

ANALISIS STABILITAS MODEL SEL IMUN-TUMOR DENGAN TUNDAAN WAKTU

Pungky Zanuvar Arizona

Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya
Email : pungky.math@gmail.com

Yusuf Fuad

Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Surabaya
Email : unesayfuad2013@yahoo.com

Abstrak

Tumor terdiri atas tumor jinak (*benigna tumor*) dan tumor ganas (*malignant tumor*). Tumor ganas lebih dikenal sebagai kanker. Melalui model matematika dan simulasi dapat dikaji pola pertumbuhan sel tumor dan sel normal secara kompleks. Di dalam proses pertumbuhan tumor dapat kita amati suatu proses penundaan yang bisa disebabkan oleh beberapa hal, antara lain sel tumor membutuhkan waktu untuk melepaskan racun, panjangnya fase-fase pertumbuhan, dan keterlambatan reaksi sistem kekebalan tubuh. Penelitian ini termasuk studi literatur yang bertujuan untuk merekonstruksi model matematika sel imun-tumor dengan tundaan waktu (τ), menentukan titik ekuilibrium dari sistem persamaan dan menentukan kestabilan dari titik ekuilibrium sistem persamaan. Model sel imun-tumor dengan tundaan waktu (τ) dapat direkonstruksi dan kestabilan model dikaji pada kondisi-kondisi di mana model stabil.

Kata Kunci: pemodelan matematika, sel tumor, sel imun, nilai eigen, tundaan.

Abstract

Tumor is consist of benign tumor and malignant tumor. Malignant tumor is knew as cancer. By using mathematical modeling and simulation one can be studied a complexity of the behavior of tumor cells and the growth of normal cells. In the tumor cells growth process, we can see a delay process, due to many reason such as tumor cells taking time to release toxin, due to the lenght of interphase and too late reaction of of immune system. This study is belonging to a literature study that aims to reconstruct a mathematical model of immune-tumor with delay time (τ), determine the equilibrium point of the system of equations and determine the stability of the equilibrium point. Model of immune-tumor with delay time (τ) is established and its stability is based on some conditions where the model stable.

Keywords: mathematical modeling, tumor cell, immune cell, eigen value, delay.

I. PENDAHULUAN

Tumor merupakan istilah umum yang meliputi tumor jinak (*benigna tumor*) dan tumor ganas (*malignant tumor*). Tumor merupakan masalah kesehatan yang sangat serius sebagai penyebab kematian utama di dunia sekaligus secara ilmiah memiliki tantangan yang besar dan kompleks. Tumor diawali dari proses mutasi DNA, kendali regulasi pertumbuhan sel - sel normal yang terganggu sehingga terjadi poliferasi (pembelahan) sel yang tak terkendali dan apoptosis (kematian sel). Organisasi kesehatan dunia (*WHO*) memperkirakan, setiap tahun penderita tumor dunia bertambah 6,25 juta orang. Dalam 10 tahun mendatang diperkirakan 9 juta orang meninggal setiap tahun akibat tumor. Berbagai studi klinis dan eksperimental memberikan pemecahan baru yang berguna untuk mengetahui pengaruh dinamika tumor dan perawatan yang tepat. Permasalahan-

permasalahan yang semakin kompleks tersebut menuntut untuk dicari solusinya. Pemecahan tersebut dapat dilakukan secara matematis dengan menggunakan pemodelan matematika.

Melalui model matematika dan simulasi dapat diketahui pola pertumbuhan sel tumor dan sel normal secara kompleks. Perilaku sistem dapat diperkirakan dengan mengubah nilai parameter sehingga mampu memproyeksikan jumlah populasi pada waktu tertentu. Di dalam proses pertumbuhan tumor dapat diamati suatu proses penundaan yang bisa disebabkan oleh beberapa hal, antara lain sel tumor membutuhkan waktu untuk melepaskan racun, panjangnya fase-fase pertumbuhan, dan keterlambatan reaksi sistem kekebalan tubuh. Terinspirasi oleh artikel dari Devi dan Ghosh (2013) yang mengkonstruksi model matematika sel imun-tumor dengan tundaan waktu serta analisis kestabilan solusi dari

model sel imun dan sel tumor di titik ekuilibrium dan simulasinya. Dalam studi ini, penulis tertarik untuk memahami perilaku pertumbuhan tumor yang kompleks dengan mengubah nilai parameter dari literatur terkait, sehingga analisis stabilitas model matematika sel imun-tumor dari model matematika sel imun-tumor dengan tundaan waktu menjadi pokok permasalahan pada studi ini.

II. DASAR TEORI

2.1. Persamaan Diferensial Tundaan

Persamaan diferensial tundaan adalah suatu persamaan diferensial fungsional yang sederhana dan lebih sering muncul dalam persoalan nyata. Hal ini berarti bahwa persamaan yang menyatakan beberapa turunan dari x pada waktu t , terhadap x dan turunan-turunannya yang lebih rendah pada waktu t , dan pada beberapa waktu sebelumnya ($t - \tau$), dengan τ menyatakan besarnya tundaan waktu. Persamaan diferensial tundaan mempunyai bentuk sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \frac{dx(t)}{dt} &= f(t, x(t - \tau_1), \dots, x(t - \tau_n)), & t \geq t_0 \\ x(t) &= \varphi(t), & t \geq t_0 \end{aligned}$$

Tundaan waktu (*time delay* atau *time lag*) penting dalam pemodelan masalah riil sebab keputusan biasanya dibuat berdasarkan informasi pada keadaan sebelumnya. Hal ini penting untuk dipertimbangkan dalam memodelkan pertumbuhan populasi karena laju pertumbuhan populasi tidak hanya bergantung pada jumlah populasi pada waktu sekarang (t) tetapi juga bergantung pada jumlah populasi pada waktu sebelumnya. Sebagai contoh, laju pertumbuhan populasi manusia pada saat sekarang bergantung pada jumlah populasi 9 bulan yang lalu sebab seorang ibu membutuhkan waktu 9 bulan untuk melahirkan anak. Jadi sebenarnya jumlah populasi manusia bergantung pada kapan seorang wanita positif hamil. (Forys & Czochra, 2003)

2.2. Model Logistik dengan Tundaan Waktu

Model logistik tunggal dengan tundaan waktu adalah

$$\frac{dx(t)}{dt} = rx(t) \left(1 - \frac{x(t - \tau)}{K} \right) \quad (2.2.1)$$

dengan $\tau \in \mathcal{R}$ adalah sebuah waktu tunda dan bernilai positif. Suatu titik equilibrium positif dari model ini adalah K . Hal ini diusulkan oleh Hutchinson dan Gopalsamy. Model (2.2.1) bisa digunakan pada model pertumbuhan populasi jenis

dinamik tunggal terhadap ketahanan level K , dengan sebuah konstanta laju pertumbuhan intrinsik r .

Bentuk $\left(1 - \frac{x(t-\tau)}{K} \right)$ pada model (2.2.1) merupakan sebuah kepadatan tergantung pada mekanisme pengaruh arus balik yang mengambil τ satuan waktu untuk menanggapi perubahan pada kepadatan populasi diwakili pada model (2.2.1) oleh x . Model logistik dengan tundaan waktu (2.2.1) dikenal sebagai persamaan tundaan Verhulst atau persamaan Hutchinson dan telah dipelajari di beberapa jurnal dan buku.

Untuk menganalisis stabilitas dari titik ekuilibrium model (2.2.1), digunakan sebuah metode standar yaitu linierisasi disekitar titik ekuilibrium. Misalkan $u(t) = x(t) - K$, maka $\frac{du(t)}{dt} = \frac{dx(t)}{dt}$. Substitusi $x(t) = u(t) + K$ ke persamaan (2.2.1) dan diperoleh

$$\frac{du(t)}{dt} = \frac{-r}{K} u(t)u(t - \tau) - ru(t - \tau) \quad (2.2.2).$$

Karena $x(t)$ cukup dekat ke K , maka $u(t)u(t - \tau)$ dapat dieliminasi. Selanjutnya didapatkan suatu model linier

$$\frac{du(t)}{dt} = -ru(t - \tau) \quad (2.2.3)$$

Untuk memahami stabilitas titik ekuilibrium dari model (2.2.1), dipertimbangkan persamaan karakteristik pada model (2.2.3). Misalkan λ adalah nilai karakteristik dari persamaan (2.2.3) maka dengan mensubstitusikan $u(t) = e^{\lambda t}$ ke model (2.2.3) menghasilkan persamaan karakteristik,

$$\lambda e^{\lambda t} = -r e^{\lambda(t-\tau)}$$

maka

$$\lambda + r e^{-\lambda \tau} = 0 \quad (2.2.4).$$

Untuk $r > 0$ dan $\tau > 0$, jika $\tau \leq \frac{1}{re}$ maka persamaan (2.2.4) memiliki akar-akar persamaan karakteristik negatif. Jika $r > 0$, $\tau > 0$ dan $\frac{1}{re} < \tau < \frac{\pi}{2r}$ maka akar dari persamaan karakteristik (2.2.4) adalah kompleks konjugat dengan bagian riil negatif. Analisis ini dikenal dengan analisis kestabilan Hutchinson, sehingga memberikan Teorema Hutchinson sebagai berikut,

Teorema Hutchinson (Ruan, 2006 : 4)

(i) Jika $0 \leq r\tau < \frac{\pi}{2}$, maka titik ekuilibrium positif

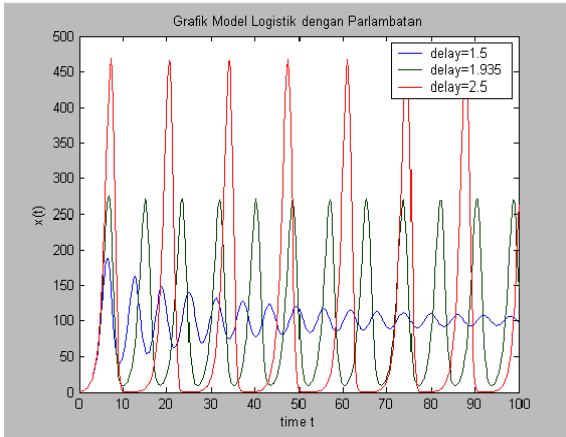
$x = K$ dari persamaan (2.2.1) stabil asimtotik.

(ii) Jika $r\tau > \frac{\pi}{2}$ maka titik ekuilibrium positif

$x = K$ dari persamaan (2.2.1) tidak stabil.

(iii) Jika $r\tau = \frac{\pi}{2}$ maka terjadi bifurkasi *Hopf* pada titik ekuilibrium $x = K$.

Berikut adalah kurva dari solusi model logistik dengan beberapa nilai tundaan berbeda (Fitria, 2012:44) :



Gambar 2.1. Solusi model logistik dari persamaan (2.2.1) dengan $K=100$, $r=1$ dan nilai pertambahan masing-masing $\tau = 1.5, \tau = 1.935$ dan $\tau = 2.5$

2.3. Model Populasi Predator-Prey

Dalam subbab ini dibahas tentang model sederhana dari predator-prey, yang didefinisikan sebagai konsumsi predator terhadap prey. Model predator-prey yang paling sederhana didasarkan pada model Lotka-Volterra (Lotka, 1932 ; Volterra, 1926) dalam Claudia (2004 :760).

Model Lotka-Volterra tersusun dari pasangan persamaan diferensial yang mendeskripsikan predator-prey dalam kasus yang paling sederhana. Model ini membuat beberapa asumsi :

1. Populasi prey akan tumbuh secara eksponen ketika tidak adanya predator.
2. Populasi predator akan mati kelaparan ketika tidak adanya populasi prey.
3. Predator dapat mengkonsumsi prey dengan jumlah yang tak terhingga.
4. Tidak adanya lingkungan yang lengkap (dengan kata lain, kedua populasi berpindah secara acak melalui sebuah lingkungan yang homogen).

Selanjutnya bentuk verbal ini diterjemahkan ke dalam sebuah sistem persamaan diferensial. Diasumsikan bahwa populasi prey berkurang ketika predator membunuhnya dan bertahan hidup (tidak mengurangi populasi prey) ketika predator hanya menyerangnya. Model dengan laju perubahan dari populasi prey (x) dan populasi predator (y) adalah :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= rx \left(1 - \frac{x}{K}\right) - \alpha xy \\ \frac{dy}{dt} &= -cy + \beta xy \end{aligned} \tag{2.3.1}$$

dengan $x, y \in \mathbb{R}$. Dan parameter model diatas yaitu
 K = daya kapasitas
 r = laju pertumbuhan intrinsik prey
 c = laju kematian jika predator tanpa prey
 α = laju perpindahan dari prey ke predator
 β = laju perpindahan dari predator ke prey

Model di atas dibentuk dengan analisis sebagai berikut ini :

Dimulai dengan memperhatikan apa yang terjadi pada populasi predator ketika tidak adanya prey, tanpa sumber makanan, bilangannya diharapkan berkurang secara eksponensial, dideskripsikan oleh persamaan di bawah ini :

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

Persamaan ini menggunakan hasil kali dari bilangan predator (y) dan kelajuan kematian predator (c). Untuk mendeskripsikan penurunan kelajuan (karena tanda negatif pada bagian kanan persamaan) dari populasi predator dengan pengaruh waktu. Dengan adanya prey bagaimanapun juga pengurangan ini dilawan oleh laju kelahiran predator, yang ditentukan oleh laju konsumsi (βxy). Dimana laju penyerangan (β) dikalikan dengan bilangan y dan bilangan x . Bilangan predator dan prey naik ketika pertemuan predator dan prey lebih sering, tetapi laju aktual dari konsumsi akan tergantung pada laju penyerangan (β). Persamaan populasi predator menjadi

$$\frac{dy}{dt} = -cy + \beta xy$$

Perkalian βy adalah tanggapan predator secara numerik atau peningkatan perkapita dari fungsi prey yang melimpah. Dan untuk perkalian βxy menunjukkan bahwa kenaikan populasi predator sebanding dengan perkalian dan prey yang melimpah. Pada populasi prey, tanpa serangan predator, bilangan prey akan naik secara eksponensial. Persamaan di bawah ini mendeskripsikan laju kenaikan populasi prey dengan pengaruh waktu, dimana r adalah laju pertumbuhan intrinsik prey dan x adalah jumlah dari populasi prey.

$$\frac{dx}{dt} = rx$$

Di hadapan predator, bagaimanapun juga populasi prey dicegah dari peningkatan eksponensial secara terus-menerus. Karena model

predator prey memiliki waktu yang kontinu dan mengisyaratkan tentang model pertumbuhan populasi maka termasuk dalam model logistik. Jadi persamaan di atas menjadi:

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right)$$

Dengan adanya predator bagaimanapun juga kenaikan ini dilawan oleh laju kematian prey karena adanya penyerangan dari predator, yang ditentukan oleh laju konsumsi (αxy). Di mana laju penyerangan (α) dikalikan dengan bilangan y dan bilangan x . Bilangan predator dan prey turun ketika pertemuan predator dan prey lebih sering, tetapi laju aktual dari konsumsi akan tergantung pada laju penyerangan (α). Persamaan populasi prey menjadi :

$$\frac{dx}{dt} = rx \left(1 - \frac{x}{K}\right) - \alpha xy$$

III. METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi literatur, hasil dari literatur dilakukan analisa dan diperoleh sistem untuk merekonstruksi model pertumbuhan sel tumor. Analisis kestabilan dengan dilakukan secara analitik dan simulatif dengan beberapa nilai parameter terpilih.

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Rekonstruksi Model dengan Tundaan Waktu

Misalkan pada waktu t , $I(t)$ menunjukkan banyaknya sel imun dan $T(t)$ menunjukkan banyaknya sel tumor. Dalam berinteraksi, sel imun dan sel tumor berperilaku seperti model predator-prey. Dalam keadaan normal atau tidak adanya sel tumor, sel imun akan mati dengan laju d_1 dan adanya sel tumor akan menstimulasi pertumbuhan sel imun. Jika adanya stimulasi dari sel tumor tidak diikuti dengan adanya respon dari sel imun maka sel tumor akan tumbuh secara intrinsik dengan laju a . Pertumbuhan $I(t)$ dan $T(t)$ berturut-turut dimodelkan sebagai berikut :

$$\frac{dI(t)}{dt} = \frac{rI(t)T(t)}{\sigma + T(t)} \quad (4.1.1)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t)) \quad (4.1.2)$$

dengan r dan σ adalah konstanta positif. Persamaan (4.1.2) merupakan model persamaan logistik untuk pertumbuhan sel tumor. Berdasarkan asumsi bahwa pertumbuhan sel tumor mengalami proses penundaan (τ) sehingga persamaan (4.1.2) berubah menjadi,

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t - \tau)) \quad (4.1.3)$$

yang merupakan model persamaan logistik dengan tundaan waktu (τ). Selanjutnya, interaksi antara sel imun dan sel tumor dapat menyebabkan matinya sel tumor atau

penonaktifan sel imun, yang dapat dimodelkan sebagai berikut :

$$\frac{dI(t)}{dt} = -c_1 I(t) T(t) \quad (4.1.4)$$

dan

$$\frac{dT(t)}{dt} = -c_2 I(t) T(t) \quad (4.1.5).$$

Karena model pertumbuhan tumor dengan tundaan waktu diberikan oleh persamaan (4.1.3) maka dari itu model pertumbuhan sel imun dan sel tumor dengan tundaan waktu dapat direpresentasikan sebagai berikut (Ghosh dan Devi, 2013:2) :

$$\frac{dI(t)}{dt} = s + \frac{rI(t)T(t)}{\sigma + T(t)} - c_1 I(t)T(t) - d_1 I(t) \quad (4.1.6)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t - \tau)) - c_2 I(t)T(t) \quad (4.1.7)$$

dengan parameter-parameter sebagai berikut :

- s = banyaknya sel imun yang telah ada dalam tubuh manusia,
- r = laju penyerangan sel imun ke sel tumor,
- σ = banyaknya sel normal dalam tubuh manusia,
- c_1 = laju penonaktifan sel efektor (imun) oleh sel tumor,
- d_1 = laju kematian alami sel imun,
- a = laju pertumbuhan intrinsik sel tumor,
- b = daya kapasitas populasi tumor,
- c_2 = laju kematian sel tumor oleh sel imun,
- τ = waktu tunda.

4.2. Titik Ekuilibrium Model dengan Tundaan Waktu

Berdasarkan persamaan (4.1.7), titik ekuilibrium dari sistem tersebut diperoleh dengan membuat nol ruas kanan persamaan, dan kita perhatikan untuk $T(t)$ dan $T(t - \tau)$.

$$aT(t)(1 - bT(t - \tau)) - c_2 I(t)T(t) = 0 \quad (4.2.1)$$

$$T(t)[a(1 - bT(t - \tau)) - c_2 I(t)] = 0 \quad (4.2.2)$$

maka,

$$T(t) = 0$$

atau

$$a(1 - bT(t - \tau)) - c_2 I(t) = 0$$

dan untuk $T(t - \tau)$ diberikan oleh,

$$a(1 - bT(t - \tau)) - c_2 I(t) = 0$$

$$-abT(t - \tau) = c_2 I(t) - a$$

$$T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$$

sehingga diperoleh $T(t) = 0$ dan $T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$.

Selanjutnya $T(t) = 0$ substitusikan ke persamaan (4.1.6) mengakibatkan,

$$\frac{dI(t)}{dt} = s - d_1 I(t)$$

maka

$$s - d_1 I(t) = 0$$

$$I(t) = \frac{s}{d_1}$$

sehingga $(\frac{s}{d_1}, 0)$ adalah titik ekuilibrium dari sistem di atas. Dan $T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$ tidak memberikan $I(t)$ yang bersesuaian. Dengan kata lain $T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$ tidak berpengaruh pada persamaan (4.1.6).

4.3. Analisis Stabilitas Model di Titik Ekuilibrium $(\frac{s}{d_1}, 0)$

Persamaan (4.1.6) dan (4.1.7) merupakan sistem persamaan nonlinier yang dapat disajikan dalam bentuk matriks seperti di bawah ini.

$$\begin{pmatrix} \frac{dI(t)}{dt} \\ \frac{dT(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -d_1 & \frac{rI(t)}{\sigma + T(t)} - c_1 I(t) \\ 0 & a(1 - bT(t - \tau)) - c_2 I(t) \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I(t) - \frac{s}{d_1} \\ T(t) \end{pmatrix}$$

untuk menganalisis kestabilannya maka sistem dilinerisasi di sekitar $(\frac{s}{d_1}, 0)$ sehingga memberikan sistem persamaan linier sebagai berikut :

$$\begin{pmatrix} \frac{dI(t)}{dt} \\ \frac{dT(t)}{dt} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -d_1 & \frac{rs}{\sigma d_1} - \frac{c_1 s}{d_1} \\ 0 & a(1 - bT(t - \tau)) - \frac{c_2 s}{d_1} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} I(t) - \frac{s}{d_1} \\ T(t) \end{pmatrix}$$

Misalkan,

$$A = \begin{pmatrix} -d_1 & \frac{rs}{\sigma d_1} - \frac{c_1 s}{d_1} \\ 0 & a(1 - bT(t - \tau)) - \frac{c_2 s}{d_1} \end{pmatrix}$$

selanjutnya akan ditentukan nilai eigen dari matriks A. Misalkan $\lambda \in \mathbb{C}$ adalah nilai eigen dari matriks A,

$$\lambda I - A = \begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} -d_1 & \frac{rs}{\sigma d_1} - \frac{c_1 s}{d_1} \\ 0 & a(1 - bT(t - \tau)) - \frac{c_2 s}{d_1} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \lambda + d_1 & -\frac{rs}{\sigma d_1} + \frac{c_1 s}{d_1} \\ 0 & \lambda - a(1 - bT(t - \tau)) + \frac{c_2 s}{d_1} \end{pmatrix}$$

Selanjutnya persamaan karakteristik A, yaitu $(\lambda I - A)x = 0$ mempunyai solusi tak nol jika dan hanya jika $\det(\lambda I - A) = 0$ maka,

$$\begin{vmatrix} \lambda + d_1 & -\frac{rs}{\sigma d_1} + \frac{c_1 s}{d_1} \\ 0 & \lambda - a(1 - bT(t - \tau)) + \frac{c_2 s}{d_1} \end{vmatrix} = 0$$

$$(\lambda + d_1) \left(\lambda - a(1 - bT(t - \tau)) + \frac{c_2 s}{d_1} \right) = 0$$

$$\lambda_1 = -d_1 \text{ dan } \lambda_2 = a(1 - bT(t - \tau)) - \frac{c_2 s}{d_1}$$

Agar sistem di atas stabil, maka $Re(\lambda)$ harus bernilai negatif, karena λ_1 bernilai real dan negatif maka sistem akan stabil jika $\lambda_2 = a(1 - bT(t - \tau)) - \frac{c_2 s}{d_1} < 0$

$$a(1 - bT(t - \tau)) < \frac{c_2 s}{d_1} \tag{4.3.1}$$

Sehingga muncul implikasi sebagai berikut. Jika $a(1 - bT(t - \tau)) > \frac{c_2 s}{d_1}$ maka sistem tidak stabil, yang berarti bahwa pemberian obat tidak berpengaruh pada pertumbuhan sel tumor karena pertumbuhan sel tumor tidak terkendali.

4.4 Analisis Stabilitas Model di Titik Ekuilibrium $T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$

Perhatikan bahwa $T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$ tidak memberikan pengaruh terhadap persamaan (4.1.6). Kemudian untuk persamaan (4.1.6) dapat kita tulis kembali sebagai berikut ini :

$$\frac{dI(t)}{dt} = s + I(t) \left(\frac{rT(t)}{\sigma + T(t)} - c_1 T(t) - d_1 \right) \tag{4.4.1}$$

Persamaan (4.4.1) merupakan persamaan diferensial biasa orde satu, maka $I(t)$ akan stabil asimtotik jika

$$\frac{rT(t)}{\sigma + T(t)} - c_1 T(t) - d_1 < 0. \tag{4.4.2}$$

Selanjutnya kita tinjau lagi persamaan (4.1.7) sebagai berikut :

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= aT(t)(1 - bT(t - \tau)) - c_2 I(t)T(t) \\ &= (a - c_2 I(t))T(t) - \frac{ab(a - c_2 I(t))}{a - c_2} T(t)T(t - \tau) \\ &= (a - c_2 I(t))T(t) \left(1 - \frac{ab}{a - c_2} T(t - \tau) \right) \\ &= (a - c_2 I(t))T(t) \left(1 - \frac{T(t - \tau)}{\frac{a - c_2}{ab}} \right). \end{aligned}$$

Karena $T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$ tidak memberikan pengaruh terhadap persamaan (4.1.6) maka $I(t)$ dapat diasumsikan konstan. Misalkan

$$R = a - c_2 I(t)$$

$$K = \frac{a - c_2}{ab}$$

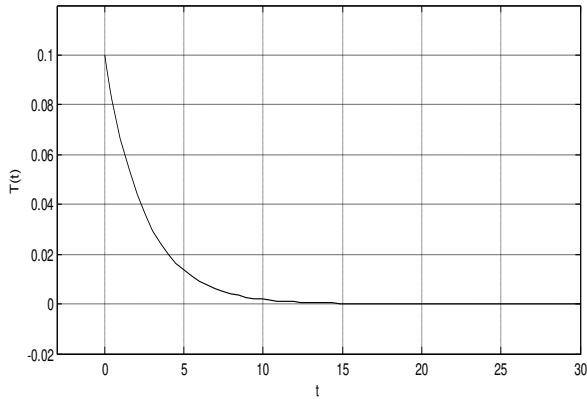
maka persamaan (4.1.7) menjadi

$$\frac{dT(t)}{dt} = RT(t) \left(1 - \frac{T(t - \tau)}{K} \right) \tag{4.4.3}$$

Persamaan (4.4.3) merupakan persamaan model logistik dengan tundaan waktu (τ) . Berdasarkan analisis persamaan Hutchinson diperoleh sebagai berikut,

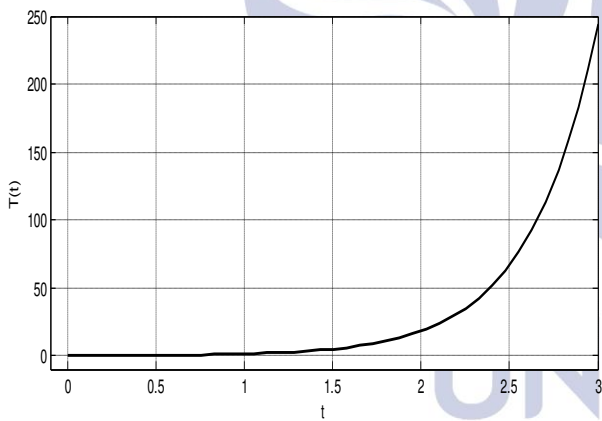
- Jika $0 \leq R\tau < \frac{\pi}{2}$, maka $T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$ akan menyebabkan persamaan (4.1.7) stabil asimtotik.
- Jika $R\tau > \frac{\pi}{2}$, maka $T(t - \tau) = \frac{a - c_2 I(t)}{ab}$ akan menyebabkan persamaan (4.1.7) tidak stabil asimtotik.

4.5 Simulasi



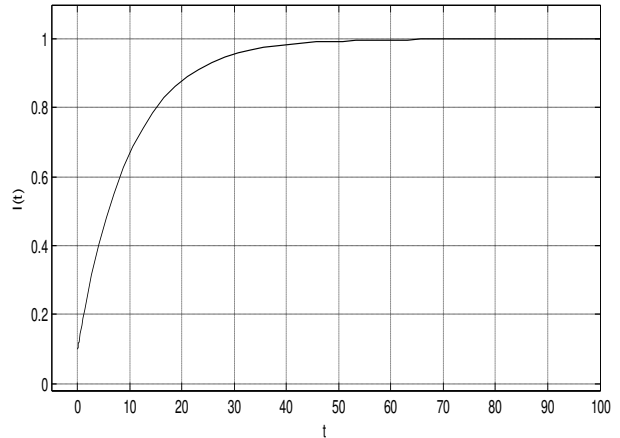
Gambar 4.1 Grafik pertumbuhan sel tumor yang stabil

Gambar 4.1 menunjukkan pertumbuhan sel tumor tanpa tundaan waktu (τ) yang stabil asimtotik dengan $T(0) = 0.1$. Dipilih $T(t - \tau) = 4.0$, agar memenuhi kondisi kestabilan (4.3.1) maka nilai parameter-parameter yang lain adalah, $a = 1, b = 0.1, c_2 = 1, s = 0.1, d_1 = 0.1$. Berdasarkan grafik di atas, jika nilai t bertambah besar maka $T(t)$ konvergen ke 0 yang menunjukkan kematian dari sel tumor.



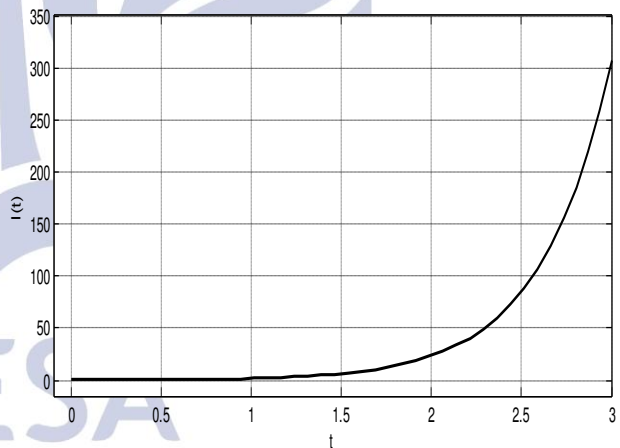
Gambar 4.2 Grafik pertumbuhan sel tumor yang tidak stabil

Gambar 4.2 menunjukkan pertumbuhan sel tumor tanpa tundaan waktu (τ) yang tidak stabil dengan $T(0) = 0.1$. Dipilih $T(t - \tau) = 1.0$, agar memenuhi kondisi tidak stabil maka nilai parameter-parameter yang lain adalah, $a = 3, b = 0.1, c_2 = 0.1, s = 0.2, d_1 = 0.2$. Berdasarkan grafik di atas, jika nilai t bertambah besar maka nilai $T(t)$ bertambah besar pula yang menunjukkan pertumbuhan sel tumor yang tidak terkendali.



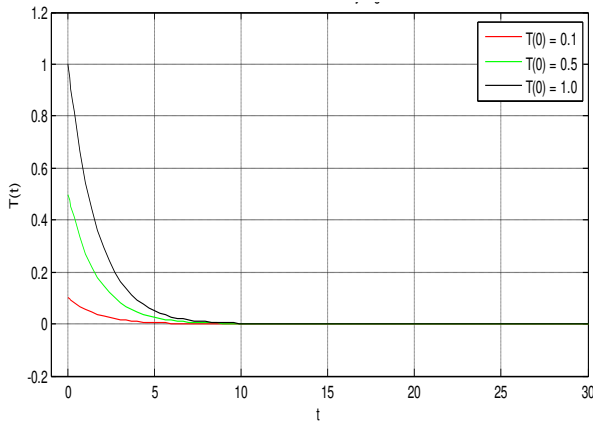
Gambar 4.3 Grafik pertumbuhan sel imun yang stabil

Gambar 4.3 menunjukkan pertumbuhan sel imun dengan tundaan waktu (τ) yang stabil asimtotik dengan $I(0) = 0.1$. Dipilih $T(t) = 0$, agar memenuhi kondisi kestabilan (4.4.2) maka nilai parameter-parameter yang lain adalah, $\sigma = 1, r = 0.1, c_1 = 1, s = 0.1, d_1 = 0.1$. Berdasarkan grafik di atas, jika nilai t bertambah besar maka $I(t)$ konvergen ke $I(t) = 1$. Pertumbuhan sel imun stabil untuk $t > 70$.



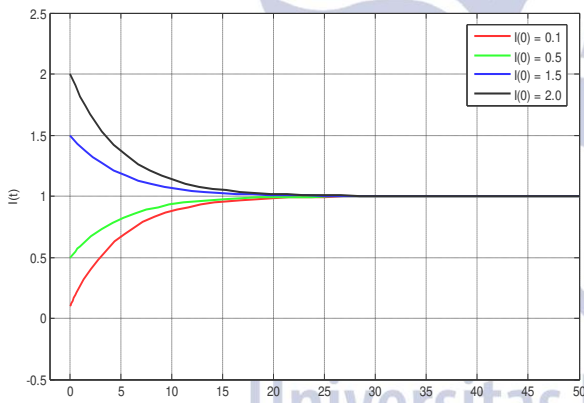
Gambar 4.4 Grafik pertumbuhan sel imun yang tidak stabil

Gambar 4.4 menunjukkan pertumbuhan sel imun dengan tundaan waktu (τ) yang tidak stabil dengan $I(t) = 0.1$. Dipilih $T(t) = 2.0$, agar tidak memenuhi kondisi kestabilan (4.4.2) maka nilai parameter-parameter yang lain adalah, $\sigma = 1, r = 4, c_1 = 0, s = 0.1, d_1 = 0.1$. Berdasarkan grafik di atas, jika nilai t bertambah besar maka nilai $I(t)$ bertambah besar pula yang menunjukkan pertumbuhan sel tumor yang tidak terkendali.



Gambar 4.5 Grafik pertumbuhan sel tumor yang stabil dengan 3 nilai awal yang berbeda

Gambar 4.5 menunjukkan pertumbuhan sel tumor tanpa tundaan waktu (τ) yang stabil asimtotik dengan 3 nilai awal berbeda $T(0) = 0.1, T(0) = 0.5, T(0) = 1.0$. Dipilih $T(t - \tau) = 3.0$, agar memenuhi kondisi kestabilan (4.3.1) maka nilai parameter-parameter yang lain adalah, $a = 1, b = 0.2, c_2 = 1, s = 0.2, d_1 = 0.2$. Berdasarkan grafik di atas, jika nilai t bertambah besar maka untuk setiap nilai awal yang diberikan $T(t)$ konvergen ke 0 yang menunjukkan bahwa sebanyak apapun sel tumor yang ada akan tetap mengalami kematian.



Gambar 4.6 Grafik pertumbuhan sel imun yang stabil dengan 4 nilai awal yang berbeda

Gambar 4.6 menunjukkan pertumbuhan sel imun dengan tundaan waktu (τ) yang stabil asimtotik dengan 4 nilai awal berbeda $I(0) = 0.1, I(0) = 0.5, I(0) = 1.5, I(0) = 2.0$. Dipilih $T(t) = 0$, agar memenuhi kondisi kestabilan (4.4.2) maka nilai parameter-parameter yang lain adalah, $\sigma = 1, r = 0.2, c_1 = 1, s = 0.2, d_1 = 0.2$, dan Berdasarkan grafik di atas, jika nilai t bertambah besar maka untuk setiap $I(0)$ yang diberikan $I(t)$ konvergen ke $I(t) = 1$. Pertumbuhan sel imun stabil untuk $t > 30$.

V. PENUTUP

5.1 Simpulan

Berdasarkan pembahasan didapat kesimpulan sebagai berikut :

1. Rekonstruksi model matematika untuk pertumbuhan sel imun-tumor tanpa tundaan waktu adalah

$$\frac{dI(t)}{dt} = s + \frac{rI(t)T(t)}{\sigma + T(t)} - c_1I(t)T(t) - d_1I(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t)) - c_2I(t)T(t)$$

2. Rekonstruksi model matematika untuk pertumbuhan sel imun-tumor dengan tundaan waktu adalah

$$\frac{dI(t)}{dt} = s + \frac{rI(t)T(t)}{\sigma + T(t)} - c_1I(t)T(t) - d_1I(t)$$

$$\frac{dT(t)}{dt} = aT(t)(1 - bT(t - \tau)) - c_2I(t)T(t)$$

3. Titik ekuilibrium dari model dengan tundaan waktu adalah $(\frac{s}{d_1}, 0)$ dan $T(t - \tau) = \frac{a - c_2I(t)}{ab}$.

4. Kondisi kestabilan model pertumbuhan sel imun dan sel tumor dengan tundaan waktu (τ) berturut-turut diberikan oleh,

$$\frac{rT(t)}{\sigma + T(t)} - c_1T(t) - d_1 < 0$$

$$a(1 - bT(t - \tau)) < \frac{c_2s}{d_1}$$

5. Hasil simulasi dengan menggunakan nilai parameter yang berbeda dengan artikel utama (Devi dan Ghosh, (2013)) tidak berpengaruh pada kondisi kestabilan model.

5.2 Saran

Akan menarik sekali jika model sel imun-tumor dengan tundaan waktu ditambah dengan adanya kontrol pada sistem, bisa berupa pemberian obat-obatan ataupun kemoterapi sehingga permasalahan yang dimodelkan bisa lebih mendekati kenyataan, dan memberikan kontribusi yang positif pada dunia kesehatan dan kedokteran.

DAFTAR PUSTAKA

Anton H. and Rorres C. 1987. *Elementary Linear Algebra*. Drexel University.
 Devi, A. dan Ghosh, A. 2013. "On the stability of immune-tumor model with one term delay in tumor ($I-T_D$)". International Journal of Applied Mathematics and Computation .
 Finizio dan Ladas. 1982. *Penerapan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Terjemahan Widiarti Santoso. Jakarta : Erlangga.

- Forys, U. and Czochra, A.M. 2003. "Logistic equations in tumour growth modeling", *Int. J. Appl. Math. Comput. Sci.* 13(3):317-325.
- Gopalsamy. 1992. "Stability and oscillations in delay differential equations of population dynamics", Netherlands: Kluwer Academic Publishers.
- Kowalczyk, R. and Forys, U. 2002. "Qualitative analysis on the initial value problem to the logistic equation with delay", *Math. Comp. Model* 35(1-2): 1-13.
- Murray, J.D. *Mathematical Biology : An Introduction, 3rd Edition*. Springer: Interdisciplinary Applied Mathematics, New York, 2002.
- Neuhauser, C. 2004. *Calculus for Biology and Medicine*. New Jersey: Pearson Education
- Olsder, G.J. and Van Woude, J.W. 1997. *Mathematical Systems Theory*. Delft : Delft University Press.
- Pamuntjak, R. 1990. *Persamaan Deferensial Biasa*. Bandung: Institut Teknologi Bandung
- Ruan, S. 2006. *Delay Differential Equation in Single Species Dynamics*. Berlin : Springer.
- Toaha, S. 2008. *Stability Analysis and Maximum Profit of Predator-Prey Population Model with Time Delay and Constant Effort of Harvesting*. Malaysia : Malaysian Journal of Mathematical Sciences.

