengan* $k \leq n$*.*

i. *Jika* $Re(\lambda_i) \leq 0$ *untuk setiap* $i = 1, 2, \dots, k$*, maka titik kesetimbangan* $\boldsymbol{x}$ *stabil. Tetapi, jika* $Re(\lambda_i) < 0$ *untuk setiap* $i = 1, 2, \dots, k$*, maka titik kesetimbangan* $\boldsymbol{x}$ *dikatakan stabil asimtotik.*

ii. *Jika terdapat* λ_i *untuk* $i = 1, 2, \dots, k$ *dengan* $Re(\lambda_i) > 0$*, maka titik kesetimbangan* $\boldsymbol{x}$ *tidak stabil.*

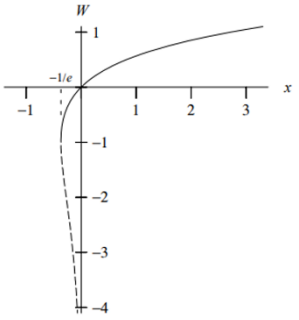
1.6.7 Fungsi Lambert W

Fungsi Lambert W didefinisikan sebagai fungsi invers dari $f(z) = ze^z$, dengan kata lain fungsi tersebut dapat dituliskan sebagai

$$W(ze^z) = z, \tag{27}$$

untuk suatu bilangan kompleks z (Corless dkk., 1996).

Misalkan $z \in \mathbb{R}$, maka untuk $-\frac{1}{e} \leq z \leq 0$, terdapat dua kemungkinan bilangan riil $W(z)$. *"Cabang"* yang memenuhi $W(z) \geq -1$ dinotasikan dengan $W_0(z)$. Cabang $W_0(z)$ disebut cabang utama. Selain itu, cabang yang memenuhi $W(z) \leq -1$ dinotasikan dengan $W_{-1}(z)$. Dua cabang riil dari $W(z)$ dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Cabang riil dari $W(z)$

1.6.8 Penelitian Terdahulu

Pada bagian ini akan diuraikan beberapa penelitian yang terkait dengan penelitian yang akan dilakukan. Bagian ini berisi tentang ulasan mengenai penelitian yang telah dilakukan oleh peneliti terdahulu dan masih memiliki keterkaitan atau hubungan dengan penelitian yang akan dilakukan.

Penelitian terkait pertumbuhan tumor dengan satu pengobatan telah banyak dilakukan. Pinho dkk. (2002) telah mengonstruksi suatu model sistem enam persamaan diferensial yang terdiri dari 5 persamaan diferensial biasa dan 1 persamaan diferensial fungsional. Penelitian ini memperkenalkan ”Hipotesis Kanker” yang menyatakan bahwa tanpa pengobatan apapun, sel tumor ganas atau sel kanker selalu akan membunuh semua sel normal pada tubuh. Dengan kata lain, penelitian tersebut mengungkapkan sel kanker pada akhirnya selalu menyebabkan kematian kecuali pada kasus tertentu saat sel imun tubuh mampu mengatasi sel kanker.

Tian (2011) melakukan penelitian terkait pertumbuhan tumor dengan pengobatan viroterapi. Pada model tersebut, diberikan suatu parameter *virus burst size* atau ukuran ledakan virus. Parameter ini memiliki dua ambang batas yang membuat nilai dari parameter harus berada dalam interval tertentu agar solusi dari sistem stabil. Pada penelitian ini juga mengungkapkan bahwa selain selektivitas virus yang digunakan, ukuran ledakan virus dan ukuran maksimum tumor akan berpengaruh terhadap hasil dari viroterapi. Dari hal tersebut, dapat disimpulkan bahwa semakin besar tumor yang ada maka semakin kuat juga virus yang dibutuhkan untuk mengalahkan tumor tersebut.

Sementara itu, penelitian tentang kombinasi pengobatan untuk menangani kanker semakin banyak dilakukan. Beberapa penelitian terkait kombinasi pengobatan kanker di antaranya Touchefeu dkk. (2012) membahas tentang kombinasi pengobatan radioviroterapi, Tomblyn dkk. (2013) membahas tentang kombinasi pengobatan imunoradioterapi, dan Morrissey dkk. (2016) membahas tentang kombinasi pengobatan imunoterapi dengan beberapa pengobatan lain. Kemudian, Malinzi dkk. (2017) juga melakukan penelitian tentang kombinasi pengobatan kemoviroterapi. Hasilnya mengungkapkan bahwa jika hanya dengan kemoterapi saja, tumor tidak dapat dihilangkan pada tubuh. Namun, ketika

dikombinasikan dengan viroterapi, konsentrasi tumor pada tubuh dapat diminimumkan.

Selanjutnya, Phan (2017) memodifikasi model Malinzi dkk. (2017) dengan memperhitungkan populasi dari sel imun tubuh. Pada model ini, respons imun tubuh cenderung mengurangi efektivitas dari virus onkolitik dengan menghambat multiplikasi virus. Selain itu, respons imun juga secara bersamaan menghambat sel tumor untuk berkembang. Adanya dua fungsi dari respons imun pada tubuh ini mengakibatkan model yang semakin kompleks. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut lagi terkait keseimbangan antara dua fungsi tersebut.

Malinzi dkk. (2018), memodifikasi model Phan (2017) dengan membagi sel imun menjadi dua berdasarkan fungsinya, yaitu sel imun terhadap tumor dan sel imun terhadap virus. Hasil dari penelitian ini menunjukkan bahwa keberhasilan terapi kombinasi antara kemoterapi dan viroterapi sangat bergantung pada ukuran ledakan virus, laju infeksi virus, dan jumlah konsentrasi obat yang dimasukkan pada tubuh. Kemudian, Malinzi dan Soltani (2019) mengonstruksi suatu model dengan mengembangkan model Malinzi dkk. (2017) Pengembangan model tersebut dilakukan dengan cara menambahkan dua waktu tunda. Waktu tunda tersebut didasarkan pada infeksi virus yang tidak langsung menginfeksi sel tumor dan obat kemoterapi yang tidak langsung bekerja. Model ini terfokus pada efek dari metode kemoterapi yang digunakan antara lain pemberian obat secara konstan, eksponensial, dan sinusoidal (osilasi).

Berdasarkan uraian tersebut, peneliti mengembangkan model Malinzi dkk. (2018) dengan menambahkan waktu tunda seperti pada model Malinzi & Soltani (2019). Pembentukan model akan dibahas lanjut pada bab selanjutnya.

BAB II
METODOLOGI PENELITIAN

Pada bab ini dibahas mengenai metodologi penelitian yang mencakup metode penelitian, lokasi dan waktu penelitian, serta prosedur penelitian.

2.1 Metode Penelitian

Penelitian yang dilakukan bersifat pengembangan teori keilmuan terkhusus pada bidang matematika terapan dengan menggunakan metode studi literatur dengan cara mengumpulkan dan mengkaji beberapa buku, jurnal, atau literatur lainnya terkait model matematika pertumbuhan tumor menggunakan kombinasi pengobatan kombinasi kemoterapi dan viroterapi.

2.2 Lokasi dan Waktu Penelitian

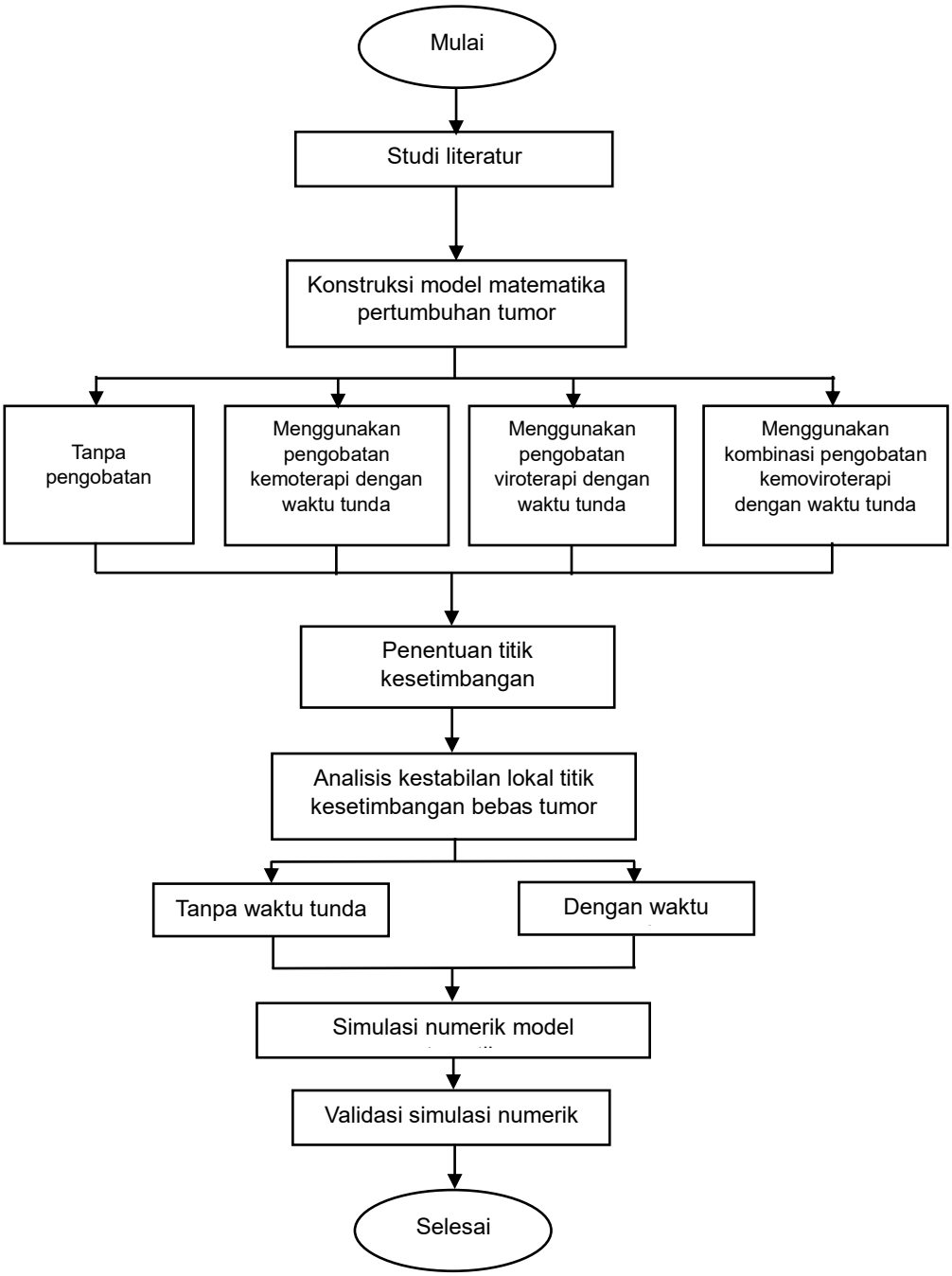
Lokasi penelitian ini bertempat di Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Hasanuddin, Kota Makassar dengan waktu penelitian berlangsung mulai dari Juli 2024.

2.3 Prosedur Penelitian

Penelitian ini dilakukan dengan prosedur atau langkah-langkah sebagai berikut:

i. Melakukan studi literatur terhadap referensi-referensi yang telah dikumpulkan berkaitan dengan topik yang diteliti sebagai tahap untuk melengkapi pengetahuan dasar peneliti.
ii. Mengonstruksi suatu model matematika pertumbuhan tumor menggunakan kombinasi pengobatan kemoviroterapi dengan dua waktu tunda.
iii. Menentukan titik kesetimbangan dari sistem yang telah dikonstruksi.
iv. Menentukan kestabilan lokal titik kesetimbangan bebas tumor tanpa waktu tunda dan dengan waktu tunda.
v. Melakukan simulasi numerik terhadap representasi visual pada analisis yang telah dilakukan sebelumnya.
vi. Memvalidasi hasil simulasi numerik yang dilakukan.

Langkah-langkah pada penelitian ini dapat digambarkan melalui diagram alir penelitian dalam Gambar 2.



Gambar 2 Diagram alir penelitian