

**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,



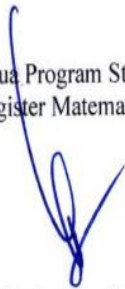
Dr. Kabawati, S.Si.M.Si.  
NIP. 198009042003122001

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 tunda telah muncul dalam ilmu pengetahuan. Pada penelitian ini, peneliti membahas tentang pertumbuhan sel tumor dengan efek terapi gen dan waktu tunda pada respon sistem 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 tunda, satu tunda dan dua tunda. Pada kasus tanpa tunda 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 tunda, diperoleh  $\tau$  kritis yang memunculkan perilaku bifurkasi Hopf di sekitar titik kesetimbangan sistem.

**Kata Kunci :** Sel Tumor, Sel Imun, Persamaan Diferensial Tunda, 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
$\alpha$	Alpha
$\tau$	Tau
$\rho$	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  $\mu_1$  dan  $\mu_n$  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  $\mu_i^2, \mu_i^3, \dots$ , 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  $\lambda$  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  $\lambda_i$ .

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  $\lambda_i$ .

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  $\mu$  melintasi nilai  $\mu^*$  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.

## **BAB III**

### **METODOLOGI PENELITIAN**

Pada bab ini akan dijelaskan lokasi, waktu dan tahapan-tahapan penelitian yang dilakukan untuk mencapai tujuan penelitian. Lokasi penelitian bertempat di Kota Makassar Provinsi Sulawesi Selatan khususnya di sekolah pascasarjana Departemen Matematika Universitas Hasanuddin. Penelitian berlangsung dari bulan November 2020 sampai Januari 2021 dengan tahapan-tahapan sebagai berikut:

#### **A. Identifikasi Masalah**

Identifikasi masalah dilakukan untuk menetapkan fokus permasalahan yang berkaitan dengan analisis kestabilan model penyebaran penyakit tumor dengan terapi gen dan waktu tunda pada sistem imun.

#### **B. Studi Literatur**

Studi literatur dilakukan terhadap jurnal penelitian yang telah dilakukan dan sumber pendukung lainnya untuk mempelajari hal-hal yang berkaitan dengan model matematika pada penyebaran penyakit tumor dengan terapi gen dan waktu tunda pada sistem imun.

#### **C. Formulasi Model**

Setelah dilakukan studi literatur, kemudian dilanjutkan dengan penyusunan masalah dan mengkonstruksi model matematika penyebaran penyakit tumor dengan terapi gen dan waktu tunda pada sistem imun, serta menyusun asumsi-asumsi terhadap model tersebut.

#### **D. Analisis Kestabilan**

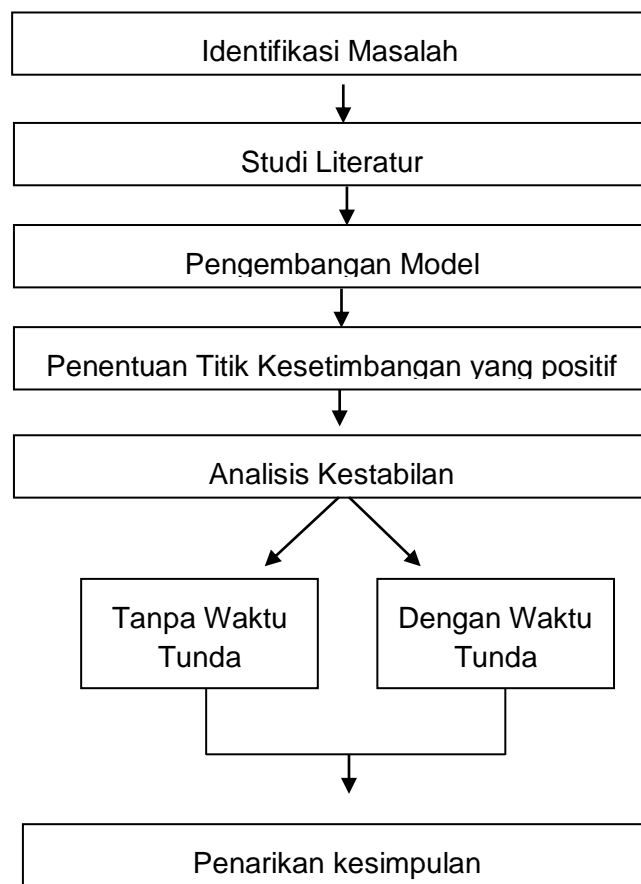
Untuk menganalisis kestabilan dari solusi model, terlebih dahulu ditentukan titik kesetimbangan yang positif. Selanjutnya kestabilan dari solusi tersebut diselidiki apakah solusi sistem stabil atau tidak stabil. Selain itu juga dilakukan analisa parameter-parameter yang paling mempengaruhi kestabilan sistem.

### E. Simulasi Model

Simulasi numerik dari model dilakukan dengan menggunakan bantuan software Maple dan Matlab.

### F. Penarikan Kesimpulan

Setelah menganalisa dan melakukan simulasi numerik terhadap model maka selanjutnya diambil suatu kesimpulan terhadap hasil-hasil yang diperoleh. Adapun alur penelitian digambarkan dalam diagram alir (*flow chart*) berikut:



**Gambar 3.1.** Diagram Alur Kerja

## BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

### A. Model Matematika Pertumbuhan Sel Tumor dengan Efek Terapi Gen dan Waktu Tunda pada Respon Sistem Imun

Model matematika efek dari terapi gen yang diberikan pada sel imun digunakan untuk menganalisa interaksi antara pertumbuhan sel tumor dan respon sistem imun. Model matematika ini memiliki tiga kompartemen yaitu  $T$  yang menyatakan jumlah sel tumor dalam tubuh,  $E$  yang menyatakan jumlah sel efektor pada sistem imun, dan  $H$  menyatakan jumlah sel *helper*  $T$ . Dinamika dari masing-masing kompartemen dimodelkan berdasarkan asumsi-asumsi berikut ;

1. Sel tumor memiliki kemampuan memperbanyak diri dalam tubuh.
2. Populasi sel efektor yang telah ada dalam sistem imun dapat berkurang pada selang waktu tertentu dan ketika sel tumor membelah diri lebih banyak dibandingkan sel efektor.
3. Aktivasi sel efektor terjadi hanya jika keberadaan sel abnormal (tumor) terdeteksi.
4. Efek dari terapi gen dapat merangsang pembentukan sel efektor dan sel *helper* sehingga sel tumor berkurang atau mati.
5. Aktivasi sel *helper* membutuhkan waktu sekitar 5 hari untuk menuju jaringan yang terinfeksi.
6. Sel efektor dan sel *helper* memiliki masa hidup rata-rata 12 jam.

Laju perubahan pada setiap kompartemen dijelaskan sebagai berikut :

1. Kompartemen sel tumor (TCs)
  - a. Sel tumor dapat bereplikasi untuk memperbanyak diri dengan menggunakan sarana yang terdapat pada tubuh sehingga awalnya sel tumor akan tumbuh secara eksponensial atau secara matematis dapat ditulis sebagai berikut:

$$\frac{dT}{dt} = aT$$

dengan  $a$  menyatakan rata-rata pertumbuhan maksimum sel tumor.

- b. Pertumbuhan sel tumor dapat dipengaruhi oleh lingkungan biologis yang mendukung disekitar jaringan tempat sel tumor berkembang dengan  $b^{-1}$  sehingga terjadi model pertumbuhan logistik;

$$\frac{dT}{dt} = aT (1 - bT)$$

- c. Karena adanya interaksi dengan sel efektor maka keberadaan sel tumor akan meluruh secara alami, sehingga laju perubahan sel tumor terhadap waktu dapat dituliskan sebagai berikut:

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

## 2. Kompartemen sel efektor (ECs)

- a. Pengobatan dengan terapi gen akan merangsang pembentukan sel efektor pada sistem imun karena dianggap sebagai antigen oleh tubuh, sehingga jumlah sel efektor akan berproliferasi sebesar  $s_1$  yang menyatakan efek pengobatan terapi gen.
- b. Aktivasi sel efektor oleh keberadaan sel tumor dengan maksimum respon pada laju  $k_1$  dan  $\tau_1$  menyatakan waktu tunda saat keberadaan sel tumor merangsang proliferasi sel efektor. Sehingga sel *helper* T juga berperan dalam membantu pembentukan sel efektor untuk melawan sel tumor tersebut.

$$\frac{dE}{dt} = s_1 + k_1 \frac{E(t - \tau_1)T(t - \tau_1)}{\alpha + T(t - \tau_1)} + \rho EH$$

dengan  $\rho$  adalah laju aktivasi ECs oleh HTC.

- c. Populasi TCs akan berkurang akibat terjadinya proliferasi pada sel efektor sehingga sel efektor yang tadinya terinfeksi akan

berkurang dengan adanya pengganti sel efektor baru yang terbentuk. Akibatnya model perubahan sel efektor menjadi:

$$\frac{dE}{dt} = s_1 + k_1 \frac{E(t-\tau_1)T(t-\tau_1)}{\alpha + T(t-\tau_1)} - k_2 E(t-\tau_1)T(t-\tau_1) - d_1 E + \rho EH$$

dengan  $k_2$  menyatakan laju stimulasi sel imun karena adanya antigen tumor yang teridentifikasi dan  $d_1$  menyatakan masa hidup rata-rata sel efektor yaitu 12 jam.

### 3. Kompartemen sel *helper* T (HTCs)

- a. Sel *helper* T membutuhkan waktu untuk mematangkan selnya agar fungsinya lebih efektif untuk melawan sel tumor secara matematis dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{dH}{dt} = s_2 + k_2 H(t-\tau_2)T(t-\tau_2) - d_2 H$$

dengan  $\tau_2$  adalah waktu tunda untuk sel *helper* T untuk mematangkan diri,  $s_2$  adalah laju pembentukan HTCs dalam sumsum tulang dan  $d_2$  adalah masa hidup rata-rata sel *helper* T yaitu 12 jam.

Secara lengkap perubahan jumlah di setiap kompartemen dapat dianggap sebagai suatu kesatuan sistem persamaan diferensial berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= aT(1-bT) - nET \\ \frac{dE}{dt} &= s_1 + k_1 \frac{E(t-\tau_1)T(t-\tau_1)}{\alpha + T(t-\tau_1)} - k_2 E(t-\tau_1)T(t-\tau_1) - d_1 E + \rho EH \\ \frac{dH}{dt} &= s_2 + k_2 H(t-\tau_2)T(t-\tau_2) - d_2 H \end{aligned} \quad (4.1)$$

dengan nilai awal  $T(0)T_0 > 0$ ,  $E(0) = E_0 > 0$ ,  $H(0) = H_0 > 0$ . Pada sub bab selanjutnya variabel  $E(t-\tau_1)$  akan dituliskan sebagai  $E_{\tau_1}$ ,  $T(t-\tau_1)$  akan dituliskan sebagai  $T_{\tau_1}$ ,  $T(t-\tau_2)$  akan dituliskan sebagai  $T_{\tau_2}$  dan  $H(t-\tau_2)$  akan

dituliskan sebagai  $H_{\tau_2}$ . Definisi dari variabel dan parameter yang digunakan dalam model dijabarkan pada Table 4.1.

Table 4.1. Definisi variabel dan parameter pemodelan

<b>Variabel</b>	<b>Definisi</b>	<b>Satuan</b>
T	Jumlah sel tumor dalam tubuh	sel
E	Jumlah sel efektor dalam tubuh	sel
H	Jumlah sel <i>helper</i> T dalam tubuh	sel
<b>Parameter</b>	<b>Definisi</b>	<b>Nilaidan Satuan</b>
$a$	Laju pertumbuhan maksimum populasi sel tumor	0.05 – 0.5 /hari
$b^{-1}$	Daya dukung lingkungan sel tumor	$10^6 - 5 \times 10^9$ sel
$\alpha$	Laju reaksi imun terhadap sel tumor	$10^7 - 3 \times 10^7$ sel
$n$	Laju pengurangan populalasi sel tumor akibat interaksi dengan sel efektor	$10^{-12} - 5 \times 10^{-7}$ sel/hari
$s_1$	Efek pengobatan pada lokasi sel tumor berada	$3.2 \times 10^3 - 3.2 \times 10^4$ sel/hari
$s_2$	Laju pertumbuhan HTC's pada sumsum tulang	
$k_1$	Aktivasi sel efektor oleh keberadaan sel tumor	0 – 2.5 /hari
$k_2$	Laju stimulasi sel <i>helper</i> T	$10^{-12} - 5 \times 10^{-7}$ sel/hari
$d_1$	Masa hidup untuk sel efektor	0 – 0.5 /hari
$d_2$	Masa hidup untuk sel <i>helper</i> T	0 – 0.5 /hari
$\tau_1$	Waktu tunda antara injeksi sel T dan pematangan sel efektor.	1.5 hari
$\tau_2$	Waktu tunda untuk pembentukan HTC's.	4 hari

Nilai untuk masing-masing parameter diperoleh dalam [4],[5].



## B. Titik Kesetimbangan Sistem

Titik kesetimbangan sistem (4.1) merupakan solusi kesetimbangan dimana pada titik tersebut, sistem tidak mengalami perubahan apapun terhadap waktu. Solusi kesetimbangan tidak dipengaruhi oleh waktu tunda, sehingga solusi kesetimbangan sistem tanpa tunda dan sistem dengan tundaan adalah sama. Solusi kesetimbangan diperoleh ketika  $\frac{dT(t)}{dt} = \frac{dE(t)}{dt} = \frac{dH(t)}{dt} = 0$ , sehingga :

$$aT(1 - bT) - nET = 0 \quad (4.2)$$

$$s_1 + k_1 \frac{E T_{\tau_1}}{\alpha + T_{\tau_1}} - k_2 E T_{\tau_1} - d_1 E + \rho E H = 0 \quad (4.3)$$

$$s_2 + k_2 H T_{\tau_2} - d_2 H = 0 \quad (4.4)$$

Dari Pers. 4.2 diperoleh solusi untuk  $T$  yaitu :

$$T = 0 \text{ atau } T = \frac{a - nE}{ab}. \quad (4.4a)$$

Dari Pers. (4.4) diperoleh

$$\begin{aligned} s_2 + k_2 H T - d_2 H &= 0 \\ (d_2 - k_2 T) H &= s_2 \\ H &= \frac{s_2}{d_2 - k_2 T}. \end{aligned} \quad (4.4b)$$

Selanjutnya dari Pers. (4.3) diperoleh solusi untuk  $E$ , yaitu

$$\begin{aligned} \left( k_1 \frac{T}{\alpha + T} - k_2 T - d_1 + \rho H \right) E &= -s_1 \\ E &= \frac{s_1}{k_2 T + d_1 - \rho H - k_1 \frac{T}{\alpha + T}} \end{aligned} \quad (4.4c)$$

Perhatikan solusi untuk  $T$  dalam Pers.(4.4a.) Untuk  $T = 0$ , diperoleh

$$H = \frac{s_2}{d_2},$$

Selanjutnya substitusi nilai  $H$  ke Pers. (4.4c) maka diperoleh

$$E = \frac{s_1 d_2}{d_1 d_2 - \rho s_2}.$$

Sehingga diperoleh solusi kesetimbangan yang pertama yaitu :

$$N_0 = (T_0, E_0, H_0) = \left( 0, \frac{s_1 d_2}{d_1 d_2 - \rho s_2}, \frac{s_2}{d_2} \right)$$

Untuk  $T \neq 0$ , yaitu  $T = \frac{a - nE}{ab}$ . Substitusi nilai  $T$  ke dalam Pers. (4.4b) sehingga diperoleh

$$H = \frac{abs_2}{abd_2 - ak_2 + nk_2 E}.$$

Selanjutnya substitusi kembali  $T$  dan  $H$  ke dalam Pers. (4.4c) sehingga diperoleh

$$\tilde{E} = \frac{s_1 z_1 z_2}{k_2 (a - n\tilde{E}) z_1 z_2 + d_1 z_1 z_2 ab - \rho a c s_2 z_2 ab - k_1 (\alpha + n\tilde{E} - 1) z_1 ab}$$

dengan  $z_1 = d_2 - k_2 (a - n\tilde{E})$  dan  $z_2 = a - n\tilde{E}$ .

Misalkan solusi dari  $T$  disimbolkan  $\tilde{T}$  maka solusi kesetimbangan yang kedua yaitu  $N_1 = (\tilde{T}, \tilde{E}, \tilde{H})$ , dengan

$$\tilde{T} = \frac{a - n\tilde{E}}{ab},$$

$$\tilde{E} = \frac{s_1 z_1 z_2}{k_2 (a - n\tilde{E}) z_1 z_2 + d_1 z_1 z_2 ab - \rho a c s_2 z_2 ab - k_1 (\alpha + n\tilde{E} - 1) z_1 ab},$$

$$\tilde{H} = \frac{abs_2}{d_2 - k_2 (a - n\tilde{E})}$$

Agar titik kesetimbangan  $N$  positif maka syarat-syarat yang harus dipenuhi oleh setiap parameter yang dijelaskan pada Lampiran 1

### C. Analisis Kestabilan Sistem Persamaan Diferensial

Sistem pada (4.1) merupakan sistem yang tak linier maka terlebih dahulu akan dilakukan linearisasi dengan menggunakan deret Taylor disekitar titik kesetimbangan sistem tersebut . Sistem (4.1) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= f_1(T, E, H, E_{\tau_1}, T_{\tau_1}, T_{\tau_2}, H_{\tau_2}), \\ \frac{dE}{dt} &= f_2(T, E, H, E_{\tau_1}, T_{\tau_1}, T_{\tau_2}, H_{\tau_2}), \\ \frac{dH}{dt} &= f_3(T, E, H, E_{\tau_1}, T_{\tau_1}, T_{\tau_2}, H_{\tau_2})\end{aligned}\tag{4.5}$$

Misalkan

$$\begin{aligned}\bar{T} &= T - T^* & \bar{T}_{\tau_1} &= T_{\tau_1} - T_{\tau_1}^* \\ \bar{E} &= E - E^* & \bar{T}_{\tau_2} &= T_{\tau_2} - T_{\tau_2}^* \\ \bar{H} &= H - H^* & \bar{H}_{\tau_2} &= H_{\tau_2} - H_{\tau_2}^* \\ \bar{E}_{\tau_1} &= E_{\tau_1} - E_{\tau_1}^*\end{aligned}\tag{4.6}$$

Pers. (4.5) dapat dituliskan kembali dalam bentuk ekspansi deret Taylor untuk fungsi tiga peubah di sekitar titik kesetimbangan  $N = (\tilde{T}, \tilde{E}, \tilde{H})$  yaitu :

$$\begin{aligned}\frac{dT}{dt} &= f_1(N) + \bar{T} \frac{\partial f_1(N)}{\partial T} + \bar{E} \frac{\partial f_1(N)}{\partial E} + \bar{H} \frac{\partial f_1(N)}{\partial H} + \bar{E}_{\tau_1} \frac{\partial f_1(N)}{\partial E_{\tau_1}} \\ &\quad + \bar{T}_{\tau_1} \frac{\partial f_1(N)}{\partial T_{\tau_1}} + \bar{H}_{\tau_2} \frac{\partial f_1(N)}{\partial H_{\tau_2}} + \bar{T}_{\tau_2} \frac{\partial f_1(N)}{\partial T_{\tau_2}} + \phi_1(\mathbf{q}) \\ \frac{dE}{dt} &= f_2(N) + \bar{T} \frac{\partial f_2(N)}{\partial T} + \bar{E} \frac{\partial f_2(N)}{\partial E} + \bar{H} \frac{\partial f_2(N)}{\partial H} + \bar{E}_{\tau_1} \frac{\partial f_2(N)}{\partial E_{\tau_1}} \\ &\quad + \bar{T}_{\tau_1} \frac{\partial f_2(N)}{\partial T_{\tau_1}} + \bar{H}_{\tau_2} \frac{\partial f_2(N)}{\partial H_{\tau_2}} + \bar{T}_{\tau_2} \frac{\partial f_2(N)}{\partial T_{\tau_2}} + \phi_2(\mathbf{q}) \\ \frac{dH}{dt} &= f_3(N) + \bar{T} \frac{\partial f_3(N)}{\partial T} + \bar{E} \frac{\partial f_3(N)}{\partial E} + \bar{H} \frac{\partial f_3(N)}{\partial H} + \bar{E}_{\tau_1} \frac{\partial f_3(N)}{\partial E_{\tau_1}} \\ &\quad + \bar{T}_{\tau_1} \frac{\partial f_3(N)}{\partial T_{\tau_1}} + \bar{H}_{\tau_2} \frac{\partial f_3(N)}{\partial H_{\tau_2}} + \bar{T}_{\tau_2} \frac{\partial f_3(N)}{\partial T_{\tau_2}} + \phi_3(\mathbf{q})\end{aligned}\tag{4.7}$$

dengan

$$\phi_1(\mathbf{q}) = \frac{1}{2!} \left[ \bar{T}^2 \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial T^2} + \bar{E}^2 \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial T^2} + \bar{H}^2 \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial T^2} + \bar{E}_{\tau_1}^2 \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial E_{\tau_1}^2} + \bar{T}_{\tau_1}^2 \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial T_{\tau_1}^2} + \bar{H}_{\tau_2}^2 \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial H_{\tau_2}^2} + \bar{T}_{\tau_2}^2 \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial T_{\tau_2}^2} + \bar{T} \cdot \bar{H}_{\tau_2} \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial T \cdot H_{\tau_2}} + \dots + \bar{T}_{\tau_1} \cdot \bar{H}_{\tau_2} \frac{\partial^2 f_i(N_1)}{\partial H_{\tau_2}} \right] + \dots,$$

untuk  $i = 1, 2, 3$  dan  $\mathbf{q} = (\bar{T}, \bar{E}, \bar{H}, \bar{E}_{\tau_1}, \bar{T}_{\tau_1}, \bar{H}_{\tau_2}, \bar{T}_{\tau_2})$ .

Diketahui bahwa titik kesetimbangan  $N$  memenuhi  $f_i(N) = 0$  untuk  $i = 1, 2, 3$  dan diasumsikan nilai  $\tilde{T}, \tilde{E}, \tilde{H}, \tilde{E}_{\tau_1}, \tilde{T}_{\tau_1}, \tilde{H}_{\tau_2}, \tilde{T}_{\tau_2}$  sangat kecil yang mengakibatkan nilai  $\mathbf{q}$  juga sangat kecil. Hal ini yang menyebabkan suku nonlinier disekitar  $\phi_1(\mathbf{q})$  dapat diabaikan karena nilainya mendekati nol. Jadi diperoleh bentuk linier dari Pers. (4.7) sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= \bar{T} \frac{\partial f_1(N)}{\partial T} + \bar{E} \frac{\partial f_1(N)}{\partial E} + \bar{H} \frac{\partial f_1(N)}{\partial H} + \bar{E}_{\tau_1} \frac{\partial f_1(N)}{\partial E_{\tau_1}} + \bar{T}_{\tau_1} \frac{\partial f_1(N)}{\partial T_{\tau_1}} + \bar{T}_{\tau_2} \frac{\partial f_1(N)}{\partial T_{\tau_2}} + \bar{H}_{\tau_2} \frac{\partial f_1(N)}{\partial H_{\tau_2}}, \\ \frac{dE}{dt} &= \bar{T} \frac{\partial f_2(N)}{\partial T} + \bar{E} \frac{\partial f_2(N)}{\partial E} + \bar{H} \frac{\partial f_2(N)}{\partial H} + \bar{E}_{\tau_1} \frac{\partial f_2(N)}{\partial E_{\tau_1}} + \bar{T}_{\tau_1} \frac{\partial f_2(N)}{\partial T_{\tau_1}} + \bar{T}_{\tau_2} \frac{\partial f_2(N)}{\partial T_{\tau_2}} + \bar{H}_{\tau_2} \frac{\partial f_2(N)}{\partial H_{\tau_2}}, \\ \frac{dH}{dt} &= \bar{T} \frac{\partial f_3(N)}{\partial T} + \bar{E} \frac{\partial f_3(N)}{\partial E} + \bar{H} \frac{\partial f_3(N)}{\partial H} + \bar{E}_{\tau_1} \frac{\partial f_3(N)}{\partial E_{\tau_1}} + \bar{T}_{\tau_1} \frac{\partial f_3(N)}{\partial T_{\tau_1}} + \bar{T}_{\tau_2} \frac{\partial f_3(N)}{\partial T_{\tau_2}} + \bar{H}_{\tau_2} \frac{\partial f_3(N)}{\partial H_{\tau_2}}. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Pers. (4.8) dapat dituliskan ke dalam bentuk matriks :

$$\begin{bmatrix} \frac{dT}{dt} \\ \frac{dE}{dt} \\ \frac{dH}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial T} & \frac{\partial f_1}{\partial E} & \frac{\partial f_1}{\partial H} \\ \frac{\partial f_2}{\partial T} & \frac{\partial f_2}{\partial E} & \frac{\partial f_2}{\partial H} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial E} & \frac{\partial f_3}{\partial H} \end{bmatrix}_{(N)} \begin{bmatrix} T \\ E \\ H \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial T_{\tau_1}} & \frac{\partial f_1}{\partial E_{\tau_1}} & \frac{\partial f_1}{\partial H_{\tau_1}} \\ \frac{\partial f_2}{\partial T_{\tau_1}} & \frac{\partial f_2}{\partial E_{\tau_1}} & \frac{\partial f_2}{\partial H_{\tau_1}} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T_{\tau_1}} & \frac{\partial f_3}{\partial E_{\tau_1}} & \frac{\partial f_3}{\partial H_{\tau_1}} \end{bmatrix}_{(N)} \begin{bmatrix} T_{\tau_1} \\ E_{\tau_1} \\ H_{\tau_1} \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial T_{\tau_2}} & \frac{\partial f_1}{\partial E_{\tau_2}} & \frac{\partial f_1}{\partial H_{\tau_2}} \\ \frac{\partial f_2}{\partial T_{\tau_2}} & \frac{\partial f_2}{\partial E_{\tau_2}} & \frac{\partial f_2}{\partial H_{\tau_2}} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T_{\tau_2}} & \frac{\partial f_3}{\partial E_{\tau_2}} & \frac{\partial f_3}{\partial H_{\tau_2}} \end{bmatrix}_{(N)} \begin{bmatrix} T_{\tau_2} \\ E_{\tau_2} \\ H_{\tau_2} \end{bmatrix} \quad (4.9)$$

Karena  $T_{\tau_i}, E_{\tau_i}, H_{\tau_i}$  adalah variabel yang bergantung pada  $t - \tau_i$  untuk  $i = 1, 2$  maka Pers. (4.9) menjadi

$$\begin{bmatrix} \dot{T}(t) \\ \dot{E}(t) \\ \dot{H}(t) \end{bmatrix} = J_0 \begin{bmatrix} T(t) \\ E(t) \\ H(t) \end{bmatrix} + J_1 \begin{bmatrix} T(t - \tau_1) \\ E(t - \tau_1) \\ H(t - \tau_1) \end{bmatrix} + J_2 \begin{bmatrix} T(t - \tau_2) \\ E(t - \tau_2) \\ H(t - \tau_2) \end{bmatrix} \quad (4.10)$$

Diketahui :

$$f_1 = aT(1 - bT) - nET$$

$$f_2 = s_1 + k_1 \frac{E(t - \tau_1)T(t - \tau_1)}{\alpha + T(t - \tau_1)} - k_2 E(t - \tau_1)T(t - \tau_1) - d_1 E + \rho EH \quad (4.11)$$

$$f_3 = s_2 + k_2 H(t - \tau_2)T(t - \tau_2) - d_2 H$$

maka matriks  $J_0, J_1, J_2$  dihitung sebagai :

$$J_0 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial T} & \frac{\partial f_1}{\partial E} & \frac{\partial f_1}{\partial H} \\ \frac{\partial f_2}{\partial T} & \frac{\partial f_2}{\partial E} & \frac{\partial f_2}{\partial H} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial E} & \frac{\partial f_3}{\partial H} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} u & -nT & 0 \\ 0 & v & \rho E \\ 0 & 0 & -d_2 \end{bmatrix}, \quad \text{dimana : } u = a(1 - bT) - n\tilde{E}$$

$$v = \rho\tilde{H} - d_1$$

$$J_1 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial T_{\tau_1}} & \frac{\partial f_1}{\partial E_{\tau_1}} & \frac{\partial f_1}{\partial H_{\tau_1}} \\ \frac{\partial f_2}{\partial T_{\tau_1}} & \frac{\partial f_2}{\partial E_{\tau_1}} & \frac{\partial f_2}{\partial H_{\tau_1}} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T_{\tau_1}} & \frac{\partial f_3}{\partial E_{\tau_1}} & \frac{\partial f_3}{\partial H_{\tau_1}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ m & n & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \quad \text{dimana: } m = (k_1 - k_2)\tilde{E}(t - \tau_1)$$

$$n = (k_1 - k_2)\tilde{I}(t - \tau_1),$$

$$J_2 = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial T_{\tau_2}} & \frac{\partial f_1}{\partial E_{\tau_2}} & \frac{\partial f_1}{\partial H_{\tau_2}} \\ \frac{\partial f_2}{\partial T_{\tau_2}} & \frac{\partial f_2}{\partial E_{\tau_2}} & \frac{\partial f_2}{\partial H_{\tau_2}} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T_{\tau_2}} & \frac{\partial f_3}{\partial E_{\tau_2}} & \frac{\partial f_3}{\partial H_{\tau_2}} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ r & 0 & s \end{bmatrix} \quad \text{dimana : } r = k_2\tilde{H}(t - \tau_2)$$

$$s = k_2\tilde{I}(t - \tau_2).$$

Selanjutnya akan dilakukan analisis kestabilan lokal dari solusi kesetimbangan pada Pers. (4.5). Misalkan :

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = \begin{bmatrix} \dot{T}(t) \\ \dot{E}(t) \\ \dot{H}(t) \end{bmatrix}; \mathbf{x}(t) = \begin{bmatrix} T(t) \\ E(t) \\ H(t) \end{bmatrix}; \mathbf{x}(t - \tau_1) = \begin{bmatrix} T(t - \tau_1) \\ E(t - \tau_1) \\ H(t - \tau_1) \end{bmatrix}; \mathbf{x}(t - \tau_2) = \begin{bmatrix} T(t - \tau_2) \\ E(t - \tau_2) \\ H(t - \tau_2) \end{bmatrix} \quad (4.12)$$

Dengan mensubstitusi Pers. (4.12) ke Pers. (4.10) diperoleh :

$$\dot{\mathbf{x}}(t) = J_0 \mathbf{x}(t) + J_1 \mathbf{x}(t - \tau_1) + J_2 \mathbf{x}(t - \tau_2) . \quad (4.13)$$

Asumsikan  $\mathbf{x}(t) = \mathbf{y} e^{\lambda t}$  adalah solusi dari Pers. (4.13) dimana  $\mathbf{y}$  adalah vektor tak nol dan  $\lambda$  adalah suatu scalar. Solusi tersebut akan memenuhi :

$$\lambda \mathbf{y} e^{\lambda t} = J_0 \mathbf{y} e^{\lambda t} + J_1 \mathbf{y} e^{\lambda(t - \tau_1)} + J_2 \mathbf{y} e^{\lambda(t - \tau_2)} ,$$

atau dapat dituliskan dalam bentuk :

$$\begin{aligned} J_0 \mathbf{y} e^{\lambda t} + J_1 \mathbf{y} e^{\lambda(t - \tau_1)} + J_2 \mathbf{y} e^{\lambda(t - \tau_2)} - \lambda \mathbf{y} e^{\lambda t} &= \mathbf{0} \\ (J_0 + J_1 e^{-\lambda \tau_1} + J_2 e^{-\lambda \tau_2} - \lambda I) \mathbf{y} e^{\lambda t} &= \mathbf{0} \\ (J_0 + J_1 e^{-\lambda \tau_1} + J_2 e^{-\lambda \tau_2} - \lambda I) \mathbf{y} &= \mathbf{0} \end{aligned} \quad (4.14)$$

dengan  $I$  adalah matriks identitas berukuran  $3 \times 3$  . Pers. (4.14) akan memiliki solusi tak trivial ( $\mathbf{y} \neq 0$ ) jika dan hanya jika :

$$\det (J_0 + J_1 e^{-\lambda \tau_1} + J_2 e^{-\lambda \tau_2} - \lambda I) = 0 . \quad (4.15)$$

Substitusi matriks  $J_0, J_1, J_2$  ke Pers. (4.15) sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} \det \left( \begin{bmatrix} u & -nT & 0 \\ 0 & v & \rho E \\ 0 & 0 & -d_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ m & n & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} e^{-\lambda \tau_1} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ r & 0 & s \end{bmatrix} e^{-\lambda \tau_2} - \lambda \begin{bmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \right) &= 0 , \\ \det \left( \begin{bmatrix} u & -nT & 0 \\ 0 & v & \rho E \\ 0 & 0 & -d_2 \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ me^{-\lambda \tau_1} & ne^{-\lambda \tau_1} & 0 \\ 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \right. \\ \left. + \begin{bmatrix} 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 \\ re^{-\lambda \tau_2} & 0 & se^{-\lambda \tau_2} \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} \right) &= 0 \end{aligned}$$

$$\det \begin{bmatrix} u - \lambda & -nT & 0 \\ me^{-\lambda\tau_1} & v + ne^{-\lambda\tau_1} - \lambda & \rho E \\ re^{-\lambda\tau_2} & 0 & se^{-\lambda\tau_2} - d_2 - \lambda \end{bmatrix} = 0. \quad (4.16)$$

Dalam bentuk polynomial, persamaan karakteristik dapat dituliskan sebagai berikut :

$$\lambda^3 + \Delta_1\lambda^2 + \Delta_2\lambda + (\Delta_3\lambda + \Delta_4)e^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} + (\Delta_5\lambda^2 - \Delta_6\lambda + \Delta_7)e^{-\lambda\tau_2} + (\Delta_8\lambda^2 + \Delta_9\lambda - \Delta_{10})e^{-\lambda\tau_1} - \Delta_{11} = 0, \quad (4.17)$$

dengan

$$\begin{aligned} \Delta_1 &= u + v + d_2, \\ \Delta_2 &= (u + v)d_2 - uv, \\ \Delta_3 &= -ns, \\ \Delta_4 &= ns(u + mT), \\ \Delta_5 &= s, \\ \Delta_6 &= (u + v)s, \\ \Delta_7 &= uv - nT\rho Er, \\ \Delta_8 &= n, \\ \Delta_9 &= nd_2 - un - nmT, \\ \Delta_{10} &= (u + mT)nd_2, \\ \Delta_{11} &= uvd_2. \end{aligned}$$

Perhatikan bahwa Pers. (4.17) dapat dipandang sebagai fungsi yang implisit terhadap  $\lambda$  karena mengandung bentuk eksponen yaitu  $e^{-\lambda}$  sehingga sulit untuk mencari nilai-nilai akarnya secara eksplisit. Karena hal tersebut, maka solusi dari Pers. (4.17) akan dianalisis dengan membagi kedalam tiga kasus yaitu ketika  $\tau_1 = \tau_2 = 0$  dan  $\tau_1 > 0, \tau_2 = 0$ , dan  $\tau_1\tau_2 > 0$ .

### **Kasus I $\tau_1 = \tau_2 = 0$**

Jika diasumsikan  $\tau_1 = \tau_2 = 0$  maka Pers. (4.17) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\lambda^3 + a_1\lambda^2 + a_2\lambda + a_3 = 0 \quad (4.18)$$

dengan

$$a_1 = \Delta_1 + \Delta_5 + \Delta_8$$

$$a_2 = \Delta_2 + \Delta_3 - \Delta_6 + \Delta_9$$

$$a_3 = \Delta_4 + \Delta_7 - \Delta_{10} - \Delta_{11}$$

Berdasarkan kriteria kestabilan Routh-Hurwitz, Pers.(4.18) akan menghasilkan akar-akar dengan bagian real bernilai negatif jika dan hanya jika memenuhi syarat-syarat (V1) berikut :

$$1. H_1 = |a_1| > 0$$

$$= \Delta_1 + \Delta_5 + \Delta_8 > 0$$

$$2. H_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ 1 & a_2 \end{vmatrix} > 0$$

$$= a_1 a_2 - a_3 > 0 = a_1 a_2 > a_3$$

$$= (\Delta_1 + \Delta_5 + \Delta_8)(\Delta_2 + \Delta_3 - \Delta_6 + \Delta_9) > (\Delta_4 + \Delta_7 - \Delta_{10} - \Delta_{11})$$

$$3. H_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & 0 \\ 1 & a_2 & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix} > 0$$

$$= a_1 a_2 a_3 - (a_3)^2 > 0$$

$$= a_1 a_2 a_3 > (a_3)^2$$

$$= (\Delta_1 + \Delta_5 + \Delta_8)(\Delta_2 + \Delta_3 - \Delta_6 + \Delta_9)(\Delta_4 + \Delta_7 - \Delta_{10} - \Delta_{11}) > (\Delta_4 + \Delta_7 - \Delta_{10} - \Delta_{11})^2$$

### **Kasus II** $\tau_1 > 0, \tau_2 = 0$

Diasumsikan bahwa tubuh baru pertama kali terpapar sel tumor sehingga terjadi penundaan pada proses pembentukan HTC's sehingga diperoleh  $\tau_1 > 0, \tau_2 = 0$ , maka Pers. (4.17) menjadi

$$\lambda^3 + A_1 \lambda^2 + A_2 \lambda + A_3 + (A_4 \lambda^2 + A_5 \lambda - A_6) e^{-\lambda \tau_1} = 0 \quad (4.19)$$

dimana :  $A_1 = \Delta_1 + \Delta_5$ ,



$$A_2 = \Delta_2 - \Delta_6,$$

$$A_3 = \Delta_7 - \Delta_{11},$$

$$A_4 = \Delta_8,$$

$$A_5 = \Delta_3 - \Delta_9,$$

$$A_6 = \Delta_4 - \Delta_{10}.$$

Ketika  $\tau_1 > 0$  maka nilai eigen Pers. (4.19) akan bergantung pada  $\tau_1$ . Untuk mengetahui apakah  $N$  stabil saat  $\tau_1 > 0$  maka analisa dilakukan dengan memisalkan nilai eigen dari Pers. (4.19) berbentuk imajiner yaitu  $\lambda = \pm i\omega, \omega \in \mathbb{R}$ . dengan mensubstitusi  $\lambda = i\omega$  ke Pers. (4.19) maka diperoleh

$$-i\omega^3 - A_1\omega^2 + A_2i\omega + A_3 + (-A_4\omega^2 + A_5(i\omega) - A_6)e^{-i\omega\tau_1} = 0. \quad (4.20)$$

Diketahui bahwa  $e^{-i\omega\tau_1} = \cos(\omega\tau_1) - i\sin(\omega\tau_1)$ , maka Pers.(4.20) menjadi

$$-i\omega^3 - A_1\omega^2 + A_2i\omega + A_3 - A_4\omega^2 \cos(\omega\tau_1) + A_4\omega^2 i \sin(\omega\tau_1) + A_5i\omega \cos(\omega\tau_1) + A_5\omega \sin(\omega\tau_1) + A_6 \cos(\omega\tau_1) - A_6i \sin(\omega\tau_1) = 0.$$

Pers. (4.20) akan bernilai benar jika bagian real dan imajineranya bernilai nol, yaitu :

$$-A_1\omega^2 + A_3 - A_4\omega^2 \cos(\omega\tau_1) + A_5\omega \sin(\omega\tau_1) + A_6 \cos(\omega\tau_1) = 0, \quad (4.21)$$

$$i[-\omega^3 + A_2\omega + A_4\omega^2 \sin(\omega\tau_1) + A_5\omega \cos(\omega\tau_1) - A_6 \sin(\omega\tau_1)] = 0. \quad (4.22)$$

Dari Pers. (4.21) diperoleh nilai  $\sin(\omega\tau_1)$  dan  $\cos(\omega\tau_1)$  sebagai berikut :

$$\sin(\omega\tau_1) = \frac{A_1\omega^2 - A_3 + A_4\omega^2 \cos(\omega\tau_1) - A_6 \cos(\omega\tau_1)}{A_5\omega}, \quad (4.23)$$

$$\cos(\omega\tau_1) = \frac{-A_1\omega^2 + A_3 + A_5\omega \sin(\omega\tau_1)}{A_4\omega^2 - A_6}. \quad (4.24)$$

Dari Pers. (4.22) diperoleh nilai  $\sin(\omega\tau_1)$  dan  $\cos(\omega\tau_1)$  yaitu :

$$\sin(\omega\tau_1) = \frac{\omega^3 - A_2\omega - A_5\omega \cos(\omega\tau_1)}{A_4\omega^2 - A_6}, \quad (4.25)$$

$$\cos(\omega\tau_1) = \frac{\omega^3 - A_2\omega - A_4\omega^2 \sin(\omega\tau_1) + A_6 \sin(\omega\tau_1)}{A_5\omega}. \quad (4.26)$$

Dengan menggunakan Pers.(4.23) dan (4.25) diperoleh

$$\frac{A_1\omega^2 - A_3 + A_4\omega^2 \cos(\omega\tau_1) - A_6 \cos(\omega\tau_1)}{A_5\omega} = \frac{\omega^3 - A_2\omega - A_5\omega \cos(\omega\tau_1)}{A_4\omega^2 - A_6}.$$

Misalkan  $a_1 = A_5\omega$  dan  $a_2 = A_4\omega^2 - A_6$ , maka

$$a_2[A_1\omega^2 - A_3 + a_2 \cos(\omega\tau_1)] = a_1[\omega^3 - A_2\omega - a_1 \cos(\omega\tau_1)]$$

atau

$$\cos(\omega\tau_1) = \frac{a_1[\omega^3 - A_2\omega] - a_2[A_1\omega^2 - A_3]}{a_1^2 + a_2^2}. \quad (4.27)$$

Dengan menggunakan Pers.(4.24) dan (4.26) diperoleh

$$\frac{-A_1\omega^2 + A_3 + a_1 \sin(\omega\tau_1)}{a_2} = \frac{\omega^3 - A_2\omega - a_2 \sin(\omega\tau_1)}{a_1}$$

$$\sin(\omega\tau_1) = \frac{a_1(A_1\omega^2 - A_3) + a_2(\omega^3 - A_2\omega)}{a_1^2 + a_2^2}. \quad (4.28)$$

Misalkan  $a_3 = A_1\omega^2 - A_3$  dan  $a_4 = \omega^3 - A_2\omega$ , maka diperoleh

$$\cos(\omega\tau_1) = \frac{a_1 a_4 - a_2 a_3}{a_1^2 + a_2^2}, \quad (4.29)$$

$$\sin(\omega\tau_1) = \frac{a_1 a_3 + a_2 a_4}{a_1^2 + a_2^2}. \quad (4.30)$$

Dapat dilihat bahwa  $\omega$  merupakan solusi dari Pers.(4.29) dan (4.30) maka  $-\omega$  juga merupakan solusi dari kedua persamaan tersebut. Selanjutnya yang akan ditentukan hanya solusi positif dari  $\omega$ . Jumlahkan kedua ruas pada Pers. (4.29) dan (4.30) diperoleh

$$(a_1^2 + a_2^2)^2 = (a_1 a_4 - a_2 a_3)^2 + (a_1 a_3 + a_2 a_4)^2$$

$$(a_1^2 + a_2^2)^2 = (a_1 a_4)^2 - (a_1 a_3)^2 - 2a_1 a_4 a_2 a_3 + 2a_1 a_3 a_2 a_4 + (a_2 a_3)^2 + (a_2 a_4)^2$$

$$(a_1^2 + a_2^2)^2 = (a_1^2 + a_2^2)(a_3^2 + a_4^2)$$

$$a_1^2 + a_2^2 = a_3^2 + a_4^2$$

$$(A_5\omega)^2 + (A_4\omega^2 - A_6)^2 = (A_1\omega^2 - A_3)^2 + (\omega^3 - A_2\omega)^2$$

$$A_5^2\omega^2 + A_4^2\omega^4 + A_6^2 - 2A_4A_6\omega^2 = A_1^2\omega^4 + A_3^2 - 2A_1A_3\omega^2 + \omega^6 + A_2^2\omega^2 - 2A_2\omega^4$$

$$\omega^6 + (A_1^2 - A_4^2 - 2A_2)\omega^4 + (A_2^2 - A_5^2 + 2A_4A_6 - 2A_1A_3)\omega^2 + A_3^2 - A_6^2 = 0. \quad (4.31)$$

Misalkan  $h_2 = A_1^2 - A_4^2 - 2A_2$ ,  $h_1 = A_2^2 - A_5^2 + 2A_4A_6 - 2A_1A_3$ ,  $h_0 = A_3^2 - A_6^2$ ,  
maka Pers.(4.31) dapat dituliskan kembali dalam bentuk

$$\omega^6 + h_2\omega^4 + h_1\omega^2 + h_0 = 0.$$

Jika  $y = \omega^2$  maka diperoleh :

$$F(y) = y^3 + h_2y^2 + h_1y + h_0 = 0. \quad (4.32)$$

Asumsikan

$$(V2) \quad h_0 < 0 \text{ atau } A_3^2 - A_6^2 < 0$$

$$h_1 > 0 \text{ atau } A_2^2 - A_5^2 + 2A_4A_6 > 0$$

$$h_2 < 0 \text{ atau } A_1^2 - A_4^2 - 2A_2 < 0$$

Fungsi  $F$  memiliki tiga akar positif jika dan hanya jika asumsi (V2) terpenuhi (penjabaran V2 diberikan pada Lampiran 2). Misalkan akar-akar dari  $F$  dilambangkan dengan  $y_l$ ,  $l = 0,1,2$  maka  $\omega_l = \sqrt{y_l}$ . Ketika  $y > 0$ , Pers.(4.19) memiliki akar imajiner murni sehingga sistem akan mengalami Bifurkasi Hopf. Syarat agar sistem mengalami Bifurkasi Hopf dapat dilihat dari tanda  $\frac{d \operatorname{Re}(\lambda)}{dt}$ .

Apabila Pers. (4.29) dan (4.30) dievaluasi pada  $\omega_l$  maka diperoleh

$$\cos(\omega_l \tau_1) = \frac{(A_5 \omega_l)(\omega_l^3 - A_2 \omega_l) - (A_4 \omega_l^2 - A_6)(A_1 \omega_l^2 - A_3)}{(A_5 \omega_l)^2 + (A_4 \omega_l^2 - A_6)^2},$$

$$\sin(\omega_l \tau_1) = \frac{(A_5 \omega_l)(A_1 \omega_l^2 - A_3) + (A_4 \omega_l^2 - A_6)(\omega_l^3 - A_2 \omega_l)}{(A_5 \omega_l)^2 + (A_4 \omega_l^2 - A_6)^2}.$$

Solusi dari persamaan di atas yaitu :

$$\omega_l \tau_1 = \arccos \left[ \frac{(A_5 \omega_l)(\omega_l^3 - A_2 \omega_l) - (A_4 \omega_l^2 - A_6)(A_1 \omega_l^2 - A_3)}{(A_5 \omega_l)^2 + (A_4 \omega_l^2 - A_6)^2} \right] \quad \text{jika } \sin(\omega_l \tau_1) > 0 \quad \text{dan}$$

$$\omega_l \tau_1 = 2\pi - \arccos \left[ \frac{(A_5 \omega_l)(\omega_l^3 - A_2 \omega_l) - (A_4 \omega_l^2 - A_6)(A_1 \omega_l^2 - A_3)}{(A_5 \omega_l)^2 + (A_4 \omega_l^2 - A_6)^2} \right] \quad \text{jika } \sin(\omega_l \tau_1) \leq 0.$$

Jika didefinisikan dua barisan  $\{\tau_{1,l}^{1,j}\}$  dan  $\{\tau_{1,l}^{2,j}\}$  untuk  $l = 1,2,3$  dan  $j \in \mathbb{N}$  maka diperoleh

$$\{\tau_{1,l}^{1,j}\} = \frac{1}{\omega_l} \arccos \frac{(A_5 \omega_l)(\omega_l^3 - A_2 \omega_l) - (A_4 \omega_l^2 - A_6)(A_1 \omega_l^2 - A_3)}{(A_5 \omega_l)^2 + (A_4 \omega_l^2 - A_6)^2} + \frac{2j\pi}{\omega_l}$$

$$\{\tau_{1,l}^{2,j}\} = \frac{2\pi}{\omega_l} - \frac{1}{\omega_l} \arccos \frac{(A_5 \omega_l)(\omega_l^3 - A_2 \omega_l) - (A_4 \omega_l^2 - A_6)(A_1 \omega_l^2 - A_3)}{(A_5 \omega_l)^2 + (A_4 \omega_l^2 - A_6)^2} + \frac{2j\pi}{\omega_l}.$$

#### Lemma 4.1

Misalkan  $\tau_{1,l}^*$  mewakili sebuah anggota dari barisan  $\{\tau_{1,l}^{1,j}\}$  atau  $\{\tau_{1,l}^{2,j}\}$  yang bersesuaian dengan  $\omega_l(\tau_{1,l}^* = \tau_{1,l}^{1,j}$  atau  $\tau_{1,l}^* = \tau_{1,l}^{2,j})$ . Untuk  $\tau_1 = \tau_{1,l}^*$ , Pers.(4.19) memiliki sepasang akar imajiner murni yaitu  $\pm i \omega_l$  yang memenuhi

$$\text{sign} \left\{ \left. \frac{d \operatorname{Re}(\lambda)}{d \tau_1} \right|_{\tau_1 = \tau_1^*} \right\} = \text{sign} \{F'(\omega_l^2)\}$$

#### Bukti :

Berdasarkan penjabaran sebelum Lemma 4.1, ketika  $\tau_1 = \tau_{1,l}^*$ , maka  $\pm i \omega$  adalah sepasang akar imajiner murni dari Pers. (4.19). Untuk  $\tau_1 > 0$ , nilai eigen akan bergantung terhadap  $\tau_1$  yaitu  $\lambda(\tau_1) = v(\tau_1) + i \omega(\tau_1)$  adalah solusi dari Pers.(4.19) dimana  $v(\tau_{1,l}^*) = 0$  dan  $\omega(\tau_{1,l}^*) = \omega_l$ . Jika Pers. (4.19) terdeferensialkan terhadap  $\tau_1$  maka diperoleh

$$\frac{\partial F(\lambda, \tau_1)}{\partial \tau_1} d\lambda + \frac{\partial F(\lambda, \tau_1)}{\partial \lambda} d\tau_1 = 0$$

$$\left\{ 3\lambda^2 + 2A_1\lambda + A_2 + [(2A_4\lambda + A_5)e^{-\lambda\tau_1} - (A_4\lambda^2 + A_5\lambda - A_6)\tau_1 e^{-\lambda\tau_1}] \right\} \frac{d\lambda}{d\tau_1} = \lambda(A_4\lambda^2 + A_5\lambda - A_6)e^{-\lambda\tau_1}.$$

Berdasarkan Pers.(4.19) diketahui

$$e^{-\lambda\tau_1} = -\frac{\lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3}{A_4\lambda^2 + A_5\lambda - A_6},$$

maka

$$\left( \frac{d\lambda}{d\tau_1} \right)^{-1} = -\frac{3\lambda^2 + A_1\lambda + A_2}{\lambda(\lambda^3 + A_1\lambda^2 + A_2\lambda + A_3)} + \frac{2A_4\lambda + A_5}{\lambda(A_4\lambda^2 + A_5\lambda - A_6)} - \frac{\tau_1}{\lambda}$$

$$\begin{aligned}
\left( \frac{d\lambda}{d\tau_1} \right)_{\tau_1=\tau_1^*}^{-1} &= - \frac{3(i\omega_l)^2 + A_1(i\omega_l) + A_2}{(i\omega_l)((i\omega_l)^3 + A_1(i\omega_l)^2 + A_2(i\omega_l) + A_3)} + \frac{2A_4(i\omega_l) + A_5}{(i\omega_l)(A_4(i\omega_l)^2 + A_5(i\omega_l) - A_6)} - \frac{\tau_1}{(i\omega_l)} \\
&= - \frac{-3\omega_l^2 + A_1i\omega_l + A_2}{(\omega_l^4 - A_1i\omega_l^3 - A_2\omega_l^2 + A_3i\omega_l)} + \frac{2A_4i\omega_l + A_5}{(-A_4i\omega_l^3 - A_5\omega_l^2 - A_6i\omega_l)} - \frac{\tau_1}{(i\omega_l)} \cdot \frac{i\omega_l}{i\omega_l} \\
&= \frac{1}{\omega_l^2} \left[ i\tau_{1,l}^* \omega_l - \frac{-3\omega_l^3 + A_1i\omega_l^2 + A_2\omega_l}{(\omega_l^3 - A_1i\omega_l^2 - A_2\omega_l + A_3i)} + \frac{2A_4i\omega_l^2 + A_5\omega_l}{(-A_4i\omega_l^2 - A_5\omega_l - A_6i)} \right]. \tag{4.33}
\end{aligned}$$

Misalkan  $A = - \frac{A_2\omega_l - 3\omega_l^3 + iA_1\omega_l^2}{\omega_l^3 - A_2\omega_l + i(-A_1\omega_l^2 + A_3)}$ ,

$$B = \frac{A_5\omega_l + 2A_4\omega_l^2 i}{-A_5\omega_l + i(-A_4\omega_l^2 - A_6)}$$

maka Pers.(4.33) dapat ditulis kembali menjadi

$$\left( \frac{d\lambda}{d\tau_1} \right)_{\tau_1=\tau_1^*}^{-1} = \frac{1}{\omega_l^2} [i\tau_{1,l}^* \omega_l + A + B]$$

Kalikan masing-masing dengan konjugat untuk menentukan bagian real A dan B maka diperoleh :

$$\begin{aligned}
\text{Re}(A) &= - \frac{A_2\omega_l - 3\omega_l^3 + iA_1\omega_l^2}{\omega_l^3 - A_2\omega_l + i(-A_1\omega_l^2 + A_3)} \cdot \frac{\omega_l^3 - A_2\omega_l + i(-A_1\omega_l^2 + A_3)}{\omega_l^3 - A_2\omega_l + i(-A_1\omega_l^2 + A_3)}, \\
&= \frac{3\omega_l^6 + (A_1^2 - A_2 - 3A_2)\omega_l^4 + (A_2^2 - A_1A_3)\omega_l^2}{\omega_l^6 + (A_1^2 - 2A_2)\omega_l^4 + (A_2^2 - 2A_1A_3)\omega_l^2 + A_3^2},
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\text{Re}(B) &= \frac{A_5\omega_l + 2A_4\omega_l^2 i}{-A_5\omega_l + i(-A_4\omega_l^2 - A_6)} \cdot \frac{-A_5\omega_l + i(-A_4\omega_l^2 - A_6)}{-A_5\omega_l + i(-A_4\omega_l^2 - A_6)}, \\
&= \frac{2A_4^2\omega_l^4 + (2A_4A_6 - A_5^2)\omega_l^2}{A_4^2\omega_l^4 + (A_5^2 - 2A_4A_6)\omega_l^2 + A_6^2}.
\end{aligned}$$

Sehingga

$$\begin{aligned}
\text{Re} \left[ \left( \frac{d\lambda}{d\tau_1} \right)_{\tau_1=\tau_1^*}^{-1} \right] &= \frac{1}{\omega_l^2} [\text{Re}(A) + \text{Re}(B)] \\
&= \frac{1}{\omega_l^2} \left[ \frac{3\omega_l^6 + (A_1^2 - A_2 - 3A_2)\omega_l^4 + (A_2^2 - A_1A_3)\omega_l^2}{\omega_l^6 + (A_1^2 - 2A_2)\omega_l^4 + (A_2^2 - 2A_1A_3)\omega_l^2 + A_3^2} + \frac{2A_4^2\omega_l^4 + (2A_4A_6 - A_5^2)\omega_l^2}{A_4^2\omega_l^4 + (A_5^2 - 2A_4A_6)\omega_l^2 + A_6^2} \right]
\end{aligned}$$

Berdasarkan (4.31) diketahui bahwa :

$$\omega^6 + (A_1^2 - 2A_2)\omega^4 + (A_2^2 - 2A_1A_3)\omega^2 + A_3^2 = A_4^2\omega^4 + (A_5^2 - 2A_4A_6)\omega^2 + A_6^2$$

sehingga

$$\operatorname{Re} \left[ \left( \frac{d\lambda}{d\tau_1} \right)_{\tau_1=\tau_1^*}^{-1} \right] = \frac{\varphi}{A_4^2\omega_l^4 + (A_5^2 - 2A_4A_6)\omega^2 + A_6^2}, \quad (4.34)$$

dengan  $\varphi = 3\omega_l^4 + (A_1^2 - A_2 - 3A_2 + 2A_4^2)\omega_l^2 + A_2^2 - A_5^2 - A_1A_3 + 2A_4A_6$ .

Berdasarkan Pers. (4.32) diperoleh  $F'(y)$  sebagai berikut :

$$\begin{aligned} F'(y) &= 3y^2 + 2h_2y + h_1 \\ F'(\omega_l^2) &= 3\omega_l^4 + 2h_2\omega_l^2 + h_1. \end{aligned} \quad (4.35)$$

Jika Pers. (4.35) disubstitusi ke Pers. (4.34) diperoleh :

$$\operatorname{Re} \left[ \left( \frac{d\lambda}{d\tau_1} \right)_{\tau_1=\tau_1^*}^{-1} \right] = \frac{F'(\omega_l^2)}{(A_4\omega_l^2 - A_6)^2 + A_5^2\omega^2}.$$

Karena  $\operatorname{sign} \left\{ \operatorname{Re} \left[ \left( \frac{d\lambda}{d\tau_1} \right)_{\tau_1=\tau_{1,j}^*}^{-1} \right] \right\} = \operatorname{sign} \left\{ \frac{d \operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau_1} \Big|_{\tau_1=\tau_{1,j}^*} \right\}$  maka diperoleh

$$\operatorname{sign} \left\{ \frac{d \operatorname{Re}(\lambda)}{d\tau_1} \Big|_{\tau_1=\tau_{1,j}^*} \right\} = \operatorname{sign} \{ F'(\omega_l^2) \}.$$

Berdasarkan analisis diatas maka kestabilan dari titik kesetimbangan  $N$  ketika  $\tau_1 > 0$  yang dijelaskan oleh Teorema (4.1)

### **Teorema 4.1**

Asumsikan bahwa (V1) dan (V2) terpenuhi. Misalkan  $\tau_2^* = \tau_{1,l_0}^{i_0, j_0} = \min_{l=1,2,3; j \in N}$

$\{ \tau_{1,l}^{1,j}, \tau_{1,l}^{2,j} \}$ . Titik kesetimbangan  $N$  stabil asimtotik lokal ketika  $\tau_1 < \tau_1^*$  dan Bifurkasi Hopf muncul pada titik kesetimbangan  $N$  ketika  $\tau_1 = \tau_1^*$  jika dan hanya jika  $F'(\omega_l^2) > 0$ .

### **Kasus III $\tau_1\tau_2 > 0$ ,**

Persamaan karakteristik dari sistem ini untuk kasus  $\tau_1\tau_2 > 0$  sama dengan Pers. (4.17) yaitu :

$$\lambda^3 + \Delta_1\lambda^2 + \Delta_2\lambda + (\Delta_3\lambda + \Delta_4)e^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} + (\Delta_5\lambda^2 - \Delta_6\lambda + \Delta_7)e^{-\lambda\tau_2} + (\Delta_8\lambda^2 + \Delta_9\lambda - \Delta_{10})e^{-\lambda\tau_1} - \Delta_{11} = 0, \quad (4.36)$$

#### Lemma 4.2

*Jika akar-akar dari Pers.(4.19) memiliki bagian real negatif untuk  $\tau_1 > 0$  maka terdapat  $\tau_2^*(\tau_1) > 0$  sedemikian sehingga akar-akar dari Pers. (4.17) memiliki bagian real negatif ketika  $\tau_2 < \tau_2^*(\tau_1)$ .*

**Bukti :** Asumsikan Pers.(4.19) tidak memiliki akar dengan bagian real tak negatif untuk  $\tau_1 > 0$ . Jadi, Pers.(4.17) dengan  $\tau_1 > 0$  dan  $\tau_2 = 0$  tidak memiliki akar dengan bagian real bernilai tak negatif. Dengan menganggap  $\tau_2$  sebagai suatu parameter maka Pers. (4.17) bersifat analitik terhadap  $\lambda$  dan  $\tau_2$ . Ketika  $\tau_2$  meningkat, kestabilan titik kesetimbangan akan hilang jika akar imajiner murni muncul. Karena Pers. (4.17) dengan  $\tau_2 = 0$  tidak memiliki akar dengan bagian real bernilai tak negatif maka terdapat suatu  $\tau_2^*(\tau_1) > 0$  sedemikian sehingga akar dari Pers.(4.17) dengan  $\tau_2 < \tau_2^*(\tau_1)$  memiliki bagian real bernilai negatif.

#### Teorema 4.2

*Asumsikan (V1) dan (V2) terpenuhi. Jika  $\tau_1^*$  didefinisikan seperti pada Teorema 4.1 maka untuk sebarang  $\tau_1 \in [0, \tau_1^*)$  terdapat suatu  $\tau_2^*(\tau_1) > 0$  sedemikian sehingga titik kesetimbangan N stabil asimtotik secara lokal ketika  $\tau_2 \in [0, \tau_2^*)$ .*

**Bukti :** Berdasarkan Teorema 4.1 diperoleh bahwa akar-akar dari Pers. (4.19) memiliki bagian real negatif untuk  $\tau_1 \in [0, \tau_1^*)$ . Pembuktian selanjutnya menggunakan Lemma 4.2.

Pers. (4.36) akan menjadi Pers. (4.19) ketika  $\tau_2 = 0$  dan berdasarkan Teorema 4.1 titik kesetimbangan  $N$  stabil asimtotik secara lokal. Akibatnya ketika  $\tau_2$  meningkat, kestabilan titik kesetimbangan akan hilang jika akar imajiner murni muncul. Maka dari itu akan ditentukan  $\lambda = \pm i\omega, \omega \in \mathfrak{R}$  dengan  $\lambda$  merupakan solusi dari Pers. (4.36). Substitusi  $\lambda = i\omega$  ke Pers. (4.36) diperoleh :

$$-i\omega^3 - \Delta_1\omega^2 + \Delta_2i\omega - \Delta_{11} + (\Delta_3i\omega + \Delta_4)e^{-\lambda(\tau_1+\tau_2)} + (-\Delta_5\omega^2 - \Delta_6i\omega + \Delta_7)e^{-\lambda\tau_2} + (-\Delta_8\omega^2 + \Delta_9i\omega - \Delta_{10})e^{-\lambda\tau_1} = 0. \quad (4.37)$$

Diketahui bahwa :  $e^{-i\omega\tau_i} = \cos(\omega\tau_i) - i\sin(\omega\tau_i), i = 1,2$

$$\begin{aligned} e^{-i\omega(\tau_1+\tau_2)} &= \cos(\omega\tau_1 + \omega\tau_2) - i\sin(\omega\tau_1 + \omega\tau_2) \\ &= \cos(\omega\tau_1)\cos(\omega\tau_2) - \sin(\omega\tau_1)\sin(\omega\tau_2) - i(\sin(\omega\tau_1)\cos(\omega\tau_2) + \\ &\quad \cos(\omega\tau_1)\sin(\omega\tau_2)), \end{aligned}$$

Pers. (4.37) akan bernilai benar jika bagian real dan imajineranya bernilai nol, yaitu:

$$\begin{aligned} -\Delta_1\omega^2 + \Delta_3\omega\sin(\omega\tau_1)\cos(\omega\tau_2) + \Delta_3\omega\cos(\omega\tau_1)\sin(\omega\tau_2) + \Delta_4\omega\cos(\omega\tau_1)\cos(\omega\tau_2) - \\ \Delta_4\omega\sin(\omega\tau_1)\sin(\omega\tau_2) - \Delta_5\omega^2\cos(\omega\tau_2) + \Delta_6\omega\sin(\omega\tau_2) + \Delta_7\cos(\omega\tau_2) - \\ \Delta_8\omega^2\cos(\omega\tau_1) - \Delta_9\omega\sin(\omega\tau_1) - \Delta_{10}\cos(\omega\tau_1) - \Delta_{11} = 0 \end{aligned} \quad (4.38)$$

$$\begin{aligned} i[\omega^3 + \Delta_2\omega + \Delta_3\omega\cos(\omega\tau_1)\cos(\omega\tau_2) - \Delta_3\omega\sin(\omega\tau_1)\sin(\omega\tau_2) - \Delta_4\omega\sin(\omega\tau_1) \\ \cos(\omega\tau_2) - \Delta_4\omega\cos(\omega\tau_1)\sin(\omega\tau_2) + \Delta_5\omega^2\sin(\omega\tau_2) - \Delta_6\omega\cos(\omega\tau_2) - \\ \Delta_7\sin(\omega\tau_2) + \Delta_8\omega^2\sin(\omega\tau_1) + \Delta_9\omega\cos(\omega\tau_1) + \Delta_{10}\sin(\omega\tau_1)] = 0. \end{aligned} \quad (4.39)$$

Misalkan :

$$\begin{aligned} a_1 &= (\Delta_5\omega - \Delta_3\sin(\omega\tau_1) + \Delta_4\cos(\omega\tau_1))\omega - \Delta_7, \\ a_2 &= (\Delta_3\cos(\omega\tau_1) - \Delta_4\sin(\omega\tau_1) + \Delta_6)\omega, \\ a_3 &= -(\Delta_1 + \Delta_8\cos(\omega\tau_1))\omega^2 - \Delta_9\sin(\omega\tau_1) - \Delta_{10}\cos(\omega\tau_1) - \Delta_{11}, \\ a_4 &= -(\omega_2 + \Delta_2 + \Delta_8\omega\sin(\omega\tau_1) + \Delta_9\cos(\omega\tau_1))\omega - \Delta_{10}\sin(\omega\tau_1). \end{aligned}$$

Berdasarkan Pers. (4.38) diperoleh nilai  $\sin(\omega\tau_2)$  dan  $\cos(\omega\tau_2)$  :

$$\sin(\omega\tau_2) = \frac{a_1\cos(\omega\tau_2) - a_3}{a_2}, \quad (4.40)$$



$$\cos(\omega\tau_2) = \frac{a_2 \sin(\omega\tau_2) + a_3}{a_1}. \quad (4.41)$$

Berdasarkan Pers.(4.39) diperoleh nilai  $\sin(\omega\tau_2)$  dan  $\cos(\omega\tau_2)$ :

$$\sin(\omega\tau_2) = \frac{a_4 - a_2 \cos(\omega\tau_2)}{a_1}, \quad (4.42)$$

$$\cos(\omega\tau_2) = \frac{a_4 - a_1 \sin(\omega\tau_2)}{a_2}. \quad (4.43)$$

Dengan menggunakan Pers. (4.40) dan (4.42) diperoleh

$$\frac{a_1 \cos(\omega\tau_2) - a_3}{a_2} = \frac{a_4 - a_2 \cos(\omega\tau_2)}{a_1}$$

$$\cos(\omega\tau_2) = \frac{a_1 a_3 + a_2 a_4}{a_1^2 + a_2^2}. \quad (4.44)$$

Dengan menggunakan Pers. (4.41) dan (4.43) diperoleh

$$\frac{a_2 \sin(\omega\tau_2) + a_3}{a_1} = \frac{a_4 - a_1 \sin(\omega\tau_2)}{a_2}$$

$$\sin(\omega\tau_2) = \frac{a_1 a_4 - a_2 a_3}{a_1^2 + a_2^2}. \quad (4.45)$$

Berdasarkan Pers. (4.44) dan (4.45) diperoleh

$$\tan(\omega\tau_2) = \frac{a_1 a_4 - a_2 a_3}{a_1 a_3 - a_2 a_4}, \text{ sehingga diperoleh}$$

$$\tau_2 = \frac{1}{\omega} \arctan \left( \frac{a_1 a_4 - a_2 a_3}{a_1 a_3 - a_2 a_4} \right). \quad (4.46)$$

Karena  $a_1, a_2, a_3, a_4$  bergantung pada  $\tau_1$  maka  $\tau_2$  juga bergantung terhadap  $\tau_1$ .

Tanpa mengurangi keumuman, apabila  $\tau_1$  didefinisikan pada Teorema 4.1,

maka  $\tau_2^*(\tau_1) = \frac{1}{\omega} \arctan \left( \frac{a_1 a_4 - a_2 a_3}{a_1 a_3 - a_2 a_4} \right)$ . Apabila  $\tau_2 = \tau_2^*(\tau_1)$  maka akan diperoleh akar-akar

imajiner murni dari Pers.(4.17) sehingga akan terjadi Bifurkasi Hopf pada titik

kesetimbangan  $N$ . Sedangkan apabila  $\tau_2 < \tau_2^*(\tau_1)$  maka Pers. (4.19) memiliki

akar-akar dengan bagian real negatif dan titik kesetimbangan  $N$  dikatakan stabil asimtotik.

## BAB IV PENUTUP

### A. Kesimpulan

Adapun kesimpulan yang diperoleh dari pembasan pada penelitian ini diberikan sebagai berikut :

1. Pengembangan model dinamika system imun dan tumor dengan waktu tunda yang dibangun oleh Yueping dengan mengkaji respon maksimum system imun terhadap keberadaan tumor dan efek dari terapi gen sebagai factor tundaan. Sehingga diperoleh model matematika sebagai berikut

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

$$\frac{dE}{dt} = s_1 + k_1 \frac{E(t - \tau_1)T(t - \tau_1)}{\alpha + T(t - \tau_1)} - k_2 E(t - \tau_1)T(t - \tau_1) - d_1 E + \rho EH$$

$$\frac{dH}{dt} = s_2 + k_2 H(t - \tau_2)T(t - \tau_2) - d_2 H$$

2. Diperoleh dua solusi kesetimbangan untuk model tersebut yaitu

$$N_0 = (T_0, E_0, H_0) = \left( 0, \frac{s_1 d_2}{d_1 d_2 - \rho s_2}, \frac{s_2}{d_2} \right)$$

$$N_1 = (\tilde{T}, \tilde{E}, \tilde{H}) = \left( \frac{a - nE}{ab}, \frac{s_1 z_1 z_2}{k_2 (a - n\tilde{E}) z_1 z_2 + d_1 z_1 z_2 ab - \rho a c s_2 z_2 ab - k_1 (\alpha + n\tilde{E} - 1) z_1 ab}, \frac{abs_2}{d_2 - k_2 (a - nE)} \right)$$

3. Analisis kesetimbangan pada penelitian ini dibagi menjadi tiga kasus, yaitu
  - i. Sistem tanpa tundaan dimana nilai  $\tau_1 = \tau_2 = 0$  , titik kesetimbangan  $N$  pada system dikatakan stabil ketika telah memenuhi kriteria kestabilan Routh-Hurwitz yaitu semua akar-akar karakteristiknya bernilai negatif seperti pada (V1).
  - ii. Sistem dengan satu tundaan dimana nilai  $\tau_1 > 0$  atau  $\tau_2 > 0$  , titik kesetimbangan  $N$  dikatakan stabil asimtotik jika  $\tau_1 < \tau_1^*$  dan Bifurkasi

Hopf muncul pada titik kesetimbangan  $N$  ketika  $\tau_1 = \tau_1^*$ , dimana  $\tau_1^*$  didefinisikan pada Teorema 4.1.

- iii. Sistem dengan dua tundaan dimana  $\tau_1, \tau_2 > 0$ , titik kesetimbangan  $N$  dikatakan stabil asimtotik jika terdapat suatu  $\tau_2^*(\tau_1) > 0$  sedemikian sehingga titik kesetimbangan  $N$  stabil asimtotik lokal ketika  $\tau_2 \in [0, \tau_2^*)$  untuk  $\tau_2$  yang didefinisikan seperti pada Teorema 4.1.

## **B. Saran**

Pada penelitian selanjutnya dapat dibahas mengenai perkembangan sel tumor dengan memperhitungkan faktor lain seperti sel NK dan sel T CD8+. Peneliti juga dapat memasukkan faktor umur ketika tumor terdeteksi pada pasien.

## DAFTAR PUSTAKA

- [1] Adi, K., Fajar, and Winanda, Bifurcation Analysis of the Cervical Cancer Cells, Effector Cells, and IL-2 Compuonds Interaction Model With Immunotherapy, *Far East Journal of Mathematical Sciences* 99 (2016) 869-883.
- [2] Huang, D., Xiao, Z., Guo, Y., Wang, H., Analysis of an HIV infection model with treatments and delayed immune response, *Applied mathematical modeling*. (2016) 3081-3089
- [3] Kuznetsov, V.A., Makalkin, I.A., Taylor, M.A., Parelson, A.S. Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis, *Bull. Math. Biol.* 56 (1994) 295-321.
- [4] Rihan, F.A., Rahman, D.H.A., Lakshmanan, S., Alkhajeh, A.S., A Time Delay Model of Tumour-Immune Sistem Interaction: Global Dynamics, Parameter Estimation, Sensivity Analysis, *Appl. Math. Comput.* 232 (2014) 606-623.
- [5] Yueping D., Gang H., Rinko M., Yasuhiro T., Dynamic in a tumor immune sistem with time delays, *Appl. Math. Comput.* 252 (2015) 99-113
- [6] Mardiana, Lina. 2004. *Wanita dan penyakitnya*. Jakarta: Erlangga
- [7] Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, 822, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta
- [8] Chabner, B.A., Roberts T.G., *Timeline: chemotherapy and the war on cancer*. *Nat Rev Cancer.* 25 (2006) 65-72.
- [9] Landers E.S., Linton L.M., Birren B., Nusbaum C., Zody M.C., Baldwin J., Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature J.* 409(6822), 2001. 860-921.

- [10] Amer. Gene therapy for cancer: present status and future perspective. *Molecular J.* 2(27) 2015.1-2.
- [11] Power A.T., Bell J.C., Cell-based delivery of oncolytic viruses: a new strategic alliance for a biological strike against cancer. *Mol Ther.* 15(2007): 660-665.
- [12] Tatum E.I., Molecular biology, nucleis acids, and the future of medicine. *Perspect Biol Med.* 10(1996):19-32.
- [13] Wong H.H., Lemoine N.R., Biological approaches to therapy of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst.* 8(2008) 431-461
- [14] Katono. 2011. *Persamaan diferensial.* C.V. Andi Offset. Yogyakarta
- [15] Wiggins, S., 1990. *Introduction to applied nonlinier dynamical sistems and chaos.* Second Edition penyunt. New York: Springer.
- [16] Meyer. Carl D. 2000. *Matrix analysis and applied linier algebra.* New Jersey: SIAM
- [17] Murray, J. 2002. *Mathematical Biology I: An Introduction.* Third Edition penyunt. Berlin Heidelberg; Springer
- [18] Kuznetsov V.A., 1998. *Elements of Applied Bifurcation Theory* Second Edition, *Applied Mathematical Sciences Vol.112,* Springer Verlag, New York, USA.
- [19] Lynch S., 2004. *Dynamical Sistem with Applications Using Matlab.* Boston: Birkhauser.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Syarat Kepositifan Titik Keseimbangan

➤ Untuk solusi keseimbangan  $N_0$ , syaratnya yaitu :

$$1. s_2 < \frac{d_1 d_2}{\rho}$$

➤ Untuk solusi keseimbangan  $N_1$ , syaratnya yaitu :

$$1. a > n\tilde{E} \text{ atau } \tilde{E} < \frac{a}{n}.$$

$$2. d_2 > k_2(a - n\tilde{E}) \text{ atau } \tilde{E} > \frac{ak_2 - d_2}{nk_2}.$$

$$\text{sehingga diperoleh } \frac{ak_2 - d_2}{nk_2} < \tilde{E} < \frac{a}{n}.$$

### Lampiran 2. Penentuan Syarat $h_0, h_1, h_2$

Misalkan  $x_0, x_1, x_2$  merupakan akar-akar positif dari Pers. (4.33) yaitu  $F(y) = y^3 + h_2 y^2 + h_1 y + h_0$  maka dengan menggunakan akar-akar Vieta diperoleh hubungan antar akar-akarnya dengan koefisien dari polinom tersebut yaitu :

1.  $x_0, x_1, x_2 = -h_0$ . Karena  $x_0, x_1, x_2 > 0$  maka  $x_0 + x_1 + x_2 > 0$  sehingga diperoleh  $-h_0 > 0$  atau  $h_0 < 0$ .
2.  $x_0 x_1 + x_0 x_2 + x_1 x_2 = h_1$ . Karena  $x_0, x_1, x_2 > 0$  maka hasil perkalian antar dua akarnya juga pasti positif dan ketika dijumlahkan akan bernilai positif. Akibatnya dapat disimpulkan bahwa  $h_1 > 0$ .
3.  $x_0 x_1 x_2 = -h_2$ . Karena  $x_0, x_1, x_2 > 0$  maka hasil perkalian antar tiga akarnya juga pasti positif dan ketika dijumlahkan akan bernilai positif. Sehingga dapat disimpulkan bahwa  $-h_2 > 0$  atau  $h_2 < 0$ .

