

ANALISIS MODEL MATEMATIKA TENTANG PENGARUH RADIOTERAPI TERHADAP PERTUMBUHAN SEL KANKER, SEL SEHAT, DAN SEL IMUN

MATHEMATICS MODEL ANALYSIS OF THE EFFECT OF RADIOTHERAPY TOWARDS THE GROWTH OF CANCER, HEALTHY, AND IMMUNE CELLS

Nur Fitriana¹, Atmini Dhoruri MS², dan Kus Prihantoso K, M.Si³

¹Mahasiswa Program Studi Matematika, FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta

²Jurusan Pendidikan Matematika, FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta

²Jurusan Pendidikan Matematika, FMIPA Universitas Negeri Yogyakarta

Email: ¹nurfitriana8395@gmail.com, ¹atmini_uny@yahoo.co.id, ¹kuspk@uny.ac.id

ABSTRAK

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh radioterapi terhadap pertumbuhan sel kanker, sel sehat, dan sel imun. Tahap yang dilakukan adalah menyusun model matematika interaksi antar sel tanpa radioterapi dan dengan radioterapi, menentukan titik ekuilibrium, menganalisis kestabilan di sekitar titik ekuilibrium, dan melakukan simulasi numerik. Hasil analisis model menunjukkan bahwa model dengan radioterapi mengakibatkan hilangnya sel kanker dan sel imun, serta sel sehat mampu bertahan hidup di dalam tubuh, sedangkan pada model sebelum diberi pengobatan menunjukkan keberadaan sel kanker bersama sel sehat dan sel imun. Pada model dengan radioterapi terdapat satu titik ekuilibrium bebas kanker yang stabil, artinya populasi sel kanker akan menghilang seiring bertambahnya waktu. Pada model sebelum diberi pengobatan tidak terdapat titik ekuilibrium yang stabil artinya populasi sel kanker, sel sehat, dan sel imun akan tumbuh secara beriringan, sehingga masih terdapat sel kanker di dalam tubuh. Hal ini menunjukkan bahwa radioterapi dapat digunakan untuk mengendalikan pertumbuhan kanker di dalam tubuh.

Kata kunci: radioterapi, kanker, *predator-prey*.

ABSTRACT

The goal of this study is to know the effect of radiotherapy towards the growth of cancer, healthy, and immune cells. Steps done in the model analysis are explaining mathematics model of the interaction of cells with or without radiotherapy, determining the equilibrium point, analyzing the stability surrounding the equilibrium point, and making numerical simulation. The result of model analysis show that the model with radiotherapy caused the loss of cancer and immune cells and has an impact of healthy cells survival, while in the pre-treatment model show that the existence of cancer cells with healthy immune cells. In the model with radiotherapy treatment, there is one free cancer stable equilibrium, which means that cancer cells population will decrease as the time goes. On the pre-treatment model there is no stable equilibrium point which means cancer cells, healthy cells, and immune cells population growth simultaneously, thus there are still some cancer cells found in the body. This shows that radiotherapy can be used to control the growth of cancer cells in the body.

Keywords: *Radiotherapy, cancer, predator-prey.*

PENDAHULUAN

Kanker merupakan istilah yang digunakan untuk penyakit di mana sel-sel sehat membelah tidak terkontrol dan

mampu menyerang jaringan lain (Bakewell & Bellenir, 2010:8). Munculnya kanker disebabkan oleh terganggunya kontrol pertumbuhan sel-sel sehat. Pada sel kanker,

tidak dikenal program kematian sel yang disebut dengan apoptosis. Apoptosis berperan dalam menjaga kesehatan tubuh dengan perannya menghilangkan sel-sel yang sudah tua atau tidak diperlukan lagi bagi tubuh. Ketika program kematian sel ini tidak bekerja dengan baik, sel-sel yang seharusnya dihilangkan ini akan terus hidup (*immortal*). Sel-sel kanker yang terus tumbuh di dalam tubuh akan mengambil nutrisi dan ruang yang diperlukan sel-sel sehat sehingga dapat menyebabkan kematian.

Kanker menjadi salah satu penyebab utama kematian di banyak negara. Data dari (Ferlay, et al., 2013) menunjukkan terdapat 14,1 juta kasus kanker baru dan 8,2 juta kematian akibat kanker. Kalkulasi prevalensi untuk tahun 2012 menunjukkan bahwa terdapat 32,6 juta orang yang bertahan hidup dengan riwayat menderita kanker yang didiagnosis dalam kurun waktu lima tahun terakhir. Sebanyak 8 juta dari kasus kanker baru dan 5,3 juta kasus kematian akibat kanker terjadi di daerah yang kurang berkembang. Menurut data dari Kemenkes RI, lebih dari 30% dari kematian akibat kanker disebabkan oleh lima faktor risiko perilaku dan pola makan, yaitu indeks massa tubuh tinggi, kurang konsumsi buah dan sayur, kurang aktivitas fisik, penggunaan rokok, konsumsi alkohol berlebihan.

Saat ini operasi, radioterapi, kemoterapi dan imunoterapi menjadi pilihan utama untuk mengobati berbagai jenis kanker. Pilihan pengobatan didasarkan pada jenis dan lokasi kanker. Masing-masing pengobatan memiliki efek samping yang berbeda seperti mual, muntah, kerontokan rambut, dan anemia. Fakta di lapangan menyatakan lebih dari 50% pasien kanker memilih pengobatan radioterapi.

Radioterapi adalah pengobatan dengan menggunakan sinar pengion. Pengobatan ini menggunakan partikel energi tinggi atau gelombang, seperti x-ray, sinar gamma, berkas elektron, proton untuk menghancurkan atau merusak sel kanker. Contoh sumber radiasi yang biasa digunakan dalam jenis pengobatan radioterapi adalah *cobalt*, *cesium*, *iodine*, *fosfor*, *palladium*, dan *radium*. Sumber radiasi inilah berperan untuk membunuh sel-sel kanker.

Persaingan antara sel kanker, sel sehat dan sel imun dalam pengobatan radioterapi dapat dilihat dengan membentuk model matematikanya. Oleh karena itu, matematika dapat memberikan solusi untuk melihat bahwa terdapat pengaruh radioterapi dalam pengobatan sel kanker yaitu dapat mengontrol kecepatan pertumbuhan sel kanker sehingga penyebaran sel kanker dapat diminimalisir.

Model matematika interaksi sel kanker dengan sel sehat dalam pengobatan kanker dengan radioterapi telah dimodelkan oleh Belostotski dalam Liu dan Yang (2004). Belostotski dan Freedman (2005), mengembangkan model radioterapi dengan menyajikan empat perlakuan berbeda terkait mekanisme penyinaran radiasi. Interaksi ketiga sel, yaitu sel kanker, sel sehat, dan sel imun dengan radioterapi telah dimodelkan secara matematis oleh Isea dan Lonngren (2015). Selanjutnya, sebagai perbandingan disajikan model interaksi antar sel sebelum diberi pengobatan yang telah dimodelkan oleh Itik dan Banks (2010). Model matematika untuk radioterapi didasarkan pada model kompetisi antar sel dalam memperebutkan nutrisi di dalam tubuh berdasarkan model *predator prey*.

MODEL

Model Matematika Interaksi Sel Kanker, Sel Sehat, dan Sel Imun dengan Radioterapi

Isea dan Lonngren (2015) telah memperkenalkan model tentang interaksi sel kanker, sel sehat, dan sel imun dengan pengobatan berupa radioterapi. Diperoleh sistem persamaan diferensial sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= r_1 C \left(1 - \frac{C}{k_1}\right) - a_{12} CN - a_{13} CI - \gamma \frac{C}{N} \\ \frac{dN}{dt} &= r_2 N \left(1 - \frac{N}{k_2}\right) - a_{21} CN \end{aligned} \tag{1}$$

$$\frac{dI}{dt} = r_3 \frac{CI}{C + k_3} - a_{31} CI - d_3 I$$

dengan

$C(t)$: banyak populasi sel kanker saat t .

$N(t)$: banyaknya populasi sel sehat saat t .

$I(t)$: banyaknya populasi sel imun saat t .

Sistem (1) harus memenuhi syarat $C \geq 0, N \geq 0$, dan $I \geq 0$.

Beberapa asumsi yang digunakan dalam pemodelan sistem tersebut:

1. Dalam model ini terdapat tiga populasi, yaitu sel kanker, sel sehat, dan sel imun.
2. Laju populasi sel kanker bertambah karena dipengaruhi oleh pertumbuhan sel kanker yang mengikuti model pertumbuhan logistik.
3. Laju populasi sel kanker berkurang karena adanya interaksi dengan sel sehat dan sel imun dalam memperebutkan nutrisi di dalam tubuh.
4. Laju populasi sel sehat dipengaruhi oleh pertumbuhan sel sehat yang mengikuti model pertumbuhan logistik.
5. Laju populasi sel sehat berkurang akibat kompetisi memperebutkan nutrisi dengan sel kanker di dalam tubuh.
6. Laju populasi sel imun bertambah mengikuti bentuk kinetik Michaelis-Menten.
7. Laju populasi sel imun berkurang akibat interaksi dengan dengan sel kanker di dalam tubuh karena sel imun memberikan respon pertahanan tubuh.
8. Sel imun mengalami kematian alami.

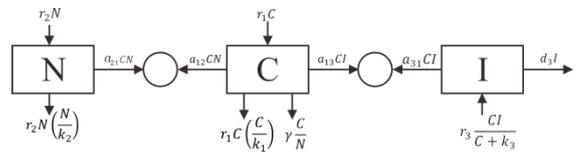
- 9. Sel kanker tidak mengalami metastatis, yaitu penyebaran sel kanker dari suatu organ tubuh ke organ tubuh lain.
- 10. Penyinaran radiasi hanya difokuskan pada daerah sel kanker, sehingga sel selain sel kanker tidak terpapar sinar radiasi (Belostotski dan Freedman, 2005).

Tabel 1. Definisi Parameter Model Matematika Interaksi Sel Kanker, Sel Sehat, dan Sel Imun

Simbol	Definisi	Satuan
r_1	Tingkat pertumbuhan sel kanker	Per hari
r_2	Tingkat pertumbuhan sel sehat	Per hari
r_3	Tingkat proliferasi sel imun	Per hari
a_{12}	Tingkat pembersihan sel kanker oleh sel sehat	Per sel per hari
a_{13}	Tingkat pembersihan sel kanker oleh sel imun	Per sel per hari
a_{21}	Tingkat pembersihan sel sehat oleh sel kanker	Per sel per hari
a_{31}	Tingkat pembersihan sel imun oleh sel kanker	Per sel per hari
k_1	Kapasitas lingkungan sel kanker	Sel
k_2	Kapasitas lingkungan sel sehat	Sel
k_3	Konstanta positif (<i>half-saturation</i> untuk tingkat proliferasi sel imun)	Sel
d_3	Tingkat kematian alami sel imun	Per hari
γ	Tingkat penyinaran radioterapi	Sel per hari

Berdasarkan asumsi dapat digambar diagram interaksi sel kanker, sel

sehat, dan sel imun dengan radioterapi sebagai berikut:



Gambar 1. Diagram Transfer Model Interaksi Sel Kanker, Sel Sehat, dan Sel Imun dengan Radioterapi

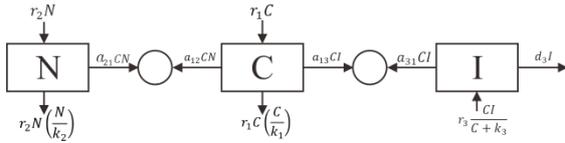
Model Matematika Interaksi Sel Kanker, Sel Sehat, dan Sel Imun Sebelum Diberi Pengobatan

Itik dan Banks (2010) telah memperkenalkan model tentang interaksi sel kanker, sel sehat, dan sel imun sebelum diberi pengobatan berupa sistem persamaan diferensial sebagai berikut.

$$\begin{aligned} \frac{dC}{dt} &= r_1 C \left(1 - \frac{C}{k_1}\right) - a_{12} CN - a_{13} CI \\ \frac{dN}{dt} &= r_2 N \left(1 - \frac{N}{k_2}\right) - a_{21} CN \quad (2) \\ \frac{dI}{dt} &= r_3 \frac{CI}{C + k_3} - a_{31} CI - d_3 I \end{aligned}$$

Sistem (1) harus memenuhi syarat $C \geq 0, N \geq 0$, dan $I \geq 0$. Asumsi yang digunakan pada model sama seperti sistem (1) dengan menghilangkan asumsi terakhir berupa penyinaran radioterapi.

Berdasarkan asumsi dapat digambar diagram interaksi sel kanker, sel sehat, dan sel imun tanpa pengobatan sebagai berikut:



Gambar 2. Diagram Transfer Model Interaksi Sel Kanker, Sel Sehat, dan Sel Imun Sebelum Diberi Pengobatan

NON-DIMENSIONALISASI

Selanjutnya dilakukan non-dimensionalisasi terhadap sistem (1) dan (2) dengan mendefinisikan variabel baru sebagai berikut.

$$G = \frac{C}{k_1}, \quad H = \frac{N}{k_2}, \quad E = \frac{I}{k_3}, \quad t = tr_1.$$

Kemudian didefinisikan parameter non-dimensional baru sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \alpha_{12} &= \frac{a_{12}k_2}{r_1} & \alpha_{31} &= \frac{a_{31}k_1}{r_1} & \kappa_3 &= \frac{k_3}{k_1} \\ \alpha_{13} &= \frac{a_{13}k_3}{r_1} & \rho_2 &= \frac{r_2}{r_1} & \delta_3 &= \frac{k_3}{r_1} \\ \alpha_{21} &= \frac{a_{21}k_1}{r_1} & \rho_3 &= \frac{r_3}{r_1} & \varepsilon &= \frac{\gamma}{r_1k_2} \end{aligned}$$

Sistem (1) dapat dituliskan menjadi sistem dalam bentuk non-dimensional sebagai:

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= G(1 - G) - \alpha_{12}GH - \alpha_{13}GE - \varepsilon \frac{G}{H} \\ \frac{dH}{dt} &= \rho_2H(1 - H) - \alpha_{21}GH \\ \frac{dE}{dt} &= \rho_3 \frac{GE}{G + \kappa_3} - \alpha_{31}GE - \delta_3E \end{aligned} \tag{3}$$

Sistem (2) dapat dituliskan menjadi sistem dalam bentuk non-dimensional sebagai:

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= G(1 - G) - \alpha_{12}GH - \alpha_{13}GE \\ \frac{dH}{dt} &= \rho_2H(1 - H) - \alpha_{21}GH \\ \frac{dE}{dt} &= \rho_3 \frac{GE}{G + \kappa_3} - \alpha_{31}GE - \delta_3E \end{aligned} \tag{4}$$

Untuk memudahkan analisis dan simulasi numerik bagi sistem, diberikan nilai-nilai parameter non-dimensional berdasarkan studi literatur Raul Isea dan Karl E. Lonngren (2015) sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \alpha_{12} &= 1 & \rho_2 &= 0,6 \\ \alpha_{13} &= 2,5 & \rho_3 &= 4,5 \\ \alpha_{21} &= 1,5 & \delta_3 &= 0,5 \\ \alpha_{31} &= 0,2 & \kappa_3 &= 1 \end{aligned}$$

Selanjutnya dengan mensubstitusi nilai parameter non-dimensional di atas ke sistem (3), diperoleh sistem sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= G(1 - G) - GH - 2,5GE - \varepsilon \frac{G}{H} \\ \frac{dH}{dt} &= 0,6H(1 - H) - 1,5GH \end{aligned} \tag{5}$$

Kemudian untuk sistem (4), dengan mensubstitusi nilai parameter non-dimensional di atas ke diperoleh sistem sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dG}{dt} &= G(1 - G) - GH - 2,5GE \\ \frac{dH}{dt} &= 0,6H(1 - H) - 1,5GH \\ \frac{dE}{dt} &= 4,5 \frac{GE}{G + 1} - 0,2GE - 0,5E \end{aligned} \tag{6}$$

PEMBAHASAN

A. Analisis Kestabilan untuk Model Interaksi Sel Kanker, Sel Sehat, dan Sel Imun dengan Radioterapi

1. Titik Ekuilibrium

Sistem (5) memiliki titik ekuilibrium saat $\frac{dG}{dt} = 0, \frac{dH}{dt} = 0,$ dan $\frac{dE}{dt} = 0$ sehingga sistem (5) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$G(1 - G) - GH - 2,5GE - \gamma \frac{G}{H} = 0$$

$$0,6H(1 - H) - 1,5GH \quad (7)$$

$$4,5 \frac{GE}{G + 1} - 0,2GE - 0,5E = 0$$

Sistem (8) memiliki lima titik ekuilibrium yaitu

$$E_1 = (0,1,0)$$

$$E_2 = \left(1 - H - \frac{\gamma}{H}, \frac{0,9 + \sqrt{0,81 - 3,6(1,5\gamma)}}{1,8}, 0 \right)$$

$$E_3 = \left(1 - H - \frac{\gamma}{H}, \frac{0,9 - \sqrt{0,81 - 3,6(1,5\gamma)}}{1,8}, 0 \right)$$

$$E_4 = \left(18,87, -46,175, 11,322 + \frac{\gamma}{(2,5)46,175} \right)$$

$$E_5 = \left(0,13, 0,67, 0,0795 - \frac{\gamma}{1,671875} \right).$$

Selanjutnya titik ekuilibrium E_4 diabaikan. Titik E_1 disebut titik ekuilibrium bebas kanker sedangkan titik $E_2, E_3,$ dan E_5 adalah titik ekuilibrium terinfeksi kanker.

Kemudian diberikan syarat untuk E_2 dan E_3 yaitu nilai populasi sel sehat tidak boleh imajiner, sehingga harus dipenuhi

$$0,81 - 4(0,9)(1,5\gamma) \geq 0$$

$$0,81 - 5,4\gamma \geq 0$$

$$\gamma \leq 0,15. \quad (8)$$

Kemudian diberikan syarat untuk E_5 yaitu nilai populasi sel imun tidak boleh negatif, sehingga harus dipenuhi

$$0,0795 - \frac{\gamma}{1,671875} \geq 0$$

$$0,0795 \geq \frac{\gamma}{1,671875}$$

$$\gamma \leq (0,0795)(1,671875) \approx 0,13. \quad (9)$$

Berdasarkan persamaan (8) dan (9), diperoleh nilai γ yang memenuhi pada

sistem yaitu $\gamma \leq (0,0795)(1,671875) \approx 0,13$.

2. Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium

Dilakukan linearisasi pada sistem (7) sehingga diperoleh matriks Jacobian sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} (1 - 2G) - H - 2,5E - \frac{\gamma}{N} & -G + \gamma \frac{G}{H^2} & -2,5G \\ -1,5H & 0,6(1 - 2H) - 1,5G & 0 \\ \frac{4,5E}{(G + 1)^2} - 0,2E & 0 & \frac{4,5G}{G + 1} - 0,2G - 0,5 \end{bmatrix}$$

Selanjutnya dilakukan analisis kestabilan di sekitar titik ekuilibrium. Sebelumnya telah dicari nilai γ agar titik ekuilibrium bernilai real, yaitu $\gamma \leq 0,13$. Kemudian dipilih dua nilai tingkat penyinaran radioterapi yaitu $\gamma \approx 0,13$ dan $\gamma = 0,05$ sebagai perbandingan.

Untuk $\gamma \approx 0,13$, diperoleh titik ekuilibrium

$$E_1 = (0,1,0)$$

$$E_2 = (0,132, 0,669, 0)$$

$$E_3 = (0,268, 0,331, 0)$$

$$E_5 = (0,13, 0,67, 0).$$

a. Kestabilan di sekitar $E_1 = (0,1,0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 \approx -0,13$; $\lambda_2 = -0,6$; $\lambda_3 = -0,5$. Dapat disimpulkan sistem di sekitar titik ekuilibrium E_1 stabil. Sistem juga dikatakan *node* karena semua nilai eigennya bertanda sama.

b. Kestabilan di sekitar $E_2 = (0,132, 0,669, 0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = -9,967 \times 10^{-6}$; $\lambda_2 = -0,4298$; $\lambda_3 = -1,0976$. Dapat disimpulkan sistem di sekitar titik

ekuilibrium E_2 stabil. Sistem juga dikatakan *node* karena semua nilai eigennya bertanda sama.

- c. Kestabilan di sekitar $E_3 = (0.268, 0.331, 0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = 0,396$; $\lambda_2 = -0,233 + 0,495i$; $\lambda_3 = -0,233 - 0,495i$. Dapat disimpulkan sistem di sekitar titik ekuilibrium E_3 tidak stabil. Sistem juga dikatakan *saddle-focus* karena terdapat salah satu nilai eigen bernilai real yang berbeda tanda dengan bagian real dari sepasang nilai eigen yang bernilai kompleks.

- d. Kestabilan di sekitar $E_5 = (0.13, 0.67, 0)$.

Nilai eigen diketahui dengan melakukan metode Routh-Hurwitz pada persamaan karakteristik yang rumit. Diketahui bahwa setiap $\Re(\lambda_i)$ pada E_5 bernilai negatif karena setiap elemen di kolom pertama tabel Routh-Hurwitz bertanda sama. Dapat disimpulkan bahwa kestabilan sistem di sekitar titik ekuilibrium E_5 saat $\gamma \approx 0,13$ stabil.

Untuk $\gamma = 0,05$, diperoleh titik ekuilibrium

$$E_1 = (0,1,0)$$

$$E_2 = (0.037, 0.908, 0)$$

$$E_3 = (0.365, 0.092, 0)$$

$$E_5 = (0.13, 0.67, 0.05).$$

- a. Kestabilan di sekitar $E_1 = (0,1,0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = -0,05$; $\lambda_2 = -0,6$; $\lambda_3 = -0,5$. Dapat disimpulkan sistem di sekitar titik ekuilibrium E_1 stabil. Sistem juga dikatakan *node* karena semua nilai eigennya bertanda sama.

- b. Kestabilan di sekitar $E_2 = (0.132, 0.669, 0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = 0,157$; $\lambda_2 = 0,043$; $\lambda_3 = -0,625$. Dapat disimpulkan sistem di sekitar titik ekuilibrium E_2 tidak stabil. Sistem juga dikatakan *saddle* karena nilai eigennya berbeda tanda.

- c. Kestabilan di sekitar $E_3 = (0.365, 0.092, 0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = 0,63$; $\lambda_2 = -0,21 + 0,4728i$; $\lambda_3 = -0,21 - 0,4728i$. Dapat disimpulkan sistem di sekitar titik ekuilibrium E_3 tidak stabil. Sistem juga dikatakan *saddle-focus* karena terdapat salah satu nilai eigen bernilai real yang berbeda tanda dengan bagian real dari sepasang nilai eigen yang bernilai kompleks.

- d. Kestabilan di sekitar $E_5 = (0.13, 0.67, 0.05)$.

Nilai eigen diketahui dengan melakukan metode Routh-Hurwitz pada persamaan karakteristik yang rumit. Diketahui bahwa setiap $\Re(\lambda_i)$ pada E_5 bernilai negatif karena setiap elemen di kolom pertama tabel Routh-Hurwitz bertanda

sama. Dapat disimpulkan bahwa kestabilan sistem di sekitar titik ekuilibrium E_5 saat $\gamma \approx 0,13$ stabil.

B. Analisis Kestabilan untuk Model Interaksi Sel Kanker, Sel Sehat, dan Sel Imun dengan Radioterapi

1. Titik Ekuilibrium

Sistem (6) memiliki titik ekuilibrium saat $\frac{dG}{dt} = 0, \frac{dH}{dt} = 0, \text{ dan } \frac{dE}{dt} = 0$ sehingga sistem (6) dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\begin{aligned} G(1 - G) - GH - 2,5GE &= 0 \\ 0,6H(1 - H) - 1,5GH &= 0 \quad (10) \\ 4,5 \frac{GE}{G+1} - 0,2GE - 0,5E &= 0. \end{aligned}$$

Sistem (10) memiliki delapan titik ekuilibrium yaitu

$$E_1 = (0,0,0)$$

$$E_2 = E_4 = (0,1,0)$$

$$E_3 = (1,0,0)$$

$$E_5(18.87,0,-7.15)$$

$$E_6 = (18.87,-46.17,11.32)$$

$$E_7 = (0.13,0,0.35)$$

$$E_8 = (0.13,0.67,0.08).$$

Titik ekuilibrium E_5 dan E_6 diabaikan. Selanjutnya, titik E_1 dan E_2 disebut titik ekuilibrium bebas kanker sedangkan titik E_3, E_7 dan E_8 disebut titik ekuilibrium terinfeksi kanker.

2. Analisis Kestabilan Titik Ekuilibrium

Dilakukan linearisasi pada sistem (10) sehingga diperoleh matriks Jacobian sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} (1-2G)-H-2,5E & -G & -2,5G \\ -1,5H & 0,6(1-2H)-1,5G & 0 \\ \frac{4,5E}{(E+1)^2} - 0,2E & 0 & \frac{4,5G}{G+1} - 0,2G - 0,5 \end{bmatrix}$$

a. Kestabilan di sekitar $E_1 = (0,0,0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = 1, \lambda_2 = 0,6, \lambda_3 = -0,5$. Dapat disimpulkan bahwa sistem di sekitar titik ekuilibrium E_1 tidak stabil karena terdapat nilai eigen yang bernilai positif. Sistem di sekitar titik ekuilibrium E_1 juga dikatakan *saddle* karena nilai eigennya berbeda tanda.

b. Kestabilan di sekitar $E_2 = E_4 = (0,1,0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = 0, \lambda_2 = -0,6, \lambda_3 = -0,5$. Dapat disimpulkan bahwa sistem di sekitar titik ekuilibrium E_2, E_4 tidak dapat ditentukan kestabilannya berdasarkan nilai eigen karena terdapat nilai eigen yang bernilai nol. Dalam hal ini analisis kestabilan dapat dilakukan dengan metode *center manifold*.

c. Kestabilan di sekitar $E_3 = (1,0,0)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = -1, \lambda_2 = -1,5, \lambda_3 = 1,55$. Dapat disimpulkan bahwa sistem di sekitar titik ekuilibrium E_3 tidak stabil karena terdapat nilai eigen yang bernilai positif. Sistem di sekitar titik ekuilibrium E_3 juga dikatakan *saddle* karena terdapat perbedaan tanda pada nilai eigennya.

d. Kestabilan di sekitar $E_7 = (0.13,0,0.35)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = 0,405, \lambda_2 = -0,0635 - 0,6107i, \lambda_3 = -0,0635 + 0,6107i$. Dapat disimpulkan bahwa sistem di sekitar titik ekuilibrium E_7

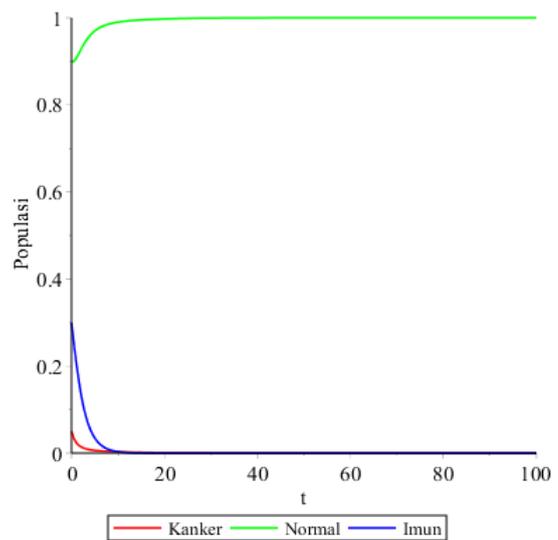
tidak stabil karena terdapat nilai eigen yang bernilai positif. Sistem di sekitar titik ekuilibrium E_7 juga dikatakan *saddle-focus* karena terdapat salah satu nilai eigen bernilai real yang berbeda tanda dengan bagian real dari sepasang nilai eigen yang bernilai kompleks.

e. Kestabilan di sekitar $E_8 = (0.13, 0.67, 0.08)$.

Diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = -0,606$, $\lambda_2 = 0,036 + 0,233i, \lambda_3 = 0,036 - 0,233i$. Dapat disimpulkan bahwa sistem di sekitar titik ekuilibrium E_7 tidak stabil karena bagian real dari nilai eigen yang kompleks bernilai positif. Sistem di sekitar titik ekuilibrium E_7 juga dikatakan *saddle-focus* karena terdapat salah satu nilai eigen bernilai real yang berbeda tanda dengan bagian real dari sepasang nilai eigen yang bernilai kompleks.

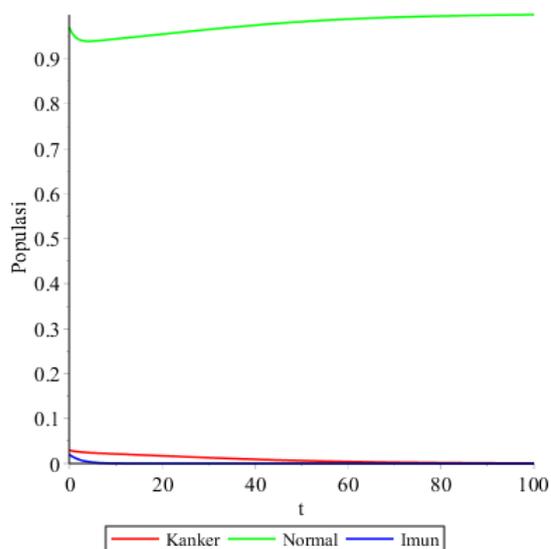
C. Simulasi Numerik dan Interpretasi Solusi

Diberikan tiga simulasi untuk melihat dinamika pertumbuhan sel kanker, sel sehat, dan sel imun di dalam tubuh sebelum dan setelah diberi radioterapi. Hasil simulasi ditunjukkan dengan grafik hubungan populasi sel dengan waktu seperti pada Gambar 3, 4, dan 5.



Gambar 3. Simulasi sistem (5) menggunakan $\gamma \approx 0,13$ dengan $G(0) = 0.05, H(0) = 0.9, E(0) = 0.3$

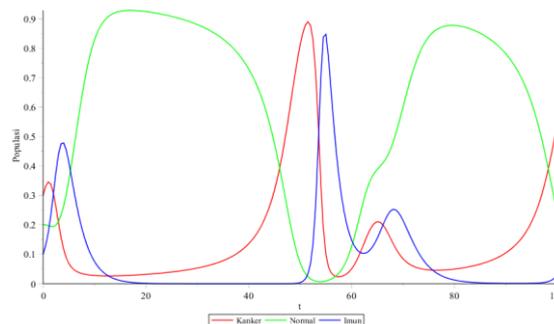
Gambar 3 menunjukkan perilaku dinamik dari pertumbuhan sel kanker, sel sehat, dan sel imun dengan radioterapi sebesar $\gamma \approx 0,13$ selama $t = 100$. Di sisi lain, banyaknya populasi sel sehat semakin meningkat menuju titik ekuilibrium seiring bertambahnya waktu. Gambar 3 menunjukkan bahwa seiring berjalannya waktu populasi sel kanker, sel sehat, dan sel imun bergerak menuju titik ekuilibrium bebas kanker yang stabil yaitu $E_1(0,1,0)$. Dalam kasus ini seiring bertambahnya waktu penyakit kanker dapat disembuhkan karena populasi sel sehat akan meningkat dan bertahan, sedangkan populasi sel kanker dan sel imun menghilang seiring berjalannya waktu.



Gambar 4. Simulasi sistem (5) menggunakan $\gamma = 0,05$ dengan $G(0) = 0.03, H(0) = 0.97, E(0) = 0.2$

Gambar 4 menunjukkan dinamika populasi sel kanker, sel sehat, dan sel imun dengan radioterapi sebesar $\gamma = 0,05$ selama $t = 100$. Sementara itu, populasi sel sehat semakin meningkat menuju titik ekuilibrium seiring bertambahnya waktu (namun demikian populasi sel imun juga mengalami penurunan dan menghilang). Gambar 4 menunjukkan bahwa seiring berjalannya waktu populasi sel kanker, sel sehat, dan sel imun bergerak menuju titik ekuilibrium bebas kanker yang stabil yaitu $E_1(0,1,0)$ setelah masing-masing populasi mencapai nilai puncaknya. Hal ini berarti populasi sel kanker akan menghilang dan populasi sel sehat bertahan di dalam tubuh sehingga penyakit kanker dapat disembuhkan meskipun sel imun akan menghilang seiring berjalannya waktu. Dapat dilihat terdapat pengaruh radioterapi terhadap penurunan populasi sel kanker

namun tidak sebaik jika dibandingkan pemberian radioterapi sebesar $\gamma \approx 0,13$. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian dosis radioterapi yang lebih besar akan membuat sel kanker menghilang semakin cepat.



Gambar 5. Simulasi sistem (6) dengan $G(0) = 0.001, H(0) = 0.002, E(0) = 0.003$

Gambar 5 menunjukkan interaksi sel kanker, sel sehat, dan sel imun sebelum diberi radioterapi selama $t = 100$, dapat diketahui bahwa populasi sel kanker, sel sehat, dan sel imun bergerak naik-turun seiring bertambahnya waktu, tidak konstan menuju titik ekuilibrium tertentu akibat tidak ada titik ekuilibrium yang stabil. Ketidakstabilan sistem menyebabkan indikasi seseorang masih mengidap penyakit kanker akibat populasi sel kanker yang terus ada, meskipun populasinya naik turun.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Berdasarkan pembahasan, diketahui bahwa pemberian radioterapi mengakibatkan terjadinya penurunan sel kanker. Pemberian dosis radioterapi sebesar $\gamma \approx 0,13$ memberikan hasil yang

lebih baik dibandingkan pemberian radioterapi sebesar $\gamma = 0,05$.

Saran

Pembahasan model terkait dapat dikembangkan dengan melibatkan variabel tambahan seperti kombinasi pengobatan penyakit kanker dengan terapi lainnya. Selain itu penulis menyarankan untuk memperluas pembahasan tentang analisis kestabilan sistem dengan metode *center manifold*.

DAFTAR PUSTAKA

- American Cancer Society. (2015). A Guide to Radiation Therapy.
- Anton, H., & Rorres, C. (2005). *Elementary Linear Algebra: Application Version*. New York: John Wiley and Sons.
- Bakewell, L., & Bellenir, K. (2010). *Cancer information for teens: health tips about cancer awareness, prevention, diagnosis, and treatment including facts about cancers of most concern to teens and young adults, cancer risk factors, and coping strategies for teens fighting cancer or dealing*. United States: Omnigraphics, Inc.
- Beals, M., Gross, L., & Harrell, S. (1999). *PREDATOR-PREY DYNAMICS: LOTKA-VOLTERRA*. Dipetik Juli 12, 2016, dari <http://www.tiem.utk.edu/~gross/bioed/bealsmodules/predator-prey.html>
- Belostotski, G., & Freedman, H. (2005). A control theory model for cancer treatment by radiotherapy. *International Journal of Pure and Applied Mathematics*, 25(4), 447-480.
- Ferlay, J., Soerjomataram, I., Ervik, M., Dikshit, R., Eser, S., C, M., et al. (2014). Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *International Journal of Cancer*, 359-386.
- Gonze, D., & Kaufman, M. (2016, Februari 2). Chemical and Enzyme Kinetics. Diambil kembali dari mcb111.org/w11/gonze_kinetics.pdf
- Isea, R., & Lonngren, K. E. (2015). A Mathematical Model of Cancer Under Radiotherapy. *International Journal of Public Health Research*, 3(6), 340-344.
- Itik, M., & Banks, S. P. (2010). Chaos in a Three-Dimensional Cancer Model. *International Journal of Bifurcation and Chaos*, 20, 71-79.
- Kaur, P., & Asea, A. (2012). Radiation-induced Effects and the Immune System in Cancer. *Frontiers in Oncology*, 191.
- Kirschner, D., & Panetta, J. (1998). Modeling Immunotherapy of the Tumor-Immune Interaction. *Journal of Mathematical Biology*, 37(3), 235-252.
- Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A., & Perelson, A. S. (1994). Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis. *Bulletin of Mathematical Biology*, 56(2), 295-321.
- Letellier, C., Denis, F., & Aguirre, L. A. (2012). What can be learned from a chaotic cancer model? *Journal of Theoretical Biology*.
- Liu, Z., & Yang, C. (2004). A Mathematical Model of Cancer Treatment by Radiotherapy. *Hindawi Publishing Corporation*

Computational and Mathematical Methods in Medicine, 1-12.

Luenberger, D. G. (1979). *Introduction to Dynamic Systems: Theory, Models, and Application*. United States: John Wiley & Sons.

National Institutes of Health. (2003). *Understanding the Immun System: How it Works (NIH Publication No. 03-5423)*.

Olsder, G. J., & Woude, J. W. (2003). *Mathematical System Theory* (2nd ed.). Netherland: VVSD.

Perko, L. (2001). *Differential Equations and Dynamical Systems* (3rd ed.). New York: Springer.

Ross, S. L. (1984). *Differential Equations* (3rd ed.). New York: ohn Wiley and Sons.

Verhulst, F. (1990). *Nonlinear Differential Equations and Dynamical Systems*. Germany: Springer.

Widowati, & Sutimin. (2007). *Pemodelan Matematika*. Semarang: Universitas Diponegoro.

World Health Organization. (2018). *Cancer*. Dipetik April 4, 2018, dari <http://www.who.int/cancer/en/>