

**ANALISIS DINAMIK MODEL KANKER KANDUNG KEMIH
SUPERFISIAL YANG MELIBATKAN IMUNOTERAPI
*BACILLUS CALMATTE GUERIN (BCG)***

SKRIPSI

**OLEH:
NOVITA ANGGIA PUTRI
NIM. 18610031**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

**ANALISIS DINAMIK MODEL KANKER KANDUNG KEMIH
SUPERFICIAL YANG MELIBATKAN IMUNOTERAPI
*BACILLUS CALMATTE GUERIN (BCG)***

SKRIPSI

**Diajukan Kepada
Fakultas Sains dan Teknologi
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan dalam
Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)**

**Oleh
Novita Anggia Putri
NIM. 18610031**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2022**

**ANALISIS DINAMIK MODEL KANKER KANDUNG KEMIH
SUPERFISIAL YANG MELIBATKAN IMUNOTERAPI
*BACILLUS CALMATTE GUERIN (BCG)***

SKRIPSI

**Oleh
Novita Anggia Putri
NIM. 18610031**

Telah Disetujui Untuk Diuji

Malang, 22 Desember 2022

Dosen Pembimbing I


Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414200312 1 001

Dosen Pembimbing II


Erna Herawati, M.Pd
NIDT. 19760723 20180201 2 222

Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika


Dr. Ely Susanti, M.Sc
NIP. 19741129 200012 2 005



**ANALISIS DINAMIK MODEL KANKER KANDUNG KEMIH
SUPERFISIAL YANG MELIBATKAN IMUNOTERAPI
BACILLUS CALMATTE GUERIN (BCG)**

SKRIPSI

**Oleh
Novita Anggia Putri
NIM. 18610031**

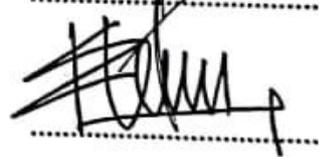
Telah Dipertahankan di Depan Penguji Seminar Hasil Skripsi
dan Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan
untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)

Tanggal 28 Desember 2022

Ketua Penguji : Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si



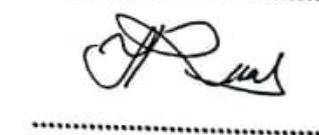
Anggota Penguji 1 : Dr. Heni Widayani, M.Si



Anggota Penguji 2 : Dr. Usman Pagalay, M.Si



Anggota Penguji 3 : Erna Herawati, M.Pd



Mengetahui,
Ketua Program Studi Matematika

Dr. Illy Susanti, M.Sc
NIP. 19741129 200012 2 005



PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Novita Anggia Putri

NIM : 18610031

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Kanker Kandung Kemih

Superfisial Yang Melibatkan Imunoterapi *Bacillus Calmette
Guerin* (BCG)

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya sendiri, bukan merupakan pengambilan data, tulisan, atau pikiran orang lain yang saya akui sebagai hasil tulisan atau pikiran saya sendiri, kecuali dengan mencantumkan sumber cuplikan pada daftar rujukan. Apabila di kemudian hari terbukti atau dapat dibuktikan skripsi ini hasil jiplakan, maka saya bersedia menerima sanksi atas perbuatan tersebut.

Malang, 28 Desember 2022
Yang membuat pernyataan,



Novita Anggia Putri
NIM. 18610031

KATA PENGANTAR

Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Dengan mengucapkan puji syukur kepada Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik, dan hidayah-Nya. Sehingga penulis dapat menyelesaikan skripsi yang berjudul “Analisis Dinamik Model Kanker Kandung Kemih Superficial Yang Melibatkan Imunoterapi *Bacillus Calmatte Guerin* (BCG)”, yang merupakan salah satu syarat dalam menyelesaikan Program Sarjana (S1) Jurusan Matematika Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam penyusunan skripsi ini tidak akan berhasil tanpa adanya bantuan dari pihak lain. Sehingga dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada beberapa pihak yang telah membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Segala kerendahan hati, penulis sampaikan terima kasih khususnya kepada :

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
2. Dr. Sri Harini, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
3. Dr. Elly Susanti, S.Pd., M.Sc, selaku ketua Program Studi Matematika, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim.
4. Dr. Usman Pagalay, M.Si, selaku dosen pembimbing I yang telah memberikan arahan, bimbingan, nasehat dan saran dalam penyusunan skripsi ini.
5. Erna Herawati, M.Pd, selaku dosen pembimbing II yang telah memberikan arahan, bimbingan, nasehat dan do'a dalam penyusunan skripsi ini.
6. Ari Kusumastuti, M.Pd., M.Si, selaku dosen penguji dalam seminar proposal yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.
7. Dr. Heni Widayani, M.Si, selaku dosen penguji dalam seminar hasil yang telah memberikan bimbingan dan arahan dalam penyusunan skripsi ini.

8. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim yang telah memberikan segala ilmu dan bimbingannya.
9. Orang tua, keluarga dan sahabat-sahabat saya yang telah memberikan dukungan dan do'a dalam penyusunan skripsi ini.
10. Seluruh mahasiswa Program Studi Matematika angkatan 2018 yang telah memberikan dukungan, motivasi dan bantuan dalam penyusunan skripsi ini.

Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.

Malang, 28 Desember 2022

Penulis

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENGAJUAAAN	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
HALAMAN PENGESAHAN	iv
PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	v
MOTTO DAN PERSEMBAHAN.....	vi
KATA PENGANTAR.....	vii
DAFTAR ISI.....	ix
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR.....	xii
DAFTAR SIMBOL	xiii
DAFTAR LAMPIRAN.....	xiv
ABSTRAK	xv
ABSTRACT	xvi
ملخص	xvii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	5
1.4 Manfaat Penelitian	5
1.5 Batasan Masalah.....	6
1.6 Definisi Istilah.....	7
BAB II KAJIAN TEORI	9
2.1 Teori Pendukung	9
2.1.1 Model Matematika pada Kanker Kandung Kemih dengan Imunoterapi BCG.....	9
2.1.2 Persamaan Diferensial	12
2.1.3 Sistem Persamaan Diferensial Autonomus.....	13
2.1.4 Sistem Persamaan Diferensial Biasa linier dan Nonlinier	14
2.1.5 Titik Keseimbangan.....	15
2.1.6 Linierisasi.....	17
2.1.7 Nilai Eigen	19
2.1.8 Kriteria Routh-Hurwitz.....	20
2.1.9 Fungsi Lyapunov	21
2.1.10 Bilangan Reproduksi Dasar.....	22
2.2 Kajian Integrasi Topik Dengan Al-Quran/Hadits	23
2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung	24
BAB III METODE PENELITIAN	26
3.1 Jenis Penelitian.....	26
3.2 Pra Penelitian	26
3.3 Tahapan Penelitian	27
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN	28
4.1 Analisis Dinamik Model	28
4.2 Menentukan Titik Keseimbangan Tanpa BCG ($b = 0$)	30
4.2.1 Titik Keseimbangan Bebas Sel Kanker (X_0)	31
4.2.2 Titik Keseimbangan Eksis Global Sel Kanker (X_1)	31

4.3 Menentukan Titik Keseimbangan dengan BCG ($b > 0$)	33
4.3.1 Titik Keseimbangan Bebas Sel Kanker (X_2)	33
4.3.2 Titik Keseimbangan Efek Samping (X_3)	34
4.3.3 Titik Keseimbangan Eksis Lokal Antara Sel Kanker dengan BCG (X_4)	35
4.4 Bilangan Reproduksi Dasar (R_0)	37
4.5 Analisis Kestabilan	39
4.5.1 Kestabilan Di Sekitar Titik Keseimbangan Bebas Sel Kanker (X_0)	40
4.5.2 Kestabilan Di Sekitar Titik Keseimbangan Eksis Global Sel Kanker (X_1)	41
4.5.3 Kestabilan Di Sekitar Titik Keseimbangan Bebas Sel Kanker (X_2)	45
4.5.4 Kestabilan Di Sekitar Titik Keseimbangan Efek Samping (X_3)	49
4.5.5 Kestabilan Di Sekitar Titik Keseimbangan Eksis Lokal Antara Sel Kanker dengan BCG (X_4)	52
4.6 Simulasi Numerik	55
4.6.1 Kondisi Endemik Tanpa Imunoterapi BCG dengan $b = 0$	55
4.6.2 Kondisi dengan Imunoterapi BCG Berkelanjutan dengan $b = 3$	57
4.6.3 Kondisi dengan Imunoterapi BCG Berkelanjutan dengan $b = 6$	58
4.6.4 Kondisi dengan Imunoterapi BCG Berkelanjutan dengan $b = 9$	60
4.6.5 Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker yang Terinfeksi BCG (X_2) dengan $b = 3, b = 6$, dan $b = 9$	61
4.6.6 Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker yang Terinfeksi BCG (X_4) dengan $b = 3, b = 6$, dan $b = 9$	62
4.7 Kajian Keislaman dengan Hasil Penelitian	63
BAB V PENUTUP	65
5.1 Kesimpulan	65
5.2 Saran	66
DAFTAR PUSTAKA	68
LAMPIRAN	70
RIWAYAT HIDUP	89

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Sifat Kestabilan Titik Kritis Sistem Linear.....	20
Tabel 4.1	Nilai Awal Model Imunoterapi BCG pada Kanker Kandung Kemih.....	28
Tabel 4.2	Nilai Parameter Model Imunoterapi BCG pada Kanker Kandung Kemih.....	29
Tabel 4.3	Analisa Kestabilan Sistem (4.1) – (4.4)	55

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Diagram Kompartmen Model Imunoterapi BCG Pada Kanker Kandung Kemih.....	9
Gambar 4.1 Solusi Numerik dengan $b = 0$	56
Gambar 4.2 Solusi Numerik dengan $b = 2$	57
Gambar 4.1 Solusi Numerik dengan $b = 4$	58
Gambar 4.2 Solusi Numerik dengan $b = 6$	60
Gambar 4.5 Populasi sel kanker terinfeksi BCG (X_2) dengan 3 simulasi numerik	61
Gambar 4.6 Populasi sel kanker terinfeksi BCG (X_4) dengan 3 simulasi numerik	62

DAFTAR SIMBOL

Simbol- simbol yang digunakan pada penelitian ini memiliki makna sebagai berikut.

$B(t)$: Banyaknya populasi BCG pada waktu t
$E(t)$: Banyaknya populasi sel efektor pada waktu t
$V(t)$: Banyaknya populasi sel kanker yang terinfeksi pada waktu t
$V(t)$: Banyaknya populasi sel kanker yang tidak terinfeksi pada waktu t
μ	: Laju kematian sel efektor
p	: Laju BCG dibunuh oleh APC
θ	: Laju infeksi sel kanker oleh BCG
γ	: Laju penghancuran sel kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor
τ	: Kecepatan aktivasi respon imun
δ	: Laju penonaktifan sel efektor setelah terikat dengan sel kanker yang telah terinfeksi BCG
α	: Laju rangsangan sel efektor karena sel kanker yang terinfeksi BCG
β	: Laju kapasitas dalam membawa sel kanker
r	: Laju kecepatan pertumbuhan sel kanker
b	: konsentrasi BCG yang efektif

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Maple untuk titik kesetimbangan ketika kondisi ($b = 0$) dan ketika ($b > 0$)	69
Lampiran 2. Script Maple Menentukan Bilangan Reproduksi Dasar (R_0).....	71
Lampiran 3. Script Maple Menentukan Analisis Kestabilan	73
Lampiran 5. M-File Untuk Simulasi Model Matematika Imunoterapi BCG pada Kanker Kandung Kemih ketika kondisi ($b = 0$) dan ketika ($b > 0$)	82

ABSTRAK

Putri, Novita Anggia. 2022. **Analisis Dinamik Model Kanker Kandung Kemih Superfisial Yang Melibatkan Imunoterapi *Bacillus Calmatte Guerin* (BCG)**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si, (II) Erna Herawati, M.Pd.

Kata Kunci: *Bacillus Calmatte Guerin* (BCG), Kanker Kandung Kemih, Analisis Kestabilan

Kanker kandung kemih merupakan sel-sel ganas yang menyerang dinding kandung kemih dan pembuluh darah, dan seiring berjalannya waktu akan menyebar ke organ-organ tubuh yang lainnya. Penyembuhan kanker ini tergantung pada tingkat stadium saat didiagnosis. Pada stadium superfisial kanker dapat diobati dengan operasi TURBC yang kemudian diikuti dengan terapi *Bacillus Calmatte-Guerin* (BCG) (Imunoterapi) intravesika yang bertujuan untuk menghancurkan sel-sel ganas yang tersisa setelah reseksi. Model ini terdiri dari sistem persamaan diferensial biasa dengan empat variabel yang digunakan, antara lain yaitu imunoterapi BCG, sel efektor, sel kanker yang terinfeksi BCG, dan sel kanker yang tidak terinfeksi BCG. Kemudian dihasilkan dua kondisi titik keseimbangan, ketika tidak ada imunoterapi BCG ($b = 0$) untuk kondisi bebas sel kanker (X_0) dan kondisi eksis global sel kanker (X_1). Kemudian ketika ada imunoterapi BCG ($b > 0$) terdapat tiga kondisi kesetimbangan yaitu bebas sel kanker (X_2), efek samping (X_3) dan eksis lokal antara sel kanker dengan BCG (X_4). Dari hasil analisis kestabilan dari setiap titik keseimbangan menunjukkan ketika ($b = 0$), untuk kondisi (X_0) bersifat tidak stabil karena terhadap nilai eigen yang bernilai positif, sedangkan untuk kondisi (X_1) bersifat asimtotik global. Ketika ($b > 0$) untuk kondisi (X_2) bersifat asimtotik global, sedangkan untuk kondisi (X_3) dan (X_4) bersifat asimtotik lokal karena semua nilai eigen bernilai negatif. Simulasi numerik dari titik keseimbangan yang didapatkan dengan menggunakan metode runge-kutta orde empat sesuai nilai parameter dari penelitian Bunimovich-Mendrazitsky, dkk (2007), dengan menggunakan nilai dari parameter b yang berbeda menunjukkan bahwa semakin besar BCG yang masuk ke dalam tubuh semakin besar sel efektor yang diaktifkan, maka mengakibatkan semakin besar juga perlawanan sel efektor dengan sel kanker di dalam tubuh.

ABSTRACT

Putri, Novita Anggia Putri. 2022. **Dynamic Analysis of Superficial Bladder Cancer Models Involving Bacillus Calmatte Guerin (BCG) Immunotherapy**. Thesis. Program Studi Matematika, Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, Maulana Malik Ibrahim Islamic State University of Malang. Advisors: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si, (II) Erna Herawati, M.Pd.

Keywords: *Bacillus Calmatte Guerin* (BCG), Bladder Cancer, Stability analysis

Bladder cancer is malignant cells that attack the walls of the bladder and blood vessels, and over time will spread to other organs of the body. The cure for this cancer depends on the stage at which it is diagnosed. In the superficial stage of cancer can be treated with TURBC surgery which is then followed by intravesical *Bacillus Calmatte-Guerin* (BCG) (Immunotherapy) therapy which aims to destroy the remaining malignant cells after resection. This model consists of an ordinary differential equation system with four variables used, including BCG immunotherapy, effector cells, cancer cells infected with BCG, and cancer cells not infected with BCG. Then two balance point conditions were produced, when there was no BCG immunotherapy ($b = 0$) for cancer cell-free conditions (X_0) and for cancer cell global existence conditions (X_1). Then when there is BCG immunotherapy ($b > 0$) there are three equilibrium conditions, namely free of cancer cells (X_2), side effects (X_3) and local existence between cancer cells and BCG (X_4). The results of the stability analysis for each balance point show that when ($b = 0$), condition (X_0) is unstable due to the positive eigenvalues, while condition (X_1) is global asymptotic. When ($b > 0$) the condition (X_2) is global asymptotic, while for conditions (X_3) and (X_4) it is local asymptotic because all eigenvalues are negative. Numerical simulation of the balance point obtained using the fourth-order runge-kutta method according to the parameter values from the study of Bunimovich-Mendrazitsky, et al (2007), using different values of parameter b shows that the greater the BCG that enters the body, the larger the cells. If the effector is activated, it will result in greater resistance between the effector cells and the cancer cells in the body.

مستخلص البحث

بوتري, نوفيتا أنجي. 2022. التحليل الديناميكي لنماذج سرطان المثانة السطحية التي تنطوي على العلاج المناعي مولانا مال ك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (ا) الدكتور عثمان باجالاي، باخلاي الما جستير، والمشرفة الثانية) إيرنا هيراواتي ، M.Pd.

الكلمة الرئيسية: BCG (*Bacillus Calmatte Guerin*)، سرطان المثانة ، تحليل الاستقرار

سرطان المثانة عبارة عن خلايا خبيثة تهاجم جدران المثانة والأوعية الدموية ، ويمرور الوقت تنتشر إلى أعضاء أخرى من الجسم. يعتمد علاج هذا السرطان على المرحلة التي يتم فيها تشخيصه. في المرحلة السطحية من السرطان يمكن علاجها بجراحة *TURBC* التي تليها داخل المثانة *BCG* (*Bacillus Calmatte Guerin*) (العلاج المناعي) الذي يهدف إلى تدمير الخلايا الخبيثة المتبقية بعد الاستئصال. يتكون هذا النموذج من نظام معادلة تفاضلية عادي مع أربعة متغيرات مستخدمة ، بما في ذلك العلاج المناعي ل *BCG* ، والخلايا المستجيبة ، والخلايا السرطانية المصابة ب *BCG* ، والخلايا السرطانية غير المصابة ب *BCG*. ثم تم إنتاج شرطين لنقطة التوازن ، عندما لم يكن هناك علاج مناعي *BCG* ($b = 0$) للحالات الحالية من الخلايا السرطانية (X_0) ولظروف الوجود العالمي للخلايا السرطانية (X_1). ثم عندما يكون هناك علاج مناعي *BCG* ($b > 0$) هناك ثلاث حالات توازن ، وهي خالية من الخلايا السرطانية (X_2) ، والآثار الجانبية (X_3) والتواجد المحلي بين الخلايا السرطانية و *BCG* (X_4). تظهر نتائج تحليل الثبات لكل نقطة توازن أنه عندما ($b = 0$) ، تكون الحالة (X_0) غير مستقرة بسبب القيم الذاتية الإيجابية ، في حين أن الحالة (X_1) هي مقاربة عامة. عندما تكون ($b > 0$) الحالة (X_2) شاملة بشكل مقارب ، بينما تكون الظروف (X_3) و (X_4) محلية بشكل مقارب لأن جميع القيم الذاتية سلبية. المحاكاة العددية لنقطة التوازن التي تم الحصول عليها باستخدام طريقة *runge-kutta* من الدرجة الرابعة وفقاً لقيم المعلمات من دراسة (Bunimovich-Mendrazitsky, et al 2007) ، باستخدام قيم مختلفة للمعامل b يوضح أنه كلما زاد *BCG* الذي يدخل الجسم ، كلما كبرت الخلايا ، وإذا تم تنشيط المستجيب ، فسوف ينتج عنه مقاومة أكبر بين الخلايا المستجيبة والخلايا السرطانية في الجسم.

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Kanker kandung kemih dimulai dari sel-sel ganas yang menyerang dinding kandung kemih dan pembuluh darah, dan seiring berjalannya waktu akan menyebar ke organ-organ tubuh yang lainnya (Moch dkk, 2016). Kandung kemih adalah organ yang berongga di dalam perut bagian bawah yang berfungsi untuk menyimpan urin yang diterima dari ginjal dan kemudian mengangkutnya keluar dari tubuh melalui saluran uretra. Faktor terbesar penyebab kasus kanker kandung kemih adalah perilaku merokok (konsumsi tembakau) dan paparan bahan kimia dari lingkungan dan pekerjaan. Penelitian mengenai tingkat merokok dan paparan pekerjaan pada pria menunjukkan bahwa kasus kanker kandung kemih lebih banyak menyerang laki-laki (Bray dkk, 2018). Penyembuhan kanker ini tergantung pada tingkat stadium saat didiagnosis. Pada stadium invasif, kanker kandung kemih dapat diobati dengan pembedahan agresif, radiasi, dan kemoterapi. Sedangkan, selama fase superfisial tumor dapat diobati dengan operasi TURBC yang kemudian diikuti dengan terapi *Bacillus Calmatte-Guerin* (BCG) (Imunoterapi) intravesika yang bertujuan untuk menghancurkan sel-sel ganas yang tersisa setelah reseksi (Schenk-Braat & Bangma, 2005).

Model kanker kandung kemih pada penelitian ini melibatkan *Bacillus Calmatte-Guerin* (BCG) sebagai variabel (*B*), dengan cara BCG dimasukkan ke dalam kandung kemih pasien di mana ia melekat pada daerah yang rusak dari dinding kandung kemih, dengan tugas utamanya menginfeksi sel-sel kanker dan pada tingkatan di bawahnya secara signifikan pada sel-sel normal,

selanjutnya terdapat *Sel Efektor (E)* yang secara lokal BCG akan merangsang respon imun pasien, yang berfungsi untuk melawan *sel kanker yang telah terinfeksi BCG (V)* dan berpotensi menghilangkan sel kanker yang tersisa, sedangkan *sel kanker yang tidak terinfeksi BCG (C)* akan digunakan untuk membuktikan kemanjuran *imunoterapi BCG* pada pasien kanker kandung kemih.

Allah SWT begitu besarnya menciptakan organ penampung pada tubuh manusia, dengan melalui sistem ini racun-racun dan zat sisa dalam tubuh akan tertampung dalam bentuk urine yang kemudian akan dikeluarkan, sehingga tidak mengganggu kinerja tubuh. Allah SWT telah menyusun organ dengan struktur dan fungsi kerjanya yang sangat berguna bagi tubuh. Seperti firman Allah dalam surat Al-Infithar ayat 6-8 :

Artinya : " Hai manusia apakah yang telah memperdayakan kamu (berbuat durhaka) terhadap Tuhanmu yang maha pemurah, yang telah menciptakan kamu lalu menyempurnakan kejadianmu dan menjadikan susunan tubuhmu seimbang dalam bentuk apa saja yang dia kehendaki, dia menyusun tubuhmu." (QS. Al-Infithar,6-8).

Berdasarkan ayat di atas terdapat kalimat *الإنسان*, para ahli tafsir mengartikan apabila datang dalam surat makiyyah maka yang dimaksud bukanlah manusia secara umum, melainkan ditujukan kepada orang-orang kafir. Apakah yang membuat mereka terperdaya hingga durhaka kepada Allah. Pada ayat ini Allah menggunakan kalimat *بِرَبِّكَ الْكَرِيمِ* karena orang-orang musyrikin arab kepada rubiyah Allah SWT, bahwa Allah lah yang telah menciptakan diri mereka dan seluruh alam semesta ini. Selanjutnya pada ayat ketujuh Jalalin menafsirkan pada kalimat *الَّذِي خَلَقَكَ* (yang telah menciptakan kamu) padahal sebelumnya kamu tidak ada, kemudian Allah menggunakan kalimat *فَسَوَّلَكَ* (lalu menyempurnakan kejadianmu), dengan anggota-anggota tubuh yang lengkap *فَعَدَّلَكَ* (dan menjadikan susunan

tubuhmu seimbang) semua anggota tubuh disusun dengan sempurna, dengan panjang kaki dan tangan yang tidak lebih panjang atau pendek dari yang lainnya.

Kemudian pada ayat ke delapan Allah SWT menggunakan kalimat *فِي أَيِّ صُورَةٍ مَّا شَاءَ رَكَّبَكَ* (dalam bentuk apa saja) huruf Ma di sini merupakan kata penghubung atau huruf Shilah *شَاءَ رَكَّبَكَ* (yang Dia kehendaki. Dia menyusun tubuhmu). Oleh karena itu, kita harus senantiasa bersyukur dengan anggota tubuh yang telah kita miliki dan merawatnya dengan sebaik mungkin. Ada tiga keadaan yang tidak terlepas dari seorang muslim. Pertama mensyukuri nikmat yang telah diberikan, bersabar dalam menghadapi kesulitan, dan ketika dia berbuat dosa maka dia beristighfar (Qowa'idul Arba: hal.01). jika ketiganya ada pada seorang mukmin maka dia akan mendapatkan kebahagiaan. Seperti sebuah hadis berikut :

Artinya : “ Seorang mukmin itu sungguh menakjubkan, karena setiap perkaranya itu baik. Namun tidak akan terjadi demikian kecuali pada seseorang mu'min sejati. Jika ia mendapat kesenangan, ia bersyukur, dan itu baik baginya. Jika ia tertimpa kesusahan, ia bersabar, dan itu baik baginya.” [HR. Muslim no.7692]

BCG diberikan sebagai obat bagi penderita kanker kandung kemih superficial, diberikan secara konstan dengan jumlah konsentrasi yang efektif (b). *BCG* akan mengalami tingkat penurunan (p) karena telah berinteraksi dengan sel imun di dalam tubuh. *BCG* yang telah dimasukkan ke dalam tubuh akan menuju dinding kandung kemih dan selanjutnya mengikatkan diri pada sel kanker dan menginfeksi, sehingga akan mengakibatkan populasi *BCG* semakin menurun (θ). *BCG* yang telah di masukkan ke dalam tubuh akan mengaktifkan respon imun dari sel efektor, sehingga mengakibatkan jumlah sel efektor meningkat (τ). Sel kanker yang telah terikat oleh *BCG* akan memacu sel efektor untuk meningkatkan perlawanannya (α). Sel efektor yang bertugas untuk membunuh sel kanker yang ada di dalam tubuh memiliki masa hidup yang terbatas, dengan tingkat kematian (μ)

akibat perlawanan dengan sel kanker yang telah terikat dengan *BCG*, dengan tingkat pengurangan (δ). Sel kanker yang terinfeksi *BCG* berawal dari sel kanker yang tidak terinfeksi, yang kemudian diikat oleh *BCG* saat masuk ke dalam tubuh, oleh karena itu jumlah populasi sel kanker yang terinfeksi *BCG* akan selalu meningkat.

Pemodelan matematika membantu dalam memprediksi hasil dari perawatan. Terdapat beberapa penelitian sebelumnya diantaranya penelitian oleh (de Pillis dkk, 2005) yang menerangkan mengenai model matematika yang divalidasi dari mediasi sel respon imun terhadap pertumbuhan tumor, Sedangkan (Kuznetsov dkk, 1994) menjelaskan mengenai dinamika nonlinier imunogenetik tumor: estimasi parameter dan global analisis bifurkasi, dan (Kirschner & Panetta, 1998) membahas mengenai pemodelan interaksi antara imunoterapi tumor dengan imun. Analisis matematis dapat menjelaskan faktor-faktor dominan yang mengendalikan proses dan yang mungkin dikendalikan secara eksternal untuk meningkatkan hasil. Sehingga dalam skripsi kali ini akan dipelajari interaksi dengan sistem empat persamaan diferensial biasa nonlinier yang menggambarkan tumor dan dinamika imun untuk kasus penerapan terapi *BCG* yang berkelanjutan, dan juga akan ditunjukkan model yang memperlihatkan struktur keseimbangan nontrivial dengan judul “*Analisis Dinamik Model Kanker Kandung Kemih yang Melibatkan Imunoterapi Bacillus Calmette Guerin (BCG)*”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah disampaikan diatas, permasalahan yang dapat dirumuskan adalah :

1. Bagaimanakah analisis dinamik dari perkembangan kanker kandung kemih superfisial dengan imunoterapi BCG ?
2. Bagaimanakah simulasi numerik dari perkembangan kanker kandung kemih superfisial dengan imunoterapi BCG ?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian yang dapat diambil dari penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui bagaimana analisis dinamik dari perkembangan kanker kandung kemih superfisial sebagai akibat dari imunoterapi BCG.
2. Untuk mengetahui hasil simulasi numerik dari perkembangan kanker kandung superfisial kemih dengan imunoterapi BCG.

1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat penelitian yang dapat diambil dari penelitian ini adalah :

1. Memberikan informasi mengenai analisis dinamik dari perkembangan kanker kandung kemih superfisial sebagai akibat dari imunoterapi BCG.
2. Menambah informasi terkait simulasi numerik dari perkembangan kanker kandung kemih superfisial dengan imunoterapi BCG menggunakan.

1.5 Batasan Masalah

Agar penelitian ini tidak menyimpang dari tujuan yang diinginkan, maka perlu adanya batasan masalah sebagai berikut :

1. Pembatasan kajian analisis dinamik akan dibatasi hanya pada kanker kandung kemih superfisial.

2. Nilai parameter yang digunakan berdasarkan penelitian Bunimovich-Mendrazitsky, dkk (2007).
3. Model yang digunakan merujuk pada Bunimovich-Mendrazitsky, dkk (2007) dengan bentuk awalnya sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = B(-1 - p_1E - p_2T_u) + b$$

$$\frac{dE}{dt} = E(-\mu + p_4B - p_5T_i) + \alpha T_i$$

$$\frac{dT_i}{dt} = -p_3ET_i + p_2BT_u$$

$$\frac{dT_u}{dt} = T_u(-p_2B + r[1 - \beta T_u])$$

Kemudian untuk memudahkan analisa dinamik model tersebut, penulis menuliskan ulang model tersebut dengan mengubah notasi parameter yang digunakan yakni $p_1 = p, p_2 = \theta, p_3 = \gamma, p_4 = \tau, p_5 = \delta$ dan notasi variabel $T_i = V$ dan $T_u = C$ sehingga model tersebut dapat ditulis kembali sebagai berikut :

$$\frac{dB}{dt} = B(-1 - pE - \theta C) + b$$

$$\frac{dE}{dt} = E(-\mu + \tau B - \delta V) + \alpha V$$

$$\frac{dV}{dt} = -\gamma EV + \theta BC$$

$$\frac{dC}{dt} = C(-\theta B + r[1 - \beta C])$$

1.6 Definisi Istilah

Definisi istilah yang digunakan dalam penelitian ini dapat dituliskan sebagai berikut :

1. **Kompartmen** : model matematika yang berfungsi untuk memudahkan pemahaman mengenai kinerja imunoterapi BCG terhadap kanker kandung kemih.
2. **Prevelensi** : proporsi dalam jangka waktu tertentu yang mempunyai karakteristik tertentu dari sebuah populasi.
3. **Imunoterapi** : sebuah pengobatan dari suatu penyakit dengan cara menekan atau mengaktifkan sistem imun.
4. **Karsinoma in situ (CIS)**
Sel abnormal yang melapisi sebuah organ pada jaringan yang senantiasa mengalami pertumbuhan.
5. **Mortalitas**
Rata-rata jumlah kematian dari satu penduduk di suatu wilayah yang disebabkan oleh suatu penyakit ataupun kematian alami.
6. **Sistem Imun**
Sistem yang berfungsi untuk mencegah terjadinya kerusakan tubuh atau timbulnya penyakit.
7. **Karsinoma urothelia in situ**
Salah satu jenis kanker kandung kemih yang sering terjadi, yang berada di sel yang melapisi bagian dalam kandung kemih.

8. Analisis Dinamik

Pengkajian mengenai persamaan diferensial biasa prespektif perilaku kualitatif dari selesaian, yang merupakan salah satu dari cabang matematika terapan.

9. Antigen Presenting Cell (APC)

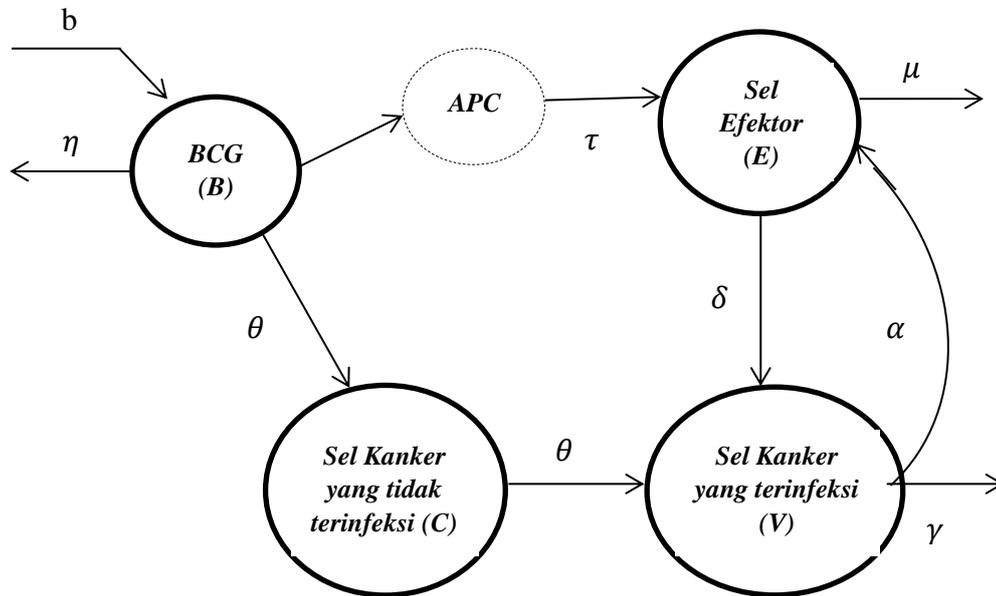
Sel yang memproses/mengelolah Ag dan kemudian mempresentasikannya sehingga dapat dikenal oleh sistem imun humoral & seluler.

BAB II KAJIAN TEORI

2.1 Teori Pendukung

2.1.1 Model Matematika Kanker Kandung Kemih dengan Imunoterapi BCG

Pada penelitian ini, pemodelan matematika dari Imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih menggunakan model matematika (*BCG- Sel Efektor- Sel Kanker yang terinfeksi BCG-Sel Kanker yang belum terinfeksi BCG*), dengan diagram kompartmen sebagai berikut :



Gambar 2. 1 Diagram Kompartmen Model Imunoterapi BCG Pada Kanker Kandung Kemih.

Berdasarkan diagram kompartmen di atas penulis membuat model deterministik dengan empat model kompartmen independen, yakni : Imunoterapi BCG (B), sel efektor (E), sel kanker yang terinfeksi BCG (V), dan sel kanker yang tidak terinfeksi BCG (C), dan untuk APC yang digambarkan dengan garis putus-putus pada diagram kompartmen di atas bukanlah sebagai variabel

melainkan sebagai parameter. Imunoterapi BCG diberikan ke dalam kandung kemih di mana ia melekat pada daerah yang rusak pada kanker kandung kemih superfisial. Pemberian imunoterapi BCG harus dijaga dalam batas wajarnya, pemberian BCG dalam jumlah kecil akan banyak kemungkinan terjadi kegagalan dalam pemusnahan sel kanker pada tubuh pasien, sementara pemberian imunoterapi BCG secara berlebihan akan mengakibatkan sistem kekebalan yang terlalu terstimulasi, sehingga menyebabkan efek samping yang berbahaya bagi tubuh pasien. Penulis memodelkan Laju konsentrasi BCG yang bio-efektif dengan parameter $b > 0$, yang mengatur dampak imunoterapy BCG pada pasien kanker kandung kemih. Parameter $b = 0$ menyatakan bahwa tidak terdapat pengobatan BCG pada kanker kandung kemih.

Perubahan banyaknya populasi BCG terhadap waktu yang diberikan secara konstan dengan Laju b sebagai obat, bagi penderita kanker kandung kemih superficial. Karena berinteraksi dengan sel imun di dalam tubuh, laju BCG akan mengalami penurunan yang dinyatakan dengan parameter p . Laju penginfeksi BCG pada sel kanker, sebagai akibat dari masuknya BCG ke dalam tubuh menuju dinding kandung kemih, menyebabkan menurunnya populasi BCG yang dinyatakan dengan parameter θ . Dari pernyataan di atas, secara matematis laju perubahan populasi BCG terhadap waktu dinyatakan sebagai :

$$\frac{dB(t)}{dt} = b - B(t) - pB(t)E(t) - \theta B(t)C(t)$$

Perubahan banyaknya sel efektor terhadap waktu mengakibatkan aktivasi sistem kekebalan karena masuknya BCG ke dalam tubuh pasien, sehingga menyebabkan jumlah sel efektor mengalami kenaikan yang dinyatakan dengan parameter τ . Kemudian laju stimulus akibat dari perlawanan sel kanker yang

terinfeksi BCG dengan sel efektor yang dinyatakan dengan parameter α , akan mengalami penurunan. Karena memiliki masa hidup yang terbatas, sel efektor akan mengalami kematian dengan laju μ , sehingga akan mengalami pengurangan laju efektor. Ketika terjadi interaksi perlawanan antara sel efektor dengan sel kanker yang telah terinfeksi BCG, sel efektor akan mengalami kematian. Sehingga laju penurunannya dinyatakan dengan δ . Dari pernyataan di atas, maka laju perubahan populasi sel efektor dapat dituliskan sebagai :

$$\frac{dE(t)}{dt} = \tau B(t)E(t) + \alpha V(t) - \mu E(t) - \delta E(t)V(t)$$

Perubahan banyaknya populasi sel kanker yang telah terinfeksi BCG akan mengalami penurunan dengan Laju γ , sebagai akibat dari perlawanan antara sel imun dengan sel kanker yang terinfeksi BCG. Kemudian laju perubahan sel kanker yang tidak terinfeksi BCG menjadi sel kanker yang terinfeksi BCG, sebagai akibat dari masuknya BCG ke dalam tubuh pasien dinyatakan dengan parameter θ , sehingga sel kanker yang terinfeksi BCG akan mengalami kenaikan. Dari pernyataan diatas, maka Laju perubahan sel kanker yang telah terinfeksi dinyatakan sebagai berikut :

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\gamma E(t)V(t) + \theta B(t)C(t)$$

Pertumbuhan sel kanker yang tidak terinfeksi BCG terhadap waktu akan mengalami kenaikan yang dinyatakan dengan parameter r . Setelah BCG mengikatkan diri, sel kanker tersebut akan berubah menjadi sel kanker yang terinfeksi BCG. Laju perubahan sel kanker karena interaksi dengan BCG dinyatakan dengan parameter θ . Maka Laju populasi sel kanker yang tidak

terinfeksi BCG akan mengalami penurunan. Sehingga dari pernyataan di atas, maka jumlah Laju perubahan sel kanker yang tidak terinfeksi dapat dituliskan sebagai :

$$\frac{dC(t)}{dt} = rC(t) - \beta rC(t)^2 - \theta B(t)C(t)$$

Secara ringkas model matematika BEVC pada kanker kandung kemih

$\frac{dB(t)}{dt}, \frac{dE(t)}{dt}, \frac{dV(t)}{dt}, \frac{dC(t)}{dt}$. Sehingga model yang akan dikaji yaitu :

$$\frac{dB}{dt} = B(-1 - pE - \theta C) + b$$

$$\frac{dE}{dt} = E(-\mu + \tau B - \delta V) + \alpha V$$

$$\frac{dV}{dt} = -\gamma EV + \theta BC$$

$$\frac{dC}{dt} = C(-\theta B + r[1 - \beta C])$$

2.1.2 Persamaan Diferensial

Definisi 2.1

Persamaan diferensial merupakan persamaan yang menyertakan turunan satu atau lebih variabel tak bebas terhadap satu atau lebih variabel bebas (Ross, 1984) Berdasarkan jumlah variabel bebasnya persamaan diferensial dibagi dalam dua kelas yakni persamaan diferensial biasa (PDB) dan persamaan diferensial parsial (PDP).

Definisi 2.2

Suatu persamaan diferensial biasa orde n merupakan suatu persamaan yang dapat ditulis dalam bentuk :

$$y^{(n)} = F(x, y, y', \dots, y^{(n-1)})$$

Dengan $y, y', \dots, y^{(n-1)}$ semuanya ditentukan nilai oleh x .

Persamaan diferensial biasa $F(x, y, y', \dots, y^{(n-1)}) = 0$, dikatakan linier jika F merupakan linier dalam variabel-variabel $y, y', \dots, y^{(n-1)}$. Sehingga secara umum persamaan diferensial biasa linier orde n ditulis sebagai

$$a_0(x)y^{(n)} + a_1(x)y^{(n-1)} + \dots + a_n(x)y = g(x) \quad (2.1)$$

Persamaan yang bukan dalam persamaan (2.1) merupakan persamaan non-linier (Finzio & Ladas, 1988).

2.1.3 Sistem Persamaan Diferensial Autonomus

Sistem Autonomus dengan dua variabel memiliki bentuk :

$$\begin{aligned} \frac{dx}{dt} &= P(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= Q(x, y) \end{aligned} \quad (2.2)$$

Diasumsikan bahwa fungsi P dan Q adalah fungsi kontinu dan mempunyai turunan parsial kontinu di beberapa domain di D pada bidang xy . Apabila (x_0, y_0) adalah sebuah titik dalam domain ini. Sehingga terdapat solusi untuk $x = \phi(t), y = \psi(t)$ dari sistem (2.2) memenuhi kondisi awal :

$$x(t_0) = x_0, \quad y(t_0) = y_0 \quad (2.3)$$

Solusinya didefinisikan dalam beberapa interval waktu I yang berisi titik t_0 . Sehingga, kita dapat menuliskan masalah nilai awal (2.2), (2.3) dalam bentuk vektor.

$$\frac{dx}{dt} = f(x), \quad x(t_0) = x^0$$

Dimana $\mathbf{x} = x\mathbf{i} + y\mathbf{j}$, $\mathbf{f}(\mathbf{x}) = F(x, y)\mathbf{i} + G(x, y)\mathbf{j}$, dan $\mathbf{x}^0 = x_0\mathbf{i} + y_0\mathbf{j}$. Dalam hal ini solusi dinyatakan sebagai $\mathbf{x} = \Phi(t)$, dimana $\Phi(t) = \phi(t)\mathbf{i} + \psi(t)\mathbf{j}$. Pada umumnya, dapat ditafsirkan sebuah solusi $\mathbf{x} = \Phi(t)$, sebagai kurva yang dilacak oleh titik bergerak di bidang xy . Berdasarkan persamaan diatas bahwa fungsi P dan Q tidak bergantung pada variabel waktu (t), namun hanya pada variabel dependen x dan y . Sistem dengan sifat ini dikatakan sebagai sistem autonomous (Boyce & DiPrima, 2001).

2.1.4 Sistem Persamaan Diferensial Biasa linier dan Nonlinier

Jika variabel terikatnya dan turunannya berpangkat satu dengan koefisien konstanta atau koefisien yang bergantung pada variabel bebasnya, dapat dikatakan sebagai persamaan diferensial linier, dan dapat dikatakan non linier apabila variabel terikatnya atau turunannya berpangkat lebih dari satu dengan koefisien konstanta atau koefisien yang bergantung variabel bebasnya (Ault & Ayres, 1992).

Apabila telah memenuhi 3 syarat berikut maka dapat dikatakan sebagai suatu persamaan diferensial linier :

1. Bukan merupakan fungsi trasenden untuk variabel terikatnya.
2. Turunan dan variabel-variabel terikatnya berderajat satu.
3. Tidak mengandung bentuk perkalian antara turunan satu dengan turunan yang lain, atau antara variabel terikat dengan sebuah turunannya, ataupun antara sebuah variabel terikat dengan variabel terikat lainnya.

Sedangkan sistem tidak Linier ialah sistem persamaan yang tersusun dari n buah persamaan diferensial tak linier dengan n buah fungsi tidak diketahui.

Gambaran umum sistem persamaan diferensial nonlinier dapat dituliskan seperti berikut (Hariyanto, 1992):

$$\begin{aligned}\frac{dy_1}{dt} &= f(y_1, y_2, \dots, y_n) \\ \frac{dy_2}{dt} &= g(y_1, y_2, \dots, y_n) \\ &\vdots \\ \frac{dy_n}{dt} &= g(y_1, y_2, \dots, y_n)\end{aligned}$$

Dengan kondisi awal $y_i(t_0) = \sigma_i, i = 1, 2, \dots, n$ atau ditulis dalam bentuk persamaan di bawah ini

$$\frac{dy}{dt} = f(t)$$

f merupakan fungsi nonlinier dan kontinu. Misalkan sistem persamaan diferensial nonlinier merupakan persamaan sebagai berikut :

Contoh :

$$\frac{dB}{dt} = B(-1 - pE - \theta C) + b \quad (2.4)$$

Karena terdapat perkalian antara variabel terikat dari sistem persamaan diferensial tersebut, sehingga dikatakan sebagai sistem persamaan (2.4) disebut sistem persamaan non-linier.

2.1.5 Titik Keseimbangan

Titik keseimbangan atau titik tetap adalah solusi dari suatu sistem yang tidak mengalami perubahan terhadap waktu. Akan diberikan beberapa definisi dari titik keseimbangan (ekuilibrium) dari suatu sistem persamaan diferensial,

Definisi 1:

Himpunan sembarang, yang digambarkan pada dirinya sendiri dengan gambar tersebut, merupakan M dengan Titik tetap suatu pemetaan : $M \rightarrow M$. Dapat juga dinotasikan : $T(m) = m$ dengan titik tetap oleh pemetaan tersebut adalah T (Musta'adah, 2004).

Diberikan suatu sistem persamaan diferensial

$$\dot{x} = \frac{dx}{dt} = f(x), \quad x, f(x) \in R.$$

Dimana titik $x^* \in R$ dikatakan titik keseimbangan apabila $f(x^*) = 0$.

Definisi 2:

Misalkan diberikan persamaan diferensial di bawah ini :

$$\frac{dx}{dt} = X(x, y, z)$$

$$\frac{dy}{dt} = Y(x, y, z) \quad (2.5)$$

$$\frac{dz}{dt} = Z(x, y, z)$$

Titik (x^*, y^*, z^*) dengan $X(x^*, y^*, z^*) = 0, Y(x^*, y^*, z^*) = 0, z(x^*, y^*, z^*) = 0$ disebut titik kesetimbangan persamaan (2.5). Titik tetap (x_1^*, x_2^*, x_3^*) ini adalah solusi dari persamaan (2.5) yang berprofil konstan karena $\frac{dx}{dt} = 0, \frac{dy}{dt} = 0, \frac{dz}{dt} = 0$. Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0, \frac{dy}{dt} = 0, \frac{dz}{dt} = 0$ dinamakan dengan keadaan setimbang dan titik yang melengkapinya dinamakan titik tetap (Sari D. P., 2010)

2.1.6 Linierisasi

Suatu proses yang dapat digunakan untuk mentransformasi sebuah sistem persamaan diferensial nonlinier menjadi persamaan diferensial linier. Agar dapat mengetahui perilaku dari sistem diantara titik keseimbangan sistem disebut dengan linierisasi sistem persamaan diferensial non linier. Sedangkan proses pendekatan persamaan diferensial nonlinier dengan persamaan diferensial linier disebut dengan Linierisasi) (Boyce dkk, 2009).

Misalkan diberikan bentuk nonlinier sebagai berikut :

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x, y)$$

Suatau sistem persamaan diferensial di mana f dan g ialah nonlinier, kemudian akan dicari pendekatan sistem linier di sekitar (x^*, y^*) dengan melakukan ekspansi deret Taylor di sekitar (x^*, y^*) dan mengabaikan suku nonliniernya sebagai berikut :

$$\frac{dx}{dt} = f(x^*, y^*) + \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)$$

$$\frac{dy}{dt} = g(x^*, y^*) + \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)(x - x^*) + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)(y - y^*)$$

Bila dilakukan substitusi $(x - x^*) = u$ dan $(y - y^*) = v$ maka $\frac{dx}{dt} = \frac{du}{dt}$ dan

$\frac{dy}{dt} = \frac{dv}{dt}$ pada ketetapan setimbang $f(x - x^*) = 0$, $g(y - y^*) = 0$, maka akan

didapatkan persamaan linier sebagai berikut :

$$\frac{du}{dt} = \frac{\partial f}{\partial x}(x^*, y^*)u + \frac{\partial f}{\partial y}(x^*, y^*)v$$

$$\frac{dv}{dt} = \frac{\partial g}{\partial x}(x^*, y^*)u + \frac{\partial g}{\partial y}(x^*, y^*)v$$

Atau dapat dinyatakan dalam bentuk $\eta_1(\bar{x})$ dan $\eta_2(\bar{y})$ yang merupakan suku sisa.

Hampiran orde satu terhadap f dan g , suku sisa yang memenuhi sifat :

$$\lim_{\{x\} \rightarrow \{x^*\}} \frac{\eta_1}{\|w\|} = 0$$

$$\lim_{\{y\} \rightarrow \{y^*\}} \frac{\eta_2}{\|w\|} = 0$$

Dengan $w = (x - x^*, y - y^*)^T$

Karena

$$\frac{dx}{dt} = \frac{d(x - x^*)}{dt}$$

$$\frac{dy}{dt} = \frac{d(y - y^*)}{dt}$$

Sehingga dapat dituliskan dalam bentuk matriks sebagai berikut :

$$\frac{d}{dt} \begin{bmatrix} x - x^* \\ y - y^* \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} f(x^*, y^*) \\ g(x^*, y^*) \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} (x^*, y^*) \begin{bmatrix} x - x^* \\ y - y^* \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(\bar{x}) \\ \eta_2(\bar{y}) \end{bmatrix}$$

Matriks

$$J(x^*, y^*) = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} (x^*, y^*)$$

Dinamakan dengan *partial derivative* atau matriks Jacobi dilambangkan dengan

$J(x^*, y^*)$. Apabila dimisalkan dengan $u = x - x^*$ dan $v = y - y^*$, maka $w =$

$(u, v)^T$ dan karena $f(x^*) = g(x^*) = 0$, sehingga dapat dituliskan :

$$\begin{bmatrix} \frac{du}{dt} \\ \frac{dv}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \frac{\partial f}{\partial x} & \frac{\partial f}{\partial y} \\ \frac{\partial g}{\partial x} & \frac{\partial g}{\partial y} \end{bmatrix} (x^*, y^*) \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix} + \begin{bmatrix} \eta_1(\bar{x}) \\ \eta_2(\bar{y}) \end{bmatrix}$$

Atau

$$\dot{w} = J(x^*)w + \eta$$

Pada (x, y) yang berada didekat (x^*, y^*) , (u, v) yang bernilai kecil maka $\|\eta\| \leq \|w\|$. Sehingga, η dapat diabaikan dari sistem nonlinear dan dirubah ke sistem linear

$$\dot{w} = J(x^*)w$$

Apabila $x = x^*, y = y^*$ maka $(u^*, v^*) = (0,0)$ (Boyce dan DiPrima, 2009).

2.1.7 Nilai Eigen

Definisi :

Apabila A merupakan suatu matriks yang berukuran $n \times n$, sehingga vektor tidak nol di dalam R dikatakan suatu vektor Eigen dari A apabila Ax adalah suatu perkalian skalar dari x , maka :

$$Ax = d\lambda$$

Untuk suatu skalar λ . Skalar dinamakan nilai Eigen dari A dan x dinamakan suatu vektor Eigen dari A yang terikat dengan λ (Anton & Rores, 2000)

Sesuai dengan yang telah ditulis dalam buku (Boyke, 2017) apabila diberikan sistem persamaan diferensial

$$\begin{aligned}\bar{x} &= ax + by \\ \bar{y} &= cx + dy\end{aligned}\tag{2.6}$$

Jika a, b, c dan d konstanta-konstanta. Misalkan $ad - bc \neq 0$, sehingga titik $(0,0)$ ialah satu-satunya titik dari sistem (2.6). penyelesaian dari sistem (2.6) berbentuk $x = Ae^{\lambda t}$ dan $y = Be^{\lambda t}$, dimana λ merupakan nilai eigen dari matriks

$\begin{pmatrix} a & b \\ c & d \end{pmatrix}$, yaitu λ adalah akar persamaan karakteristik dari

$$\lambda^2 + (a + d)\lambda + ad - bc = 0\tag{2.7}$$

Bidang fase dari persamaan (2.7) sewajarnya, tergantung pada nilai-nilai Eigennya (λ_1 dan λ_2) .

Tabel 2.1 Sifat Kestabilan Titik Kritis sistem linear

Nilai Eigen	Kriteria	Kestabilan
$\lambda_1, \lambda_2 \in \mathbb{R}$	$\lambda_1, \lambda_2 > 0$	Tidak Stabil
	$\lambda_1, \lambda_2 < 0$	Stabil Asimtotik
	$\lambda_1 < 0 < \lambda_2$	Tidak Stabil
$\lambda_1, \lambda_2 = \mu \pm iv$	$\mu > 0$	Tidak Stabil
	$\mu < 0$	Stabil Asimtotik
	$\mu = 0$	Tidak Stabil

Kestabilan pada titik kesetimbangan dapat ditentukan berdasarkan nilai eigen dan matriks jacobi dari metode Linearisasi, dengan menggunakan metode Routh-Hurwitz. Yaitu apabila semua nilai eigen dari matriks jacobi bernilai real negatif, maka titik kesetimbangan pada sistem bersifat stabil asimtotik. Namun apabila terdapat nilai eigen pada matriks jacobi bernilai real positif maka titik kesetimbangan pada sistem akan bernilai tidak stabil. Untuk menstabilkannya akan digunakan Fungsi Lyapunov.

2.1.8 Kriteria Routh-Hurwitz

Kriteria *Routh-Hurwitz* adalah suatu metode yang digunakan untuk menunjukkan kestabilan dari sistem dengan tetap memperhatikan koefisien dari persamaan karakteristik dengan tidak menghitung akar-akar secara langsung, dan juga digunakan untuk menganalisis titik kesetimbangan, sehingga perlu dilakukan pemeriksaan apakah semua bilangan riil dari nilai eigen matriks jacobian bernilai negatif atau ada yang positif. Misalkan persamaan karakteristik dari suatu linear berderajat n yaitu sebagai berikut :

$$a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0$$

Memiliki bagian riil negatif jika dan hanya jika determinannya sebagai berikut :

$$J_k = \begin{bmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & a_{2k-1} \\ a_0 & a_2 & a_4 & \dots & a_{2k-2} \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & a_{2k-3} \\ 0 & a_0 & a_2 & \dots & a_{2k-4} \\ 0 & 0 & a_1 & \dots & a_{2k-5} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & 0 & \dots & a_n \end{bmatrix}$$

Akar-akar persamaan karakteristik akan bernilai real positif jika dan hanya jika determinan dari semua matriks *Routh-Hurwitz* bernilai positif.

$$\det(J_k) > 0$$

Apabila $(J_k) > 0$ untuk setiap $k = 1, 2, 3, \dots, n$ maka titik kesetimbangan di sistem tersebut bernilai stabil (Handayani, Syafwan, & Efendi, 2010).

2.1.9 Fungsi Lyapunov

Fungsi Lyapunov digunakan untuk menganalisis dan menentukan kestabilan global dari suatu sistem linier maupun non linier sehingga akan dikonstruksi pada suatu fungsi. Menurut (Luenberger, 1979) diberikan fungsi $V: D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ dan $\bar{x} \in D$ yang merupakan titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial non linier. Fungsi $V(x)$ dikatakan fungsi Lyapunov apabila memenuhi tiga pernyataan sebagai berikut :

1. Fungsi $V(x)$ kontinu dan memiliki turunan parsial pertama yang kontinu di D atau $V(x) \in C'(D)$.
2. Fungsi $V(x) > 0$ untuk $x \in D$ dengan $x \neq x_e$ dan $V(x_e) = 0$ dengan $x = x_e$ (dengan titik kesetimbangan x_e adalah titik minimum global).
3. Fungsi $\dot{V}(x) \leq 0$ untuk setiap $x \in D$.

Contoh :

Misalkan terdapat sistem persamaan diferensial biasa :

$$\begin{cases} \dot{x} = -y - x^3 \\ \dot{y} = x - y^3 \end{cases}$$

Titik kesetimbangan persamaan diatas yaitu $(x^*, y^*) = (0,0)$, dengan fungsi

Lyapunov $L(x, y) = (x^3 + y^3)/2$, sehingga didapatkan :

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= \frac{dL}{dx} \frac{dx}{dt} + \frac{dL}{dy} \frac{dy}{dt} \\ &= x(-y - x^3) + y(x - y^3) \\ &= -x^4 - y^4 < 0 \end{aligned}$$

Nilai $\frac{dL}{dt}$ akan selalu bernilai negatif kecuali untuk $(x, y) = (0,0)$. Sehingga L adalah fungsi Lyapunov kuat sistem. Sehingga $(x^*, y^*) = (0,0)$ bersifat stabil asimtotik global (Robinson, 2012).

2.1.10 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar adalah ilangan yang menunjukkan rata-rata infeksi yang muncul karena terdapat satu orang yang terinfeksi primer masuk ke dalam populasi suceptible. Dilambangkan dengan R_0 dan dari titik-titik ekuilibrium model merupakan parameter penentu dari suatu kestabilan. Titik kritis R_0 berkisar antara 1, bernila lebih besar apabila $R_0 > 1$ dan infeksinya akan kecil dan menghilang apabila $R_0 < 1$. Berawal dari linierisasi matriks jacobian yang dihitung pada titik keseimbangan bebas penyakit sehingga diperolehlah bilangan reproduksi (Hefferman dkk, 2005).

$$\dot{x} = \varphi_i(x, y) - \varphi_i(x, y), \quad i = 1, 2, 3, \dots, m$$

$$\dot{y} = \varphi_i(x, y), \quad i = 1, 2, 3, \dots, n$$

Sebagai permisalan ada m kelas yang terinfeksi dan n kelas yang tidak terinfeksi, dimana x dinyatakan sebagai kelas yang terinfeksi dan y dinyatakan sebagai kelas yang tidak terinfeksi, dengan $x \in R^m$ dan $y \in R^n$ dengan $m, n \in N$, ψ_i dinyatakan sebagai matriks dari banyaknya individu yang masuk dan terinfeksi, sedangkan φ_i merupakan banyaknya individu yang sudah tidak terinfeksi, sehingga menyebabkan kelas tersebut berkurang.

Berdasarkan persamaan (2.5) dapat didefinisikan matriks sebagai berikut :

$$H = PR^{-1}$$

Dimana H sebagai matriks next Generation, dengan

$$P = [P_{ij}]$$

$$\text{Dengan } [P_{ij}] = \left[\frac{\partial P_i}{\partial x_j} \right], i, j = 1, 2, 3, \dots, m$$

Dan

$$R = [R_{ij}]$$

$$\text{Dengan } [R_{ij}] = \left[\frac{\partial R_i}{\partial x_j} \right], i, j = 1, 2, 3, \dots, m.$$

2.1 Kajian Integrasi Topik Dengan Al-Quran/Hadits

Manusia adalah makhluk yang telah diciptakan Allah dengan sempurna dibandingkan dengan makhluk ciptaan Allah yang lainnya, manusia sendiri tersusun dari beberapa komponen yang rumit dan juga kompleks yang semisal dilihat dan dipahami dengan mendalam akan diketahui bahwa sekecil apapun komponennya tetap memiliki fungsi tersendiri yang berguna bagi tubuh, dan tidak ada satupun yang sia-sia diantaranya. Manusia juga merupakan makhluk hidup yang memiliki banyak sel dimana kumpulan dari beberapa sel akan membentuk

sebuah jaringan dan kumpulan jaringan akan membentuk sebuah sistem organ, sedangkan kumpulan dari sistem organ akan tersusun membentuk organisme atau individu yang memiliki fungsi yang sangat penting bagi tubuh. Semuanya merupakan sebuah nikmat yang telah diberikan oleh Allah SWT yang harus disyukuri, seperti yang telah dijelaskan oleh Allah SWT dalam Al-Qur'an dalam surat Ibrahim ayat 34 :

Artinya : “Dan jika kamu menghitung nikmat Allah, tidaklah dapat kamu dapat menghinggakannya. Sesungguhnya manusia itu, sangat zalim dan sangat mengingkari.”(QS.Ibrahim:34)

Berdasarkan ayat Al-Qur'an di atas dapat ditafsirkan bahwa Allah SWT telah memberikan kepada makhluknya apa yang diminta sesuai dengan keperluan makhluknya dan apabila kita menghitungnya tidak akan pernah mampu untuk menghitungnya. Sebagaimana sabda Rasulullah SAW yaitu :

Artinya : “Dua kenikmatan yang sering dilupakan oleh kebanyakan manusia adalah kesehatan dan waktu luang”. (HR. Al-Bukhari dan Ibnu Abas)

Makna dari hadist di atas diterangkan bahwa seseorang dikatakan memiliki badan sehat apabila memiliki waktu yang luang. Barangsiapa yang memilikinya harus senantiasa mensyukurinya dengan menjalankan semua perintah Allah dan menjauhi segala larangan-Nya. Barangsiapa yang tidak bersyukur maka dialah orang yang tertipu (Fathul Bari bi Syarhi Shahihil Bukhari: 14/183-184).

2.2 Kajian Topik Dengan Teori Pendukung

Sebuah proses mempresentasikan dan menjelaskan permasalahan kepada dunia nyata ke dalam pernyataan matematis merupakan pengertian dari pemodelan matematika (Widowati & Sutimin, 2007). Pada penelitian ini dibutuhkan teori-teori pendukung dalam menyelesaikan suatu topik masalah akan dibahas. Topik yang

akan dibahas pada penelitian ini adalah analisis dinamik yang digunakan untuk menganalisis perilaku pada model matematika antara kanker kandung kemih dengan imunoterapi BCG, yang diharapkan dapat mengidentifikasi dan mendeskripsikan penyakit dan imunoterapi dengan parameter epidemiologis. Teori pendukung untuk menyelesaikan analisis dinamik dilakukan dengan beberapa tahap yaitu teori untuk menganalisis titik kesetimbangan, linierisasi, nilai eigen, kestabilan pada titik kesetimbangan, kriteria Routh-Hurwitz, Fungsi Lyapunov dan kemudian simulasi numerik.

Selanjutnya pada penelitian ini, akan dibahas mengenai sistem persamaan diferensial dan untuk analisis dinamikanya akan dicari 2 kondisi titik keseimbangan, ketika ($b = 0$) akan dicari kasus bebas penyakit dan kasus endemiknya sedangkan ketika ($b > 0$) akan dicari untuk kasus bebas penyakit, efek samping dan kasus endemiknya pada bab pembahasan yaitu pada titik B, E, V dan C. Kemudian dari titik B, E, V dan C juga akan dicari sistem linierisasi dari setiap titik keseimbangan, yang dilanjutkan dengan mencari analisis kestabilan dari setiap titik keseimbangan. Berikutnya akan dilakukan simulasi numerik dari titik keseimbangan yang didapatkan dengan menggunakan metode runtu-kutta orde empat sesuai dengan parameter yang merujuk pada jurnal Bunimovich-Mendrazitsky, dkk (2007).

BAB III

METODE PENELITIAN

3.1 Jenis Penelitian

Penelitian ini merupakan jenis penelitian kualitatif dan kuantitatif, di mana penelitian kualitatif dipakai untuk mencari analisis dinamikanya sedangkan penelitian kuantitatif dipakai untuk menentukan simulasi numeriknya. Penelitian kualitatif menurut (Sugiyono, 2018) merupakan metode penelitian yang digunakan untuk meneliti pada kondisi ilmiah, di mana instrumennya adalah peneliti sendiri, teknik pengumpulan data dan analisis bersifat kualitatif karena lebih menekankan pada makna. Metodologi penelitiannya berfungsi untuk mendeskripsikan dan menganalisis objek atau fenomena penelitian melalui sikap, aktivitas sosial dan persepsi orang secara individu atau kelompok. Sedangkan penelitian kuantitatif menurut pendapat (Sugiyono, 2018) adalah penelitian yang digunakan untuk meneliti sampel atau populasi tertentu dan pengambilan sampel secara acak dengan pengumpulan data menggunakan analisis data, instrumen dan bersifat statistik.

3.2 Pra Penelitian

Pra penelitian yang dilakukan oleh penulis adalah mempelajari dan menelaah referensi terkait mengenai persamaan diferensial biasa non linier, analisis dinamik dan bagaimana proses penyembuhan imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih.

3.3 Tahapan Penelitian

Menganalisis adalah tahapan yang dilakukan oleh penulis dalam tahapan penelitian ini. Beberapa langkah yang diterapkan oleh penulis untuk mengkaji penelitian mengenai imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih ini adalah :

1. Menganalisis perilaku pada model kanker kandung kemih superfisial yang melibatkan imunoterapi BCG. Tahapan yang dilakukan yaitu :
 - a. Membuat dan menjelaskan diagram kompartemen model kanker kandung kemih superfisial yang melibatkan imunoterapi BCG.
 - b. Menentukan titik kesetimbangan.
 - c. Menentukan bilangan reproduksi dasar (R_0).
 - d. Menentukan matriks jacobian setelah itu menetapkan nilai eigen.
 - e. Melakukan linierisasi terhadap model kanker kandung kemih superfisial yang melibatkan imunoterapi BCG.
2. Melakukan simulasi dan interpretasi dengan tahapan sebagai berikut :
 - a. Melakukan simulasi numerik terhadap model kanker kandung kemih superfisial yang melibatkan imunoterapi BCG dengan menggunakan parameter yang sesuai.
 - b. Melakukan interpretasi tentang hasil dan kesimpulan dari simulasi numerik terhadap model matematika kanker kandung kemih superfisial yang melibatkan imunoterapi BCG sesuai dengan parameter yang digunakan.

BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1 Analisis Dinamik Model

Pada penelitian ini, penulis akan menganalisis model matematika imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih yang dirumuskan oleh Bunimovich-Mendrazitsky, dkk (2007).

Berdasarkan model yang dirumuskan oleh Bunimovich-Mendrazitsky, dkk (2007) didapatkan model sebagai berikut :

$$\frac{dB(t)}{dt} = B(t)(-1 - pE(t) - \theta C(t)) + b \quad (4.1)$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = E(t)(-\mu + \tau B(t) - \delta V(t)) + \alpha V(t) \quad (4.2)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\gamma E(t)V(t) + \theta B(t)C(t) \quad (4.3)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = C(t)(-\theta B(t) + r[1 - \beta C(t)]) \quad (4.4)$$

Nilai awal dari variabel dan parameter yang digunakan pada model matematika imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih sebagai berikut :

Tabel 4.1 Nilai Awal Model Imunoterapi BCG pada Kanker Kandung

Variabel	Keterangan
$B(t)$	Banyaknya Populasi BCG Terhadap Waktu
$E(t)$	Banyaknya Populasi Sel Efektor Terhadap Waktu
$V(t)$	Banyaknya Populasi Sel Kanker yang Terinfeksi BCG Terhadap Waktu
$C(t)$	Banyaknya Populasi Sel Kanker yang Tidak Terinfeksi BCG Terhadap Waktu

Tabel 4. 2 Nilai Parameter Model Imunoterapi BCG pada Kanker Kandung Kemih

Parameter	Keterangan	Nilai	Satuan
μ	Laju Kematian Sel Efektor	0,041	Perhari
p	Laju BCG dibunuh oleh APC	$1,25 \times 10^{-7}$	Perhari
θ	Laju Infeksi Sel Kanker oleh BCG	$0,285 \times 10^{-7}$	Perhari
γ	Laju penghancuran sek kanker yang terinfeksi BCG oleh sel efektor	1.1×10^{-7}	Perhari
τ	Kecepatan aktivasi respon imun	$0,12 \times 10^{-7}$	Perhari
δ	Laju penonaktifan sel efektor setelah terikat dengan sel kanker yang	$3,45 \times 10^{-7}$	Perhari

	telah terinfeksi BCG		
α	Laju rangsangan sel efektor karena sel kanker yang terinfeksi BCG	0,052	Perhari
β	Kapasitas dalam membawa sel kanker	$0,11 \times 10^{-7}$ 2×10^{-7}	Persel
r	Kecepatan pertumbuhan sel kanker	0,012	Perhari
b	Konsentrasi BCG yang efektif	$10^5 - 10^6$	Perhari

4.2 Menentukan Titik Keseimbangan Tanpa BCG ($b = 0$)

Titik keseimbangan model merupakan titik yang invarian terhadap waktu. Sehingga di dapatkan dua kasus untuk menentukan titik keseimbangan dari model. Titik keseimbangan model ditentukan dengan tidak adanya imunoterapi BCG yang masuk ke dalam tubuh. Sehingga $B = 0$. Ketika $B = 0$, maka akan didapatkan persamaan sebagai berikut :

$$B^*(-1 - pE^* - \theta C^*) = 0 \quad (4.5)$$

$$E^*(-\mu + \tau B^* - \delta V^*) + \alpha V^* = 0 \quad (4.6)$$

$$-\gamma E^* V^* + \theta B^* C^* = 0 \quad (4.7)$$

$$C^*(-\theta B^* + r[1 - \beta C^*]) = 0 \quad (4.8)$$

4.2.1 Titik kesetimbangan bebas sel kanker (X_0)

Kondisi bebas penyakit (DFE) dilambangkan dengan $X_0 = (B_0, E_0, V_0, C_0) = (0,0,0,0)$. Pada kondisi ini menunjukkan belum adanya imunoterapi BCG yang masuk ke dalam tubuh dan tidak adanya sel kanker di dalam tubuh, sehingga $B_0 = 0$, $V_0 = 0$ dan $C_0 = 0$. Maka :

Substitusikan persamaan (4.6) dengan $B_0 = 0$ dan $V_0 = 0$, maka :

$$E(-\mu + \tau B - \delta V) + \alpha V = 0$$

$$-\mu E + \tau B E - \delta V E = -\alpha V$$

$$E = \frac{-\tau(0)E + \delta E(0) - \alpha(0)}{-\mu}$$

$$E_0 = 0$$

Jadi, didapatkan nilai $B_0, E_0, V_0, C_0 = 0$, yang didefinisikan tidak terdapat jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG yang masuk ke dalam tubuh pasien. Sehingga di dapatkan nilai dari titik kesetimbangan bebas penyakit tanpa imunoterapi BCG adalah $X_0 = (B_0, E_0, V_0, C_0) = (0,0,0,0)$.

4.2.2 Titik Kesetimbangan Eksis Global Sel Kanker (X_1)

Kondisi Endemik (END) dilambangkan dengan $X_1 = (B_1, E_1, V_1, C_1) = (0,0,0, \frac{1}{\beta})$. Pada kondisi ini menunjukkan belum adanya imunoterapi BCG yang

masuk ke dalam tubuh, sehingga $B = 0$. Maka :

Substitusikan persamaan (4.7) dengan $B = 0$, sehingga :

$$-\gamma EV + \theta BC = 0$$

$$\theta BC = \gamma EV$$

$$\frac{\theta(0)C}{\gamma V} = V$$

$$V_1 = 0$$

Substitusikan persamaan (4.6) dengan $B = 0$ dan $V = 0$, maka :

$$E(-\mu + \tau B - \delta V) + \alpha V = 0$$

$$-\mu E + \tau BE - \delta VE = -\alpha V$$

$$E = \frac{-\tau(0)E + \delta E(0) - \alpha(0)}{-\mu}$$

$$E_1 = 0$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.8) dengan $B = 0$

$$C(-\theta B + r[1 - \beta C]) = 0$$

$$-\theta BC + rC = r\beta(C)^2$$

$$\frac{C(-\theta B + r)}{Cr\beta} = C$$

$$\frac{-\theta(0) + r}{r\beta} = C$$

$$C_1 = \frac{1}{\beta}$$

Maka $B_1 = 0, E_1 = 0, V_1 = 0$ dan $C_1 = \frac{1}{\beta}$. Sehingga di dapatkan nilai dari titik

kesetimbangan endemik tanpa imunoterapi BCG adalah $X_1 = (B_1, E_1, V_1, C_1) =$

$$\left(0, 0, 0, \frac{1}{\beta}\right).$$

4.3 Titik Keseimbangan dengan BCG ($b > 0$)

Imunoterapi BCG merupakan program yang merangsang antigen secara berkelanjutan. Saat kondisi $b > 0$ menunjukkan adanya imunoterapi BCG secara berangsur-angsur. Terdapat tiga titik keseimbangan yang berbeda pada imunoterapi BCG berkelanjutan, sehingga akan didapatkan persamaan sebagai berikut :

$$B^*(-1 - pE^* - \theta C^*) + b = 0 \quad (4.9)$$

$$E^*(-\mu + \tau B^* - \delta V^*) + \alpha V^* = 0 \quad (4.10)$$

$$-\gamma E^* V^* + \theta B^* C^* = 0 \quad (4.11)$$

$$C^*(-\theta B^* + r[1 - \beta C^*]) = 0 \quad (4.12)$$

4.3.1 Titik Keseimbangan Bebas Sel Kanker (X_2)

Kondisi tidak adanya sel kanker menunjukkan bahwa nilai dari $V_2 = 0$, $C_2 = 0$, dan $E_2 = 0$ sebab aktivasi respon imun tubuh belum ada karena imunoterapi BCG masih awal. Karena terdapat imunoterapi BCG secara berkelanjutan maka didapatkan titik keseimbangan sebagai berikut :

Substitusikan persamaan (4.5) dengan $E_2 = 0$ dan $C_2 = 0$

$$B(-1 - pE - \theta C) + b = 0$$

$$-pEB - \theta CB + b = B$$

$$-p(0)B - \theta(0)B + b = B$$

$$B_2 = b$$

Maka didapatkan yaitu $B_2 = b$, $E_2 = 0$, $V_2 = 0$, $C_2 = 0$. Sehingga di dapatkan nilai dari titik keseimbangan bebas penyakit $X_2 = (B_2, E_2, V_2, C_2) = (b, 0, 0, 0)$, yang dapat didefinisikan dengan adanya jumlah konsentrasi yang efektif dari BCG masuk ke dalam tubuh pasien.

4.3.2 Titik Kestimbangan Efek Samping (X_3)

Kestimbangan yang dicirikan dengan sistem kekebalan yang distimulasi secara permanen. Setelah diamati terdapat berbagai jenis sel efektor (makrofag dan limfosit) yang berfungsi untuk membunuh sel yang terinfeksi BCG, yang masuk ke dalam tubuh pasien setelah pemberian BCG yang berkelanjutan (Bohle dan Brandau, 2003). Namun terkadang BCG dapat memicu sistem kekebalan secara berlebihan, sehingga dapat menyebabkan efek samping seperti demam tinggi, malaise dan kemungkinan kecil peradangan paru-paru terkait dengan kekebalan tubuh (Elkabanl dkk : 2000). Sehingga didapatkan titik kestimbangan efek samping dengan $V_3 = 0$ dan $C_3 = 0$ sebagai berikut :

Substitusikan persamaan (4.6) dengan $C = 0$ dan $V = 0$

$$E(\tau B - \mu - \delta V) + \alpha V = 0$$

$$E\tau B - E\mu - E\delta V = -\alpha V$$

$$E\tau B = E\mu + E\delta V + \alpha V$$

$$E\tau B = E\mu + E\delta(0) + \alpha(0)$$

$$\tau B = \mu$$

$$B_3 = \frac{\mu}{\tau}$$

Sehingga didapatkan nilai dari $B_3 = \frac{\mu}{\tau}$

Substitusikan persamaan (4.5) dengan $C = 0$ dan $B = \frac{\mu}{\tau}$

$$b - B^*(1 - pE^* + \theta C(t)) = 0$$

$$-BpE = -b + B - B\theta(0)$$

$$E = \frac{b - B}{Bp}$$

$$E = \frac{b - \left(\frac{\mu}{\tau}\right)}{\left(\frac{\mu}{\tau}\right)p}$$

$$E_3 = \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}$$

Sehingga didapatkan nilai dari $E_3 = \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}$

Maka didapatkan yaitu $B_3 = \frac{\mu}{\tau}, E_3 = \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}, V_3 = 0, C_3 = 0$. Sehingga di dapatkan nilai dari titik kesetimbangan efek samping $X_3 = (B_3, E_3, V_3, C_3) = \left(\frac{\mu}{\tau}, \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}, 0, 0\right)$.

4.3.3 Titik Kesetimbangan Eksis Lokal Antara Sel Kanker dengan BCG

(X_4)

Saat kondisi terdapat sel kanker, menunjukkan bahwa nilai dari $B_4 > 0, E_4 > 0, V_4 > 0, C_4 > 0$, karena respon aktivasi merangsang kekebalan tubuh dan karena terdapat imunoterapi BCG secara berkelanjutan pada saat ada kanker, sehingga didapatkan titik kesetimbangan sebagai berikut :

Substitusikan persamaan (4.6) dengan $V = 0$

$$E(\tau B - \mu - \delta V) + \alpha V = 0$$

$$E\tau B - E\mu - E\delta V = -\alpha V$$

$$E\tau B = E\mu + E\delta V + \alpha V$$

$$E\tau B = E\mu + E\delta(0) + \alpha(0)$$

$$\tau B = \mu$$

$$B_4 = \frac{\mu}{\tau}$$

Substitusikan persamaan (4.5) dengan $C = 0$ dan $B = \frac{\mu}{\tau}$

$$b - B^*(1 - pE^* + \theta C(t)) = 0$$

$$-BpE = -b + B - B\theta(0)$$

$$E = \frac{b - B}{Bp}$$

$$E = \frac{b - \left(\frac{\mu}{\tau}\right)}{\left(\frac{\mu}{\tau}\right)p}$$

$$E_4 = \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}$$

Substitusikan persamaan (4.8) dengan $B_4 = \frac{\mu}{\tau}$

$$C[(r - \beta rC) - \theta B] = 0$$

$$r - \theta B = \beta rC$$

$$\frac{r - \theta B}{\beta r} = C$$

$$\frac{r - \theta \left(\frac{\mu}{\tau}\right)}{\beta r} = C$$

$$\frac{1}{\beta} - \frac{\theta\mu}{\tau\beta r} = C_4$$

Substitusikan persamaan (4.7) dengan $B_4 = \frac{\mu}{\tau}$, $E_4 = \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}$ dan $C_4 = \frac{1}{\beta} - \frac{\theta\mu}{\tau\beta r}$

$$\theta BC - \gamma EV = 0$$

$$\theta \left(\frac{\mu}{\tau}\right) \left(\frac{1}{\beta} - \frac{\theta\mu}{\tau\beta r}\right) - \gamma \left(\frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}\right) V = 0$$

$$\frac{\theta\mu \left(\frac{1}{\beta} - \frac{\theta\mu}{\tau\beta r}\right)}{\tau} - \gamma \left(\frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}\right) V = 0$$

$$\frac{\theta\mu\tau r - \theta^2\mu^2}{\beta\tau r} - \left(\frac{\gamma b\tau - \gamma\mu}{\mu p}\right) V = 0$$

$$\frac{\frac{\theta\mu\tau r - \theta^2\mu^2}{\beta\tau r}}{\tau\mu p} = \left(\frac{\gamma b\tau - \gamma\mu}{\mu p\tau}\right)V$$

$$\frac{(\theta\mu\tau r - \theta^2\mu^2)\mu p}{\beta\tau r(\tau\mu p)} = \tau \left(\frac{\gamma b\tau - \gamma\mu}{\mu p\tau}\right)V$$

$$\frac{\mu p\theta\mu p(\tau r - \theta\mu)}{\gamma\beta r\tau^2(b\tau - \mu p)} = V_4$$

Maka didapatkan $B_4 = \frac{\mu}{\tau}$, $E_4 = \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}$, $V_4 = \frac{\mu p\theta\mu p(\tau r - \theta\mu)}{\gamma\beta r\tau^2(b\tau - \mu p)}$ dan $C_4 = \frac{1}{\beta} - \frac{\theta\mu}{\tau\beta r}$.

Sehingga di dapatkan nilai dari titik kesetimbangan $X_4 = (B_4, E_4, V_4, C_4) =$

$$\left(\frac{\mu}{\tau}, \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}, \frac{\mu p\theta\mu p(\tau r - \theta\mu)}{\gamma\beta r\tau^2(b\tau - \mu p)}, \frac{1}{\beta} - \frac{\theta\mu}{\tau\beta r}\right).$$

4.4 Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar didefinisikan sebagai jumlah rata-rata dari banyaknya kasus individu rentan yang dapat terinfeksi penyakit akibat terinfeksi oleh individu lain yang telah terinfeksi selama masa terinfeksi dalam keseluruhan populasi rentan. Dilambangkan dengan R_0 . Penulis menggunakan metode *next generation matriks* untuk mencari R_0 .

Linierisasi terhadap substensi terinfeksi pada titik ekuilibrium bebas penyakit. Sehingga didapatkan matriks jacobian sebagai berikut :

$$J_F = \begin{bmatrix} \frac{dV}{dV} & \frac{dV}{dE} & \frac{dV}{dC} \\ \frac{dE}{dV} & \frac{dE}{dE} & \frac{dE}{dC} \\ \frac{dC}{dV} & \frac{dC}{dE} & \frac{dC}{dC} \end{bmatrix}$$

$$J_F = \begin{bmatrix} -\gamma E & -V\gamma & \theta B \\ -E\delta + \alpha & B\tau - V\delta - \mu & 0 \\ 0 & 0 & -\theta B + r(-C\beta + 1) - C\beta r \end{bmatrix}$$

Dengan $F^0 = (B^0, E^0, V^0, C^0) = (b, 0, 0, 0)$

Maka,

$$J_{(B,E,V,C)} = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \theta b \\ 0 + \alpha & b\tau - 0 - \mu & 0 \\ 0 & 0 & -\theta b + r(-0 + 1) - 0 \end{bmatrix}$$

$$\frac{dX}{dt} = F(X) - V(X)$$

Dimana,

$$X = [B, E, V, C]^T$$

Dengan

$$F = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \theta b \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\theta b \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} \gamma & 0 & 0 \\ \alpha & -b\tau & 0 \\ 0 & 0 & -r \end{bmatrix}$$

Kemudian dicari V^{-1} , maka akan didapatkan :

$$\begin{aligned} V^{-1} &= \frac{1}{\det V} \text{adj}(V) \\ &= \frac{1}{\det V} \begin{pmatrix} \gamma & 0 & 0 \\ \alpha & -b\tau & 0 \\ 0 & 0 & -r \end{pmatrix} \\ &= \begin{bmatrix} \frac{1}{\gamma} & 0 & 0 \\ \frac{\alpha}{\gamma(b\tau + \mu)} & -\frac{1}{b\tau + \mu} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{r} \end{bmatrix} \end{aligned}$$

Menurut Van den Driesche dan Watmough (2002), bilangan reproduksi dasar dihasilkan dari nilai eigen dominan *next generation matrix*. Sehingga didapatkan R_0 sebagai berikut :

$$NGM = FV^{-1}$$

$$NGM = \begin{bmatrix} 0 & 0 & \theta b \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\theta b \end{bmatrix} \begin{bmatrix} \frac{1}{\gamma} & 0 & 0 \\ \alpha & -\frac{1}{b\tau + \mu} & 0 \\ \gamma(b\tau + \mu) & 0 & -\frac{1}{r} \end{bmatrix}$$

$$NGM = \begin{bmatrix} 0 & 0 & -\frac{\theta b}{r} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\theta b}{r} \end{bmatrix}$$

Sehingga didapatkan nilai eigen dominan yaitu :

$$R_0 = \frac{\theta b}{r}$$

4.5 Analisis Kestabilan

Dapat ditentukan dari tanda bagian real pada nilai karakteristiknya, apakah sistem dipersekitaran titik kesetimbangan dapat dikatakan stabil atau tidak stabil. Apabila bagian real pada nilai karakteristiknya bernilai negatif maka sistem dipersekitaran titik kesetimbangan dapat dikatakan stabil, namun apabila bagian real pada nilai karakteristiknya bernilai positif maka dapat dikatakan sistem dipersekitaran titik kesetimbangan tidak stabil. Sehingga akan dilakukan analisis terhadap titik kesetimbangan dengan menggunakan matrik jacobian untuk menghitung nilai eigen, yang didapatkan dari persamaan (4.1) hingga (4.4).

Dari persamaan di atas akan ditentukan matrik jacobin yaitu :

$$J = \begin{bmatrix} \frac{dB}{dB} & \frac{dB}{dE} & \frac{dB}{dV} & \frac{dB}{dC} \\ \frac{dB}{dE} & \frac{dE}{dE} & \frac{dV}{dE} & \frac{dC}{dE} \\ \frac{dB}{dV} & \frac{dE}{dV} & \frac{dV}{dV} & \frac{dC}{dV} \\ \frac{dB}{dC} & \frac{dE}{dC} & \frac{dV}{dC} & \frac{dC}{dC} \\ \frac{dB}{dB} & \frac{dE}{dE} & \frac{dV}{dV} & \frac{dC}{dC} \end{bmatrix} \quad (4.9)$$

Sehingga didapatkan hasil

$$J = \begin{bmatrix} -1 - pE - \theta C & -pB & 0 & -\theta B \\ \tau E & -\mu + \tau B - \delta V & -\delta E + \alpha & 0 \\ \theta C & -\gamma V & -\gamma E & \theta B \\ -\theta C & 0 & 0 & -\theta B + r - 2\beta rC \end{bmatrix}$$

4.5.1 Kestabilan Disekitar Titik Kesetimbangan Bebas Sel Kanker (X_0)

Analisis kestabilan disekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linierisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linierisasi dari model BEVC disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit tanpa imunoterapi BCG adalah $X_0 = (B_0, E_0, V_0, C_0) = (0,0,0,0)$.

Sehingga didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut :

$$J(X_0) \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & r \end{bmatrix} \quad (4.10)$$

Akan ditentukan kestabilan bebas penyakit tanpa BCG dengan menggunakan matriks Jacobi (4.10). Nilai Eigen (4.10) didapatkan sebagai berikut :

$$\det(\lambda I - J(X_0)) = 0$$

$$\det \left[\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & r \end{bmatrix} \right] = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \mu & -\alpha & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda - r \end{bmatrix} = 0$$

$$(\lambda + 1) \begin{vmatrix} \lambda + \mu & -\alpha & 0 \\ 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & \lambda - r \end{vmatrix} = 0$$

$$(\lambda + 1)(\lambda + \mu) \begin{vmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda - r \end{vmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut :

$$p(\lambda) = (-\lambda)(-\mu - \lambda)(-\lambda)(r - \lambda) = 0$$

Berdasarkan hasil polinom karakteristik di atas diperoleh nilai –nilai eigen sebagai berikut :

$$\lambda_1 = -1 < 0$$

$$\lambda_2 = -\mu < 0$$

$$\lambda_3 = 0$$

$$\lambda_4 = r > 0$$

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang mempunyai dua akar real positif yaitu λ_4 , akar real bernilai 0 yaitu λ_3 dan dua akar real negatif yaitu λ_1 dan λ_2 . Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sifat titik kesetimbangan (X_0) pada model populasi *BEVC* tidak stabil.

4.5.2 Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Eksis Global Sel Kanker

(X_1)

Analisis kestabilan disekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linierisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linierisasi dari model *BEVC* disekitar titik kesetimbangan endemik tanpa imunoterapi BCG $X_1 = (B^*, E^*, V^*, C^*) = (0, 0, 0, \frac{1}{\beta})$, didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut :

$$J(X_1) = \begin{bmatrix} -\frac{\theta}{\beta} - 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & \alpha & 0 \\ \frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & -r \end{bmatrix} \quad (4.11)$$

Akan ditentukan kestabilan bebas penyakit dengan menggunakan matriks

Jacobi (4.11). Nilai Eigen (4.11) didapatkan sebagai berikut :

$$\det(\lambda I - J(X_1)) = 0$$

$$\det \left[\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -\frac{\theta}{\beta} - 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & \alpha & 0 \\ \frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & -r \end{bmatrix} \right] = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + \frac{\theta}{\beta} + 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \mu & -\alpha & 0 \\ -\frac{\theta}{\beta} & 0 & \lambda & 0 \\ \frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & \lambda + r \end{bmatrix} = 0$$

$$(\lambda + \mu) \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\theta}{\beta} + 1 & 0 & 0 \\ -\frac{\theta}{\beta} & \lambda & 0 \\ \frac{\theta}{\beta} & 0 & \lambda + r \end{vmatrix} = 0$$

$$(\lambda + \mu)(\lambda + r) \begin{vmatrix} \lambda + \frac{\theta}{\beta} + 1 & 0 \\ -\frac{\theta}{\beta} & \lambda \end{vmatrix} = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda + \mu)(\lambda + r)(\lambda) \left(\lambda + \frac{\theta}{\beta} + 1 \right) = 0$$

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut :

$$p(\lambda) = (-\mu - \lambda)(-r - \lambda)(-\lambda) \left(-\frac{\theta}{\beta} - 1 - \lambda \right) = 0$$

Berdasarkan hasil polinom karakteristik di atas diperoleh nilai –nilai eigen sebagai berikut :

$$\lambda_1 = -\frac{\beta + \theta}{\beta} < 0$$

$$\lambda_2 = -\mu < 0$$

$$\lambda_3 = 0$$

$$\lambda_4 = -r < 0$$

Sehingga dengan memasukkan nilai parameter dari tabel (4.2) akan didapatkan nilai eigen untuk titik kesetimbangan endemik tanpa adanya imunoterapi BCG adalah :

$$\lambda_1 = -0,0032$$

$$\lambda_2 = -0,041$$

$$\lambda_3 = 0$$

$$\lambda_4 = -3,590909091$$

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang mempunyai tiga akar real negatif yaitu λ_1 , λ_2 , dan λ_4 , karena $\lambda_3 = 0$. Agar titik kesetimbangan λ_3 bersifat stabil, maka nilai dari semua eigen harus negatif. Sehingga digunakan analisis kestabilan global, fungsi Lyapunov yaitu suatu fungsi yang digunakan untuk menentukan dan memeriksa kestabilan global dari suatu sistem. Didefinisikan fungsi L untuk X_1 sebagai berikut :

$$L(E, V) = \frac{E^2}{2} + kV > 0,$$

$$\text{Dengan } k = \frac{\alpha}{\gamma} > 0.$$

Fungsi L disebut sebagai fungsi Lyapunov untuk X_1 karena memenuhi syarat fungsi Lyapunov yaitu sebagai berikut :

1. Diketahui titik kesetimbangan $X_1 = \left(0, 0, 0, \frac{1}{\beta}\right)$, kemudian disubsitusikan terhadap fungsi L . Sehingga fungsi tersebut memenuhi untuk $L(B^*, E^*, V^*, C^*)$.
2. Selanjutnya, akan dibuktikan bahwa fungsi L memenuhi kondisi di mana $L(B, E, V, C) < 0, \forall (B, E, V, C) \neq (B^*, E^*, V^*, C^*) \in \mathbb{R}^4$

Berdasarkan persamaan dari model imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih dengan $b = 0$, berikut :

$$\frac{dB(t)}{dt} = B(t)(-1 - pE(t) - \theta C(t)) + b$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = E(t)(-\mu + \tau B(t) - \delta V(t)) + \alpha V(t)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\gamma E(t)V(t) + \theta B(t)C(t)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = C(t)(-\theta B(t) + r[1 - \beta C(t)])$$

Kemudian akan dilakukan analisis linier di sekitar titik kesetimbangan yang menunjukkan bahwa $C \rightarrow C^* = \frac{1}{\beta}$ dan $B = 0$, untuk $t \rightarrow \infty$.

Sehingga didapatkan sistem reduksi yang mendekati dinamika model sebagai berikut :

$$\frac{dE}{dt} = E(-\mu - \delta V) + \alpha V$$

$$\frac{dV}{dt} = -\gamma EV$$

Dimana $k \geq 0$ dan fungsi $L(E, V)$ adalah definit positif pada R_+^2 dengan $L(0, 0) = 0$. Kemudian memeriksa :

$$\frac{dL(E, V)}{dt} = E \frac{dE}{dt} + k \frac{dV}{dt}$$

$$\begin{aligned}
&= E(E(-\mu - \delta V) + \alpha V) + k(-\gamma EV) \\
&= -\mu E^2 + \alpha EV - \delta E^2 V - k\gamma EV
\end{aligned}$$

Sehingga didapatkan :

$$\frac{dL(E, V)}{dt} = -\mu E^2 - \delta E^2 V < 0,$$

Karena $L(B^*, E^*, V^*, C^*)$ memenuhi persyaratan Lyapunov. Sehingga terbukti bahwa $L(B^*, E^*, V^*, C^*)$ adalah fungsi Lyapunov. Dengan demikian, titik kesetimbangan X_1 bersifat stabil asimtotik global.

4.5.3 Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Bebas Sel Kanker (X_2)

Analisis kestabilan disekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linierisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linierisasi dari model BEVC disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit dengan imunoterapi BCG $X_2 = (B_0, E_0, V_0, C_0) = (b, 0, 0, 0)$, didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut :

$$J(X_2) = \begin{bmatrix} -1 & -bp & 0 & -\theta b \\ 0 & b\tau - \mu & \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \theta b \\ 0 & 0 & 0 & -b\theta + r \end{bmatrix} \quad (4.12)$$

Akan ditentukan kestabilan bebas penyakit dengan menggunakan matriks Jacobi (4.12). Nilai Eigen (4.12) didapatkan sebagai berikut :

$$\det(\lambda I - J(X_2)) = 0$$

$$\det \left[\begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -1 & -bp & 0 & -\theta b \\ 0 & b\tau - \mu & \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \theta b \\ 0 & 0 & 0 & -b\theta + r \end{bmatrix} \right] = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 1 & bp & 0 & \theta b \\ 0 & -b\tau + \lambda + \mu & -\alpha & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & -\theta b \\ 0 & 0 & 0 & b\theta + \lambda - r \end{bmatrix} = 0$$

$$(\lambda + 1) \begin{vmatrix} -b\tau + \lambda + \mu & -\alpha & 0 \\ 0 & \lambda & -\theta b \\ 0 & 0 & b\theta + \lambda - r \end{vmatrix} = 0$$

$$(\lambda + 1)(b\theta + \lambda - r) \begin{vmatrix} -b\tau + \lambda + \mu & -\alpha \\ 0 & \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Dari dua faktor pertama didapatkan :

$$\lambda_1 = -1 < 0 \text{ dan}$$

$$\lambda_2 = -\theta b + r$$

$$\lambda_2 < 0 \text{ ketika } r < \theta b \Leftrightarrow \frac{r}{\theta} < b$$

$$\lambda_3 = 0$$

$$\lambda_4 = b\tau - \mu$$

$$\lambda_4 < 0 \text{ ketika } b\tau < \mu \Leftrightarrow b < \frac{\mu}{\tau}$$

Berdasarkan akar-akar persamaan karakteristik di atas, maka hasil dari kestabilannya dapat diselesaikan dengan mensubstitusikan Tabel (4.2) ke polinomial pada $a_0\lambda^4 + a_1\lambda^3 + a_2\lambda^2 + a_3\lambda = 0$ seperti yang telah terlampir pada Lampiran 3. Sehingga dengan nilai parameter yang diberikan sesuai dengan tabel (2.1) akan diperoleh nilai eigen untuk titik kesetimbangan bebas penyakit dengan adanya imunoterapi BCG adalah :

$$\lambda_1 = -1$$

$$\lambda_2 = -0,017$$

$$\lambda_3 = 0$$

$$\lambda_4 = -0,0538$$

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang mempunyai tiga akar real negatif yaitu $\lambda_1, \lambda_2,$ dan $\lambda_4,$ karena $\lambda_3 = 0,$ agar titik

kesetimbangan λ_3 bersifat stabil, maka nilai dari semua eigen harus negatif. Agar λ_2 dan λ_4 tetap bernilai negatif, maka harus memenuhi:

$$\frac{r}{\theta} < b < \frac{\mu}{\tau}$$

Karena $\lambda_3 = 0$, menunjukkan bahwa sistem akan stabil secara netral dalam rentang parameter, namun simulasi menunjukkan stabilitas lokal, sehingga perlu dilakukan pengujian kestabilan dengan fungsi Lyapunov. Didefinisikan fungsi L' atau X^2 sebagai berikut :

$$L'(E, V) = \frac{E^2}{2} + gV$$

$$\text{Dengan } g = \frac{\alpha}{\gamma} > 0.$$

Fungsi L' disebut sebagai fungsi Lyapunov untuk X_2 karena memenuhi syarat fungsi Lyapunov yaitu sebagai berikut :

1. Diketahui titik kesetimbangan $X_2 = (b, 0, 0, 0)$, kemudian disubsitusikan terhadap fungsi L' . Sehingga fungsi tersebut memenuhi untuk $L'(B^0, E^0, V^0, C^0) = 0$.
2. Selanjutnya, akan dibuktikan bahwa fungsi L memenuhi kondisi di mana $L'(B, E, V, C) < 0, \forall (B, E, V, C) \neq (B^*, E^*, V^*, C^*) \in \mathbb{R}^4$.

Berdasarkan persamaan dari model imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih berikut :

$$\frac{dB(t)}{dt} = B(t)(-1 - pE(t) - \theta C(t)) + b$$

$$\frac{dE(t)}{dt} = E(t)(-\mu + \tau B(t) - \delta V(t)) + \alpha V(t)$$

$$\frac{dV(t)}{dt} = -\gamma E(t)V(t) + \theta B(t)C(t)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = C(t)(-\theta B(t) + r[1 - \beta C(t)])$$

Kemudian akan dilakukan analisis linier di sekitar titik kesetimbangan yang menunjukkan bahwa $B^* = b$ dan $C^* = 0$ untuk $t \rightarrow \infty$. Sehingga direduksi menjadi :

$$\frac{dB}{dt} = pbE$$

$$\frac{dE}{dt} = E(-\mu + \tau B - \delta V) + \alpha V$$

$$\frac{dV}{dt} = -\gamma EV$$

Dari sistem persamaan di atas, karena Laju kecepatan B tidak mempengaruhi populasi E dan V . Misalkan diberikan fungsi Lyapunov $L'(E, V) = \frac{E^2}{2} + gV$, dengan g sebagai konstanta dan $L'(E, V)$ sebagai definit positif di \mathbb{R}^2_+ dengan $V(0,0) = 0$.

$$L'(E, V) = \frac{E^2}{2} + gV$$

$$\begin{aligned} \frac{dL'(E, V)}{dt} &= \frac{2E(E(-\mu + \tau B - \delta V) + \alpha V)}{2} + g(-\gamma EV) \\ &= E(E(-\mu + \tau B - \delta V) + \alpha V) + g(-\gamma EV) \\ &= -\mu E^2 + \tau b E^2 - \delta V E^2 + (\alpha - g\gamma)EV \\ &= -\mu E^2 + \tau b E^2 - \delta V E^2 + \left(\alpha - \left(\frac{\alpha}{\gamma}\right)\gamma\right)EV \\ &= E^2(\tau b - \mu - \delta V) \end{aligned}$$

Agar titik kesetimbangan bisa disebut stabil Lyapunov, maka harus memenuhi kriteria $\tau b < \mu$, sehingga didapatkan :

$$\frac{dL'(E, V)}{dt} = E^2(\tau b - \mu) - \delta V E^2 < 0$$

Karena $L'(B^*, E^*, V^*, C^*)$ memenuhi persyaratan Lyapunov. Sehingga terbukti bahwa $L'(B^*, E^*, V^*, C^*)$ adalah fungsi Lyapunov. Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sifat titik kesetimbangan pada model populasi BEVC stabil asimtotik global.

4.5.4 Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Efek Samping (X_3)

Analisis kestabilan disekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linierisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linierisasi dari model BEVC disekitar titik efek samping dengan imunoterapi BCG $X_3 = (B^*, E^*, V^*, C^*) =$

$\left(\frac{\mu}{\tau}, \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}, 0, 0\right)$. X_3 eksis ketika :

$$\frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p} > 0$$

$$\frac{b\tau - \mu}{\mu p} = \frac{b\tau p - \mu p}{\mu p(p)} > 0$$

$$b\tau - \mu > 0$$

Sehingga didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut :

$$J(X_3) = \begin{bmatrix} -1 - \frac{b\tau - \mu}{\mu} & -\frac{\mu p}{\tau} & 0 & -\frac{\theta \mu}{\tau} \\ \frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & 0 & -\frac{(b\tau - \mu)\delta}{\mu p} + \alpha & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} & \frac{\theta \mu}{\tau} \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\theta \mu}{\tau} + r \end{bmatrix} \quad (4.13)$$

Akan ditentukan kestabilan efek samping dengan menggunakan matriks Jacobi

(4.13). Nilai Eigen (4.13) didapatkan sebagai berikut :

$$\det(\lambda I - J(X_3)) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} -1 - \frac{b\tau - \mu}{\mu} & -\frac{\mu p}{\tau} & 0 & -\frac{\theta\mu}{\tau} \\ \frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & 0 & -\frac{(b\tau - \mu)\delta}{\mu p} + \alpha & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} & \frac{\theta\mu}{\tau} \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\theta\mu}{\tau} + r \end{bmatrix} = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda + 1 + \frac{b\tau - \mu}{\mu} & \frac{\mu p}{\tau} & 0 & \frac{\theta\mu}{\tau} \\ -\frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & \lambda & \frac{(b\tau - \mu)\delta}{\mu p} - \alpha & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + \frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} & -\frac{\theta\mu}{\tau} \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + \frac{\theta\mu}{\tau} - r \end{bmatrix} = 0$$

$$\left(\lambda + \frac{\theta\mu}{\tau} - r\right) \det \begin{bmatrix} \lambda + 1 + \frac{b\tau - \mu}{\mu} & \frac{\mu p}{\tau} & 0 \\ -\frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & \lambda & \frac{(b\tau - \mu)\delta}{\mu p} - \alpha \\ 0 & 0 & \lambda + \frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} \end{bmatrix} = 0$$

$$\left(\lambda + \frac{\theta\mu}{\tau} - r\right) \left(\lambda + \frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}\right) \det \begin{bmatrix} \lambda + 1 + \frac{b\tau - \mu}{\mu} & \frac{\mu p}{\tau} \\ -\frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & \lambda \end{bmatrix} = 0$$

$$\left(\lambda + \frac{\theta\mu}{\tau} - r\right) \left(\lambda + \frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}\right) \left(\lambda + 1 + \frac{b\tau - \mu}{\mu}\right) (\lambda) = 0$$

Dari dua faktor pertama didapatkan :

$$\lambda_1 = -\frac{\theta\mu}{\tau} + r$$

λ_1 bernilai negatif ketika :

$$\frac{\theta\mu}{\tau} > r$$

$$\Leftrightarrow \theta\mu - r > 0$$

$$\lambda_3 = -1 - \frac{b\tau - \mu}{\mu} < 0$$

Karena $b\tau - \mu > 0$ adalah syarat eksistensi X_3 , maka

$$\lambda_3 = -1 - \frac{b\tau - \mu}{\mu} < 0$$

Maka akan didapatkan nilai eigen sebagai berikut :

$$\lambda_1 = -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}$$

$$\lambda_2 = -\frac{\mu\theta - r\tau}{\tau}$$

$$\lambda_3 = 0$$

$$\lambda_4 = -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}$$

Sehingga dengan memasukkan nilai parameter pada tabel (4.2) akan diperoleh nilai eigen untuk titik kesetimbangan efek samping dengan adanya imunoterapi BCG adalah :

$$\lambda_1 = -1,16472168754651$$

$$\lambda_2 = -0,00601001945348550$$

$$\lambda_3 = -0,1502439024$$

$$\lambda_4 = -0,094175$$

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang mempunyai tiga akar real negatif yaitu $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, dan λ_4 . Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sifat titik kesetimbangan pada model populasi *BEVC* stabil.

4.5.5 Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Eksis Lokal Antara Sel

Kanker dengan BCG (X_4)

Selanjutnya akan dilakukan analisis dari sifat kestabilan lokal dipepersekitaran titik setimbang X_4 dari persamaan (4.1) sampai (4.4), dimana

$X_4 \left(\frac{\mu}{\tau}, \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}, \frac{\mu p \theta \mu p (\tau r - \theta \mu)}{\gamma \beta r \tau^2 (b\tau - \mu p)}, \frac{1}{\beta} - \frac{\theta \mu}{\tau \beta r} \right)$. X_4 eksis ketika $b\tau - \mu > 0$ dan $\tau r -$

$\theta \mu > 0$. Sehingga akan didapatkan matriks jacobobi sebagai berikut :

$$J(X_4) = \begin{bmatrix} -\frac{b\tau - \mu}{\mu} - 1 & -\frac{p\mu}{\tau} & 0 & 0 \\ \frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r} & \frac{\mu^2 p \theta (\mu\theta - r\tau)}{\beta r \tau^2 (b\tau - \mu)} & -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} & \frac{\theta \mu}{\tau} \\ \frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r} & 0 & 0 & -\frac{\theta \mu}{\tau} + r \left[\frac{\mu\theta - r\tau}{\tau r} + 1 \right] + \frac{\mu\theta - r\tau}{\tau} \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

Akan ditentukan kestabilan efek samping dengan menggunakan matriks Jacobi

(4.15). Nilai Eigen dari matriks (4.15) didapatkan sebagai berikut :

$$\det(\lambda I - J(X_4)) = 0$$

$$\det \begin{vmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{vmatrix} =$$

$$\begin{vmatrix} -\frac{b\tau - \mu}{\mu} - 1 & -\frac{p\mu}{\tau} & 0 & 0 \\ \frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r} & \frac{\mu^2 p \theta (\mu\theta - r\tau)}{\beta r \tau^2 (b\tau - \mu)} & -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} & \frac{\theta \mu}{\tau} \\ \frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r} & 0 & 0 & -\frac{\theta \mu}{\tau} + r \left[\frac{\mu\theta - r\tau}{\tau r} + 1 \right] + \frac{\mu\theta - r\tau}{\tau} \end{vmatrix} = 0$$

$$\det \begin{vmatrix} \lambda + \frac{b\tau - \mu}{\mu} + 1 & \frac{p\mu}{\tau} & 0 & 0 \\ -\frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & \lambda & 0 & 0 \\ \frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r} & -\frac{\mu^2 p \theta (\mu\theta - r\tau)}{\beta r \tau^2 (b\tau - \mu)} & \lambda + \frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} & -\frac{\theta \mu}{\tau} \\ -\frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r} & 0 & 0 & \lambda + \frac{\theta \mu}{\tau} - r \left[\frac{\mu\theta - r\tau}{\tau r} + 1 \right] - \frac{\mu\theta - r\tau}{\tau} \end{vmatrix} =$$

0

$$\begin{aligned}
& \left(\lambda + \frac{b\tau - \mu}{\mu} \right. \\
& \left. + 1 \right) \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 \\ -\frac{\mu^2 p \theta (\mu \theta - r \tau)}{\beta r \tau^2 (b\tau - \mu)} & \lambda + \frac{\gamma (b\tau - \mu)}{\mu p} & -\frac{\theta \mu}{\tau} \\ 0 & 0 & \lambda + \frac{\theta \mu}{\tau} - r \left[\frac{\mu \theta - r \tau}{\tau r} + 1 \right] - \frac{\mu \theta - r \tau}{\tau} \end{bmatrix} \\
& = 0 \\
& \left(\lambda + \frac{b\tau - \mu}{\mu} + 1 \right) \left(\lambda + \frac{\theta \mu}{\tau} - r \left[\frac{\mu \theta - r \tau}{\tau r} + 1 \right] \right. \\
& \quad \left. - \frac{\mu \theta - r \tau}{\tau} \right) \begin{bmatrix} \lambda & 0 \\ -\frac{\mu^2 p \theta (\mu \theta - r \tau)}{\beta r \tau^2 (b\tau - \mu)} & \lambda + \frac{\gamma (b\tau - \mu)}{\mu p} \end{bmatrix} = 0 \\
& \lambda \left(\lambda + \frac{\gamma (b\tau - \mu)}{\mu p} \right) = 0
\end{aligned}$$

Sehingga didapatkan :

$$\begin{aligned}
\lambda_1 &= -\frac{b\tau - \mu}{\mu} - 1 < 0 \text{ ketika } b\tau - \mu > 0 \\
\lambda_2 &= -\frac{\theta \mu}{\tau} + r \left[\frac{\mu \theta - r \tau}{\tau r} + 1 \right] + \frac{\mu \theta - r \tau}{\tau} < 0 \\
\lambda_2 &= -\frac{\theta \mu}{\tau} + \frac{\mu \theta - r \tau}{\tau r} + r + \frac{\mu \theta - r \tau}{\tau} \\
&= \frac{\mu \theta - 2r\tau}{\tau} + r \\
&= \frac{\mu \theta - 2r\tau + r\tau}{\tau} \\
&= \frac{\mu \theta - r\tau}{\tau} \\
\mu \theta - r\tau &< 0
\end{aligned}$$

Untuk mendapatkan persamaan karakteristik dari matriks Jacobi di atas diperlukan bantuan *software* Maple, dengan tujuan untuk menunjukkan bahwa

persamaan yang telah didapatkan valid. Dengan nilai-nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}$$

$$\lambda_2 = \frac{\mu\theta - r\tau}{\tau}$$

$$\lambda_3 = \frac{-b\tau + \sqrt{b^2\tau^2 - 4b\mu^2\tau + 4\mu^3}}{2\mu}$$

$$\lambda_4 = -\frac{-b\tau + \sqrt{b^2\tau^2 - 4b\mu^2\tau + 4\mu^3}}{2\mu}$$

Sehingga akan diperoleh nilai eigen untuk titik kesetimbangan bebas penyakit dengan adanya imunoterapi BCG adalah :

$$\lambda_1 = -0,1502439024$$

$$\lambda_2 = -0,082625$$

$$\lambda_3 = -1,16472168754793$$

$$\lambda_4 = -0,000601001945207098$$

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang mempunyai tiga akar real negatif yaitu $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, dan λ_4 . Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sifat titik kesetimbangan pada model populasi *BEVC* stabil asimtotik lokal. Ringkasan Analisa kestabilan sistem (4.1) – (4.4) dapat dilihat pada tabel berikut :

Tabel 4. 3 Analisa Kestabilan Sistem (4. 1) – (4. 4)

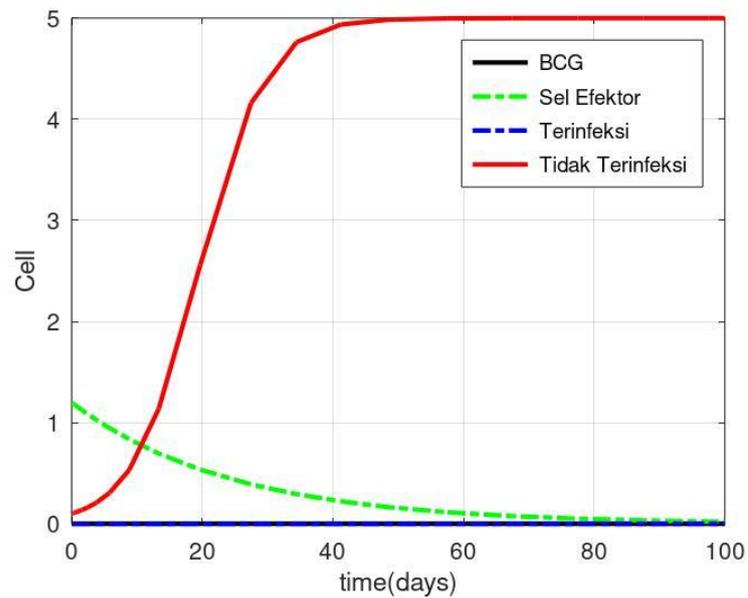
	Titik Kesetimbangan	Syarat Eksistensi	Sifat Kestabilan
$b = 0$	$X_0 = (0,0,0,0)$ $X_1 = (B_1, E_1, V_1, C_1)$ $= (0,0,0, \frac{1}{\beta})$	Tidak ada $\beta \neq 0$	Tidak stabi Stabil dengan syarat global
$b > 0$	$X_2 = (B_2, E_2, V_2, C_2)$ $= (b, 0,0,0)$	Tidak ada	Stabil global ketika $\frac{r}{\theta} < b < \frac{\mu}{\tau}$
	$X_3 = (B_3, E_3, V_3, C_3)$ $= (\frac{\mu}{\tau}, \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}, 0,0)$	$b\tau - \mu > 0$	Stabil lokal ketika $b\tau - \mu > 0$ dan $\mu\theta - r\tau > 0$
	$X_4 = (B_4, E_4, V_4, C_4)$ $= (\frac{\mu}{\tau}, \frac{b\tau}{\mu p}$ $-\frac{1}{p}, \frac{\mu p \theta \mu p (\tau r - \theta \mu)}{\gamma \beta r \tau^2 (b\tau - \mu p)}, \frac{1}{\beta}$ $-\frac{\theta \mu}{\tau \beta r})$	$b\tau - \mu > 0$ dan $\tau r - \theta \mu > 0$	Stabil lokal ketika $b\tau - \mu > 0$ dan $\mu\theta - r\tau < 0$

4.6 Simulasi Numerik

Selanjutnya akan dilakukan simulasi numerik dari persamaan model matematika kanker kandung kemih dengan imunoterapi BCG dengan menggunakan bantuan aplikasi MATLAB, dan menggunakan nilai parameter persamaan sesuai dengan tabel (4.2), Sehingga akan didapatkan perbandingan dari beberapa kondisi. Pada penelitian ini terdapat dua kondisi simulasi numerik dengan empat perlakuan yang berbeda pada masing-masing variabel.

4.6.1 Kondisi Endemik Tanpa Imunoterapi BCG

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai b untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut, Pada kondisi (X_1) ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (4.2) dengan nilai konsentrasi BCG yang efektif yaitu $b = 0$.



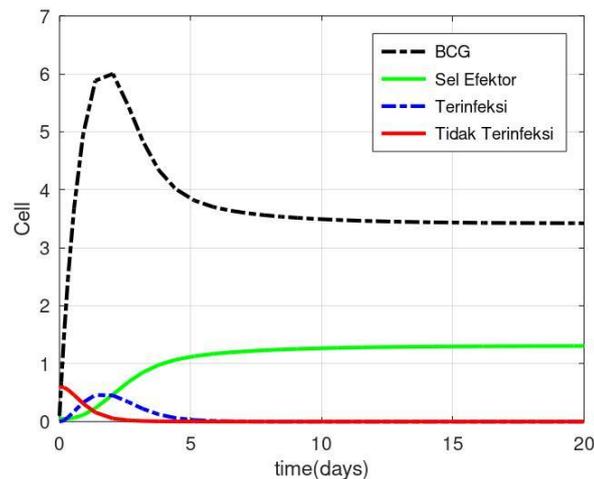
Gambar 4. 1 Simulasi Numerik untuk $b = 0$

Berdasarkan Gambar di atas menunjukkan bahwa dari waktu ke waktu *BCG* (B) akan mendatar, dan tidak akan mengalami kenaikan maupun penurunan karena tidak terdapatnya konsentrasi yang efektif dari Imunoterapi *BCG*. Kemudian pada populasi *Sel Efektor* (E), jumlah populasinya akan mengalami penurunan dari hari pertama sampai hari ke 100, dari $1,2 \times 10^5$ sampa menjadi nol, hal ini karena sel efektor akan mengalami perlawanan dengan sel kanker, yang diikuti dengan meningkatnya sel kanker dalam tubuh pasien. Sedangkan *Sel Kanker yang Terinfeksi BCG* (V) akan senantiasa mendatar karena tidak adanya konsentrasi efektif dari imunoterapi *BCG* yang masuk ke dalam tubuh pasien. Sel kanker yang tidak terinfeksi akan mengalami kenaikan jumlah populasi dari awal $0,05 \times 10^5$ hingga 100 hari mencapai 5×10^5 . Kondisi ini sesuai dengan titik kesetimbangan endemik tanpa

imunoterapi BCG berkelanjutan $P\left(0,0,0,\frac{1}{\beta}\right)$. Keadaan ini menunjukkan bahwa sel kanker akan terus mengalami perkembangan tanpa adanya pengobatan BCG. Sehingga dapat dikatakan bahwa solusi numerik dari kondisi ini bersifat stabil asimtotik lokal.

4.6.2 Kondisi dengan Imunoterapi BCG Berkelanjutan dengan $b = 3$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai b untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut, Pada kondisi (X_2) ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (4.2) dengan nilai konsentrasi BCG yang efektif yaitu $b > 0$.



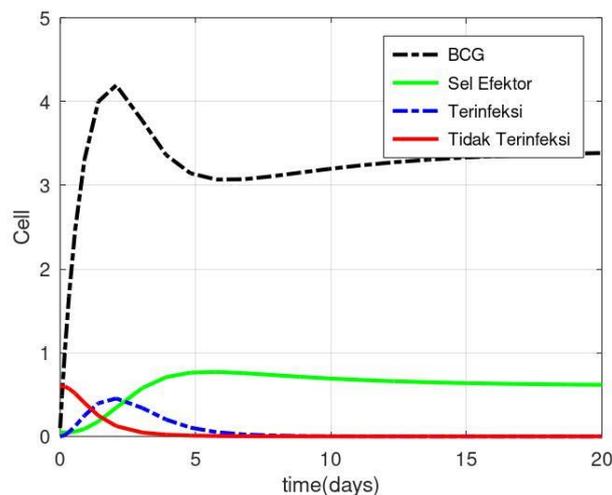
Gambar 4. 2 Simulasi Numerik untuk $b = 3$

Berdasarkan Gambar 4.2 menunjukkan bahwa substansi BCG mengalami kenaikan sebesar $1,5 \times 10^5$ di hari ke 2 dan mengalami penurunan di hari ke 5 sebesar $1,35 \times 10^5$ dan kembali mengalami peningkatan dari hari ke 10 sampai hari ke 20, yang bertujuan untuk menginfeksi sel kanker dan melawannya sehingga sel kanker dapat dimusnahkan. Substansi sel efektor juga mengalami

kenaikan pada hari ke 5 sebesar $0,45 \times 10^5$ dan mengalami penurunan pada hari ke 10 sampai 20. Substansi sel kanker yang telah terinfeksi BCG mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 3 sebanyak $0,3 \times 10^5$ dan mengalami penurunan dari hari ke 3 sampai hari ke 20 sampai menjadi nol. Hal ini menunjukkan bahwa sel kanker yang telah terinfeksi BCG dapat dimusnahkan oleh sel efektor. Sedangkan sel kanker yang tidak terinfeksi BCG akan mengalami kenaikan di hari pertama dan kedua, yang kemudian akan mengalami penurunan sampai menjadi nol. Hal ini menunjukkan bahwa sel kanker dapat diemahkan dengan imunoterapi BCG, dengan jumlah sel kanker menuju nol dan sistem stabil di titik kesetimbangan bebas penyakit dengan imunoterapi BCG $(b, 0,0,0)$.

4.6.3 Kondisi dengan Imunoterapi BCG Berkelanjutan dengan $b = 6$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai b untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut, Pada kondisi (X_4) ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (4.2) dengan nilai konsentrasi BCG yang efektif yaitu $b > 0$.

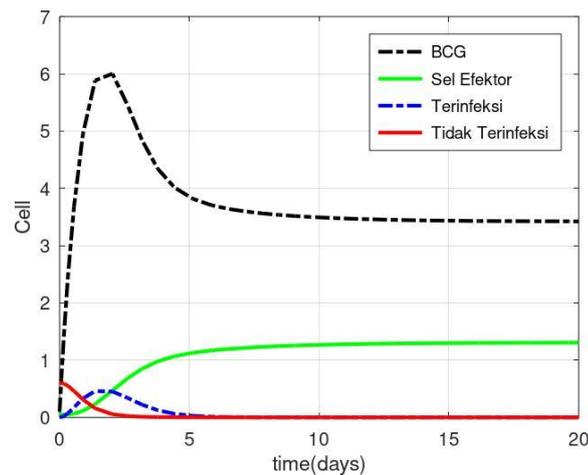


Gambar 4. 3 Simulasi numerik dengan $b = 6$

Berdasarkan Gambar 4.9 menunjukkan bahwa pada penelitian ini, penulis juga melakukan simulasi numerik dengan nilai b , yang menunjukkan laju konsentrasi BCG yang efektif dalam empat keadaan yang berbeda, yaitu kondisi ketika $b = 0, b = 3, b = 6$, dan $b = 9$. Pada kondisi $b = 6$ ini menunjukkan bahwa semakin besar laju konsentrasi BCG yang efektif, semakin besar populasi BCG yang didapatkan namun akan semakin kecil populasi dari sel efektor, sel kanker yang terinfeksi BCG, dan sel kanker yang tidak terinfeksi BCG yang didapatkan. Sehingga menunjukkan bahwa semakin besar BCG yang masuk kedalam tubuh semakin besar sel efektor yang diaktifkan, maka mengakibatkan semakin besar juga perlawanan sel efektor dengan sel kanker di dalam tubuh.

4.6.4 Kondisi dengan Imunoterapi BCG Berkelanjutan dengan $b = 9$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai b untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut, Pada kondisi (X_3) ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (4.2) dengan nilai konsentrasi BCG yang efektif yaitu $b > 0$.



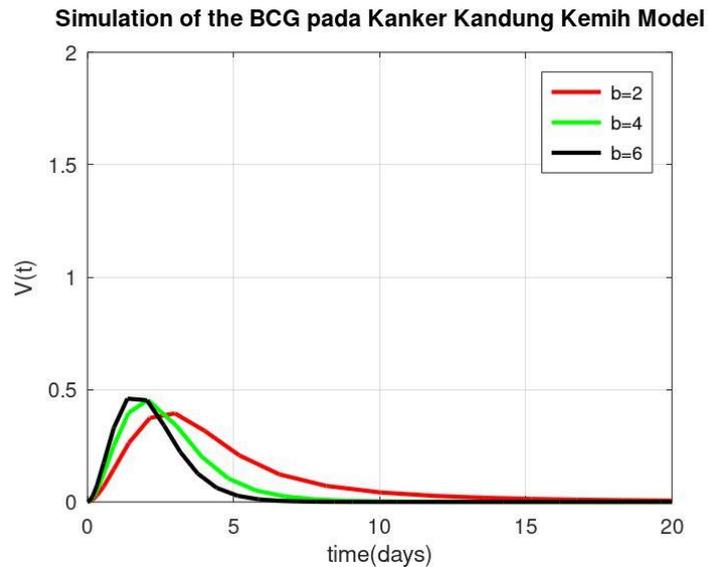
Gambar 4. 4 Simulasi numerik dengan $b = 9$

Pada penelitian ini, penulis juga melakukan simulasi numerik dengan nilai b , yang menunjukkan laju konsentrasi BCG yang efektif dalam empat keadaan yang berbeda, yaitu kondisi ketika $b = 0, b = 3, b = 6$, dan $b = 9$. Pada kondisi $b = 9$ ini menunjukkan bahwa semakin besar laju konsentrasi BCG yang efektif, semakin besar populasi BCG yang didapatkan namun akan semakin kecil populasi dari sel efektor, sel kanker yang terinfeksi BCG, dan sel kanker yang tidak terinfeksi BCG yang didapatkan. Sehingga menunjukkan bahwa semakin besar BCG yang masuk kedalam tubuh semakin besar sel efektor yang diaktifkan, maka mengakibatkan semakin besar juga perlawanan sel efektor dengan sel kanker di dalam tubuh. Dengan nilai b tersebut, populasi sel

kanker akan mencapai titik nol. Sedangkan populasi dari sel efektor akan mengalami kenaikan, karena masuknya stimulus dari BCG.

4.6.5 Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker yang Terinfeksi BCG (X_2)

dengan $b = 3, b = 6, \text{ dan } b = 9$



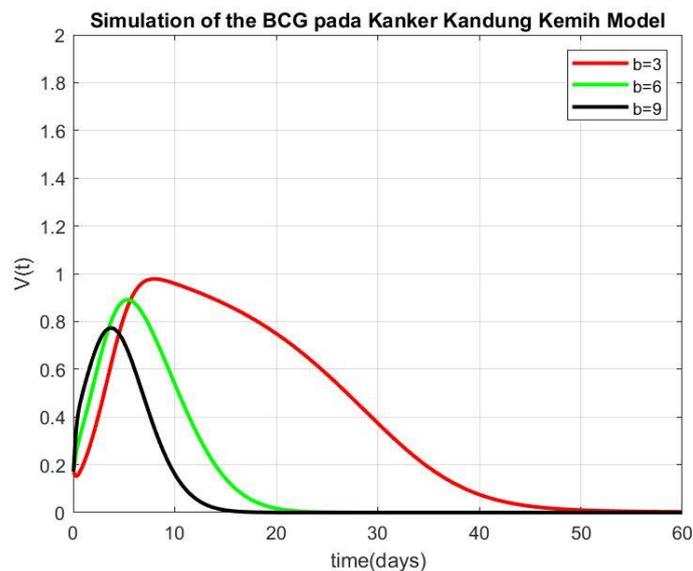
Gambar 4. 5 Populasi Sel Kanker Terinfeksi BCG dengan Tiga Simulasi b

Pada penelitian ini, penulis juga melakukan simulasi numerik dengan nilai b , yang menunjukkan laju konsentrasi BCG yang efektif dalam tiga keadaan yang berbeda, yaitu kondisi ketika $b = 3, b = 6, \text{ dan } b = 9$, merujuk ke cheng dkk, 2004 yang menuliskan bahwa nilai b antara $0 - 10$ dengan satuan c.f.u/hari. Pada simulasi satu atau grafik yang berwarna merah dengan kondisi $b = 3$, kemudian untuk simulasi dua atau grafik yang berwarna hijau dengan kondisi $b = 6$, dan untuk simulasi tiga atau grafik yang berwarna hitam dengan kondisi $b = 9$. Berdasarkan grafik di atas dapat diketahui bahwa semakin besar nilai b semakin besar populasi sel kanker kandung kemih yang terinfeksi BCG,

maka semakin banyak populasi sel kanker yang dapat dimatikan. Sebaliknya jika nilai b semakin kecil maka semakin sedikit populasi sel kanker yang terinfeksi BCG.

4.6.6 Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker yang Terinfeksi BCG

(X_4) dengan $b = 3, b = 6, \text{ dan } b = 9$



Gambar 4. 6 Populasi sel kanker terinfeksi BCG (X_4) dengan 3 simulasi

Pada penelitian ini, penulis melakukan simulasi numerik ketika nilai awal $V(t)$ disekitar (X_4) yaitu 0,17, dan juga dengan nilai b , yang menunjukkan laju konsentrasi BCG yang efektif dalam tiga keadaan yang berbeda, yaitu kondisi ketika $b = 3, b = 6$, dan $b = 9$, merujuk ke cheng dkk, 2004 yang menuliskan bahwa nilai b antara 0 – 10 dengan satuan c.f.u/hari. Pada simulasi satu atau grafik yang berwarna merah dengan kondisi $b = 3$, kemudian untuk simulasi dua atau grafik yang berwarna hijau dengan kondisi $b = 6$, dan untuk simulasi tiga atau grafik yang berwarna hitam dengan kondisi $b = 9$. Berdasarkan grafik

di atas dapat diketahui bahwa semakin besar nilai b semakin besar populasi sel kanker kandung kemih yang terinfeksi BCG, maka semakin banyak populasi sel kanker yang dapat dimatikan. Sebaliknya jika nilai b semakin kecil maka semakin sedikit populasi sel kanker yang terinfeksi BCG.

4.7 Kajian Keislaman dengan Hasil Penelitian

Manusia diciptakan dengan susunan organ yang memiliki fungsinya masing-masing yang berguna bagi tubuh. Diantara sistem organ tubuh manusia terdapat sistem perkemihan dengan fungsi untuk menyimpan dan mengangkut urine keluar dari tubuh, yang apabila tidak dijaga dan dirawat baik akan menimbulkan berbagai macam penyakit diantaranya kanker kandung kemih. Segala jenis penyakit akan selalu ada obatnya sesuai dengan topik penelitian skripsi ini. Salah satu ayat yang melandasinya adalah ayat Al-Qur'an yang telah dijelaskan oleh Allah SWT dalam Surat Al-Isra' ayat 82 berikut :

Artinya : "Dan kami turunkan dari Al-Qur'an suatu yang menjadi penawar dan rahmat bagi orang-orang yang beriman dan Al-Qur'an itu tidaklah menambah kepada orang-orang yang zalim selain kerugian." (QS.Al-Isra':82)

Dalam sebuah tafsir dijelaskan bahwa (Dan kami turunkan dan) huruf mim yang menjelaskan bahwa Al-Qur'an sebagai sebuah penawar dalam kesehatan bagi orang-orang yang beriman kepada Allah dan bukan bagi orang-orang yang dholim atau kafir karena telah menyekutukan Allah SWT. Adapun bentuk pengobatan yang disampaikan dalam penelitian ini adalah imunoterapi BCG untuk kanker kandung kemih dan juga diiringi dengan memperbanyak do'a dan berikhtiar kepada Allah. Berikhtiar sendiri adalah berupaya dengan sungguh-sungguh dengan cara yang baik

sesuai dengan ajaran agama islam. Salah satu yang melandasi hukum berikhtiar yaitu QS. Ar-ra'du ayat 11 sebagai berikut :

“Allah tidak mengubah keadaan sesuatu kaum sehingga mereka mengubah keadaan yang ada pada diri mereka sendiri.”

Berdasarkan pada QS. Ar-ra'du ayat 11 dijelaskan bahwa arti ikhtiar berkaitan erat dengan usaha manusia dalam menjalani kehidupan dengan sebaik-baiknya. Ikhtiar terwujud dalam usaha manusia untuk memenuhi kebutuhan, baik material, spiritual, maupun kesehatan. Seperti konsep, ikhtiar yang dianalogikan dalam penelitian ini, yaitu upaya untuk mengobati penyakit kanker kandung kemih dengan imunoterapi BCG. Kanker kandung kemih merupakan penyakit yang mematikan, namun kita harus tetap berusaha dalam penyembuhannya.

Sehingga dapat diambil kesimpulan bahwa kita wajib percaya Allah yang telah menurunkan obat bagi setiap penyakit, dan kita harus berusaha secara maksimal dalam pengobatannya. sehingga sudah seharusnya kita menjadikan Al-Qur'an dan Hadist sebagai pedoman dan pegangan kita dalam upaya mencari penyembuhan dari suatu penyakit yang kita derita, dan kita juga harus berupaya mencari obat untuk penyembuhan penyakit, namun disisi lain kita juga harus ingat bahwa obat hanyalah sarana untuk datangnya pertolongan Allah dalam bentuk penyembuhan.

BAB V PENUTUP

5.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil dari pembahasan yang telah dilakukan, dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Pada model persamaan diferensial yang diberikan akan didapatkan 2 kondisi titik kesetimbangan yaitu ketika $b = 0$ dan ketika $(b > 0)$:

- a. Titik kesetimbangan ketika $(b = 0)$

$$X_0 = (B_0, E_0, V_0, C_0) = (0, 0, 0, 0).$$

$$X_1 = (B_1, E_1, V_1, C_1) = \left(0, 0, 0, \frac{1}{\beta}\right).$$

- b. Titik kesetimbangan ketika $(b > 0)$

$$X_2 = (B_2, E_2, V_2, C_2) = (b, 0, 0, 0)$$

$$X_3 = (B_2, E_2, V_2, C_2) = \left(\frac{\mu}{\tau}, \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}, 0, 0\right)$$

$$X_4 = (B_2, E_2, V_2, C_2) = \left(\frac{\mu}{\tau}, \frac{b\tau}{\mu p} - \frac{1}{p}, \frac{\mu p \theta \mu p (\tau r - \theta \mu)}{\gamma \beta r \tau^2 (b\tau - \mu p)}, \frac{1}{\beta} - \frac{\theta \mu}{\tau \beta r}\right)$$

Selanjutnya dengan menggunakan metode matriks generasi berikutnya didapatkan bilangan reproduksi dasar (R_0) dari sistem tersebut, yaitu :

$$R_0 = \frac{\theta b}{r}$$

Sehingga berdasarkan analisis dinamik yang didapatkan menunjukkan bahwa untuk titik kesetimbangan bebas penyakit ketika $(b = 0)$, X_0 tidak stabil karena menghasilkan nilai eigen yang mana menunjukkan salah satunya bernilai positif, untuk titik kesetimbangan endemik ketika $(b = 0)$, X_1 bersifat stabil asimtotik global dengan fungsi lyapunov, sedangkan untuk

titik kesetimbangan bebas penyakit ketika ($b > 0$), X_2 bersifat stabil asimtotik global dengan fungsi Lyapunov, untuk titik kesetimbangan efek samping ketika ($b > 0$), X_3 bersifat stabil asimtotik lokal, dan untuk titik kesetimbangan endemik ketika ($b > 0$), X_4 bersifat stabil asimtotik lokal.

2. Dari simulasi numerik yang dilakukan dapat diketahui bahwa kondisi kestabilan setiap titik kesetimbangan dilakukan dari dua simulasi ketika kondisi ($b = 0$) dan ketika ($b > 0$). Berdasarkan simulasi numerik ketika $b = 2, b = 4$, dan $b = 6$ diketahui bahwa semakin besar nilai b semakin besar populasi sel kanker kandung kemih yang terinfeksi BCG, sehingga semakin banyak populasi sel kanker yang dapat dimatikan. Sehingga diketahui bahwa kanker kandung kemih superfisial dapat disembuhkan dengan imunoterapi BCG.

5.2 Saran

Pada penelitian ini, penulis menyarankan untuk meneruskan penelitian selanjutnya yang membahas mengenai peran APC yang ditambahkan ke dalam variabel sehingga akan memperoleh model yang baru, dan bagaimana analisis model diskrit dari imunoterapi BCG.

DAFTAR PUSTAKA

- Anton, H., & Rores, C. (2000). *Aljabar Linier Elementer Edisi Ketujuh Jilid 2*. Batam: interaksara.
- Ault, J. C., & Ayres, F. (1992). *Persamaan Diferensial dalam Satuan SI Metric*. Jakarta: Erlangga.
- Al-Qur'an dan Terjemahnya*. (2019). Kementrian Agama RI.
- Baratawidjaja, K. G., & Rengganis, I. (2012). *Sel-sel sistem imun nonspesifik. Imunologi dasar. 10th ed*. Jakarta: Badan Penerbit FK UI.
- Bunimovich-Bunimovich-Mendrazitsky, S., Shochat, E., & Stone, L. (2007). Mathematical model of BCG immunotherapy in superficial bladder cancer. *Bulletin of Mathematical Biology*, 69 (6), 1847-1870.
- Boyce, dkk. (2009). *Elementary Differential Equation and Boundary Value Problems: Ninth Edition*. United States: Jhon Wiley dan Sons, Inc.
- Boyce, W. E., & DiPrima, R. C. (2001). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems: Seventh Edition* Jhon. New York: Jhon Wiley & Sons, Inc.
- Boyce, dkk. (2017). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems: Eleven Edition*. United States: John Wileyand Sons, Inc.
- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 68(6), 394-424.
- Brossman, S. A. (1982). Experience with bacillus Calmette-Guerin in patients with superficial bladder carcinoma. *Journal of Urology*, 128 (1), 27-30.
- de Pillis, L. G., Radunskaya, A. E., & Wiseman, C. L. (2005). A validated mathematical model of cell-mediated immune response to tumor growth. *Cancer Research*, 65 (17), 7950-7958.
- Finzio, N., & Ladas, G. (1988). *Persamaan Diferential Dengan Penerapan Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Hale, J. K., & H, K. (1991). *Dynamics and bifurcations*. New York: Springer Verlag.
- Handayani, P., Syafwan, M., & Efendi. (2010). Pemodelan Dan Analisis Kestabilan Sistem Memristor Kubik Orde Empat. *Jurnal Matematika USNAND*.
- Hariyanto. (1992). *Persamaan Diferensial Biasa*. Jakarta: Universitas Terbuka.

- Kirschner, D., & Panetta, J. C. (1998). Modeling Immunotherapy of the tumor-Immune interactions. *Journal of Mathematical Biology*, 37 (3), 235-252.
- Kuznetsov, V. A., Makalkin, I. A., Taylor, M. A., & Parelson, A. S. (1994). Nonlinear dynamics of immunogenic tumors: parameter estimation and global bifurcation analysis. *Bulletin of mathematical biology*, 56(2), 295-321.
- Laharwa, A., & Rashid, A. (2019). A Prospective Randomized Controlled Trial Of Adjuvant Intravesical Chemotherapy Versus Immunotherapy In Superficial Transitional Cell A Prospective Randomized Controlled Trial Of Adjuvant Intravesical Chemotherapy Versus Immunotherapy In Superficial Trans. *IOSR Journal of Denial and Medical Sciens (IOSR-JDMSI)*, 18, 28-31.
- Luenberger, D. (1979). *Introduction to Dynamical System Theory, Models, and Applications*. Canada: Wiley&Sons, Inc.
- Moch, H., Cubilla, A., Humphrey, P., Reuter, V., & Ulbright, T. (2016). The 2016 WHO Classification of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs-Part A: Renal, Penile, and Testicular Tumours. *European Urology*, 70 (1), 93-105.
- Musta'adah, E. (2004). *Aplikasi Teorema Titik Tetap pada Penyelesaian Persamaan Diferensial Biasa. Skripsi. Tidak diterbitkan*. Malang: UIN Malang.
- Robinson, R. C. (2012). *An introduction to dynamical systems: continuous and discrete* (Vol. 19). American Mathematical Soc..
- Ross, S. L. (1984). *Differential Equations. Third Edition*. New York: John Wiley & Sons. Inc.
- Sari, D. P. (2010). *Model Epidemik SIS dengan Vaksinasi dan Imigrasi. Skripsi. Tidak diterbitkan*. Malang: UNIBRAW Malang.
- Sari, D. P. (2010). *Model Epidemik SIS dengan Vaksinasi dan Imigrasi. Skripsi. Tidak diterbitkan*. Malang: UNIBRAW Malang.
- Schenk-Braat, E., & Bangma, C. (2005). Immunotherapy for superficial bladder cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 54 (5), 414-423.
- Sugiyono. (2018). *Metode Penelitian Kuantitatif, kualitatif dan R&D*. Bandung: Alfabeta.
- Widowati, & Sutimin. (2007). *Buku Ajar Pemodelan Matematika*. Semarang: Universitas Diponegoro.
- Zill, D. G., & Cullen, M. R. (2009). *Differential equations with boundary-Value Problems. Seventh Edition*. Canada: Cengage Learning.

LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Maple untuk titik kesetimbangan ketika kondisi $(b = 0)$ dan ketika $(b > 0)$.

1. Titik kesetimbangan ketika $(b = 0)$

```
restart : with(linalg) : unprotect(gamma, rho, lambda) : gamma := 'gamma': rho := 'rho':
lambda := 'lambda': with(VectorCalculus) :
```

> localZeta :

> $dB := B \cdot (-1 - p \cdot E - \theta \cdot C) + b :$

> $dE := E \cdot (-\mu + \tau \cdot B - \delta \cdot V) + \alpha \cdot V :$

> $dV := -\gamma \cdot E \cdot V + \theta \cdot B \cdot C :$

> $dC := C \cdot (-\theta \cdot B + r \cdot (1 - \beta \cdot C)) :$

> $b := 0;$

$b := 0$

> $TTK := solve(\{dB, dE, dV, dC\}, \{B, E, V, C\}) :$

> $DFE := TTK[1];$

$DFE := \{B = 0, C = 0, E = 0, V = 0\}$

> $END := TTK[2];$

$END := \left\{ B = 0, C = \frac{1}{\beta}, E = 0, V = 0 \right\}$

2. Titik kesetimbangan ketika $(b > 0)$

```
restart : with(linalg) : unprotect(gamma, rho, lambda) : gamma := 'gamma': rho := 'rho':
lambda := 'lambda': with(VectorCalculus) :
```

> localZeta :

> $dB := -B - p \cdot B \cdot E + b :$

> $dE := -\mu \cdot E + E \cdot \tau \cdot B :$

> $dV := -\gamma \cdot E \cdot V + \theta \cdot B \cdot C :$

> $dC := C \cdot (-\theta \cdot B + r \cdot (1 - \beta \cdot C)) :$

>

> $TTK := solve(\{dB, dE, dV, dC\}, \{B, E, V, C\});$

$TTK := \{B = b, C = 0, E = 0, V = V\}, \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = 0, E = \frac{b\tau - \mu}{\mu p}, V = 0 \right\}, \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = \right.$
 $\left. - \frac{\mu\theta - r\tau}{\tau\beta r}, E = \frac{b\tau - \mu}{\mu p}, V = - \frac{\mu^2 p \theta (\mu\theta - r\tau)}{\beta \gamma r \tau^2 (b\tau - \mu)} \right\}$

> $DFE := TTK[1];$

$DFE := \{B = b, C = 0, E = 0, V = V\}$

> $END := TTK[2];$

$END := \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = 0, E = \frac{b\tau - \mu}{\mu p}, V = 0 \right\}$

> $END := TTK[3];$

$$END := \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = -\frac{\mu\theta - r\tau}{\tau\beta r}, E = \frac{b\tau - \mu}{\mu p}, V = -\frac{\mu^2 p \theta (\mu\theta - r\tau)}{\beta \gamma r \tau^2 (b\tau - \mu)} \right\}$$

Lampiran 2. Script Maple Menentukan Bilangan Reproduksi Dasar (R_0)

restart : *with(plots)* : *with(DEtools)* : *with(linalg)* : *unprotect*(gamma, rho, lambda) : gamma
:= 'gamma': rho := 'rho': lambda := 'lambda': *with(VectorCalculus)* :

localZeta :

localZeta :

> $dB := B \cdot (-1 - p \cdot E - \theta \cdot C) + b :$

> $dE := E \cdot (-\mu + \tau \cdot B - \delta \cdot V) + \alpha \cdot V :$

> $dV := -\gamma \cdot E \cdot V + \theta \cdot B \cdot C :$

> $dC := C \cdot (-\theta \cdot B + r \cdot (1 - \beta \cdot C)) :$

> *titep1* := *solve*({*dB*}, {*B*});

$$titep1 := \left\{ B = \frac{b}{C\theta + Ep + 1} \right\}$$

> *titep2* := *solve*({*dE*}, {*E*});

$$titep2 := \left\{ E = -\frac{\alpha V}{B\tau - V\delta - \mu} \right\}$$

> *titep3* := *solve*({*dV*}, {*V*});

$$titep3 := \left\{ V = \frac{\theta BC}{\gamma E} \right\}$$

> *titep4* := *solve*({*dC*}, {*C*});

$$titep4 := \{C = 0\}, \left\{ C = -\frac{B\theta - r}{\beta r} \right\}$$

> *jac* := *jacobian*([*dB*, *dE*, *dV*, *dC*], [*B*, *E*, *V*, *C*]);

$$jac := \begin{bmatrix} -C\theta - Ep - 1 & -Bp & 0 & -\theta B \\ E\tau & B\tau - V\delta - \mu & -E\delta + \alpha & 0 \\ \theta C & -V\gamma & -\gamma E & \theta B \\ -\theta C & 0 & 0 & -\theta B + r(-C\beta + 1) - C\beta r \end{bmatrix}$$

> $F := \begin{bmatrix} 0 & -0 \cdot \gamma & \theta \cdot b \\ -0 & -0 \cdot \delta & 0 \\ 0 & 0 & -\theta \cdot b \end{bmatrix};$

$$F := \begin{bmatrix} 0 & 0 & \theta b \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -\theta b \end{bmatrix}$$

> $G := \begin{bmatrix} \gamma & 0 & 0 \\ \alpha & -b \cdot \tau + \mu & 0 \\ 0 & 0 & -r \cdot (0 \cdot \beta + 1) + 0 \cdot \beta \cdot r \end{bmatrix};$

$$G := \begin{bmatrix} \gamma & 0 & 0 \\ \alpha & -b\tau + \mu & 0 \\ 0 & 0 & -r \end{bmatrix}$$

> *det*(*G*);

$$\begin{aligned}
 & \text{> } g := \text{inverse}(G); \\
 & \qquad \qquad \qquad -\gamma(-b\tau + \mu)r \\
 g := & \begin{bmatrix} \frac{1}{\gamma} & 0 & 0 \\ \frac{\alpha}{\gamma(b\tau - \mu)} & -\frac{1}{b\tau - \mu} & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{1}{r} \end{bmatrix}
 \end{aligned}$$

$$\text{> } NGM := \text{evalm}(Fg);$$

$$NGM := \begin{bmatrix} 0 & 0 & -\frac{\theta b}{r} \\ 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\theta b}{r} \end{bmatrix}$$

$$\begin{aligned}
 & \text{> } \text{linalg}[\text{'eigenvalues'}](\quad); \\
 & \qquad \qquad \qquad 0, 0, \frac{\theta b}{r}
 \end{aligned}$$

Lampiran 3. Script Maple Menentukan Kestabilan

1. Analisis Kestabilan Bebas Sel Kanker ($b = 0$)

```
restart : with(linalg) : unprotect(gamma, rho, lambda) : gamma := 'gamma': rho := 'rho':
lambda := 'lambda': with(VectorCalculus) :
```

```
> localZeta :
```

```
> dB := B · (-1 - p · E - θ · C) + b :
```

```
> dE := E · (-μ + τ · B - δ · V) + α · V :
```

```
> dV := -γ · E · V + θ · B · C :
```

```
> dC := C · (-θ · B + r · (1 - β · C)) :
```

```
> b := 0;
```

$$b := 0$$

```
> TTK := solve({dB, dE, dV, dC}, {B, E, V, C}) :
```

```
> DFE := TTK[1];
```

$$DFE := \{B=0, C=0, E=0, V=0\}$$

```
> END := TTK[2];
```

$$END := \left\{ B=0, C=\frac{1}{\beta}, E=0, V=0 \right\}$$

```
> J := Jacobian([dB, dE, dV, dC], [B, E, V, C]);
```

$$J := \begin{bmatrix} -C\theta - Ep - 1 & -Bp & 0 & -\theta B \\ E\tau & B\tau - V\delta - \mu & -E\delta + \alpha & 0 \\ \theta C & -V\gamma & -\gamma E & \theta B \\ -\theta C & 0 & 0 & -\theta B + r(-C\beta + 1) - C\beta r \end{bmatrix}$$

```
> JEO := subs(DFE, J); eigenvalues(JEO);
```

$$JEO := \begin{bmatrix} -1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & r \end{bmatrix}$$

$$-1, -\mu, 0, r$$

```
> L1 := Matrix(4, 4, [[λ, 0, 0, 0], [0, λ, 0, 0], [0, 0, λ, 0], [0, 0, 0, λ]]);
```

```
> A := L1 - JEO;
```

$$A := \begin{bmatrix} \lambda + 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \mu & -\alpha & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda - r \end{bmatrix}$$

```
> poli1 := collect(charpoly(JEO, λ), λ);
```

$$poli1 := \lambda^4 + (1 + \mu - r)\lambda^3 + (\mu - (1 + \mu)r)\lambda^2 - \mu r\lambda$$

```
> a0 := factor(coeff(poli1, λ, 4));
```

$$a0 := 1$$

```
> a1 := factor(coeff(poli1, λ, 3));
```

$$a1 := 1 + \mu - r$$

```

> a2 := factor(coeff(poli1, λ, 2));
                                a2 := -μr + μ - r
> a3 := factor(coeff(poli1, λ, 1));
                                a3 := -μr
> a4 := factor(coeff(poli1, λ, 0));
                                a4 := 0
>
μ := 0.041 : p := 1.25·10-7 : θ := 0.285·10-7 : γ := 1.1·10-7 : τ := 0.12·10-7 : δ := 3.45
·10-10 : α := 0.052 : β := 0.11·10-7 : r := 0.0032 : b := 0 :
> a0; a1; a2; a3; a4;
                                1
                                1.0378
                                0.0376688
                                -0.0001312
                                0
> eigenvalues(JEO);
                                -1., -0.0410000000000000, 0., 0.003200000000000000

```

2. Analisis Kestabilan Eksis Global Sel Kanker ($b = 0$)

```

restart : with(linalg) : unprotect(gamma, rho, lambda) : gamma := 'gamma': rho := 'rho':
lambda := 'lambda': with(VectorCalculus) :

```

```

> localZeta :
> dB := B·(-1 - p·E - θ·C) + b :
> dE := E·(-μ + τ·B - δ·V) + α·V :
> dV := -γ·E·V + θ·B·C :
> dC := C·(-θ·B + r·(1 - β·C)) :
> b := 0;
                                b := 0
> TTK := solve({dB, dE, dV, dC}, {B, E, V, C}) :
> DFE := TTK[1];
                                DFE := {B=0, C=0, E=0, V=0}
> END := TTK[2];
                                END := {B=0, C=1/β, E=0, V=0}
> J := Jacobian([dB, dE, dV, dC], [B, E, V, C]);
                                J :=
                                [
                                -Cθ - Ep - 1      -Bp      0      -θB
                                Eτ      Bτ - Vδ - μ  -Eδ + α      0
                                θC      -Vγ      -γE      θB
                                -θC      0      0      -θB + r(-Cβ + 1) - Cβr
                                ]
> JE1 := subs(END, J); eigenvalues(JE1);

```

$$JE1 := \begin{bmatrix} -\frac{\theta}{\beta} - 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & \alpha & 0 \\ \frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & -r \end{bmatrix}$$

$$-\frac{\beta + \theta}{\beta}, -\mu, 0, -r$$

> $JE1 := \text{subs}(END, J); \text{eigenvalues}(JE1);$

$$JE1 := \begin{bmatrix} -\frac{\theta}{\beta} - 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\mu & \alpha & 0 \\ \frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & 0 \\ -\frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & -r \end{bmatrix}$$

$$-\frac{\beta + \theta}{\beta}, -\mu, 0, -r$$

> $L2 := \text{Matrix}(4, 4, [[\lambda, 0, 0, 0], [0, \lambda, 0, 0], [0, 0, \lambda, 0], [0, 0, 0, \lambda]]) :$

> $B := L2 - JE1;$

$$B := \begin{bmatrix} \lambda + \frac{\theta}{\beta} + 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \mu & -\alpha & 0 \\ -\frac{\theta}{\beta} & 0 & \lambda & 0 \\ \frac{\theta}{\beta} & 0 & 0 & \lambda + r \end{bmatrix}$$

> $\text{poli2} := \text{collect}(\text{charpoly}(JE1, \lambda), \lambda) :$

> $a0 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 4));$

$$a0 := 1$$

> $a1 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 3));$

$$a1 := \frac{\beta\mu + \beta r + \beta + \theta}{\beta}$$

> $a2 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 2));$

$$a2 := \frac{\beta\mu r + \beta\mu + \beta r + \mu\theta + r\theta}{\beta}$$

> $a3 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 1));$

$$a3 := 0$$

> $a4 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 0));$

$$a4 := 0$$

>
 $\mu := 0.041 : p := 1.25 \cdot 10^{-7} : \theta := 0.285 \cdot 10^{-7} : \gamma := 1.1 \cdot 10^{-7} : \tau := 0.12 \cdot 10^{-7} : \delta := 3.45$
 $\cdot 10^{-10} : \alpha := 0.052 : \beta := 0.11 \cdot 10^{-7} : r := 0.0032 : b := 0 :$

> $a0; a1; a2; a3; a4;$

1
 3.635109091
 0.1588493818
 0
 0

> $\text{eigenvalues}(JE1);$
 $-0.003200000000000000, -0.0410000000000000, 0., -3.59090909100000$

3 Analisis Kestabilan Bebas Sel Kanker ($b > 0$).

$\text{restart} : \text{with}(\text{linalg}) : \text{unprotect}(\text{gamma}, \text{rho}, \text{lambda}) : \text{gamma} := \text{'gamma'} : \text{rho} := \text{'rho'} :$
 $\text{lambda} := \text{'lambda'} : \text{with}(\text{VectorCalculus}) :$

> $\text{localZeta} :$

> $dB := B \cdot (-1 - p \cdot E - \theta \cdot C) + b :$

> $dE := E \cdot (-\mu + \tau \cdot B - \delta \cdot V) + \alpha \cdot V :$

> $dV := -\gamma \cdot E \cdot V + \theta \cdot B \cdot C :$

> $dC := C \cdot (-\theta \cdot B + r \cdot (1 - \beta \cdot C)) :$

> $\text{TTK} := \text{solve}(\{dB, dE, dV, dC\}, \{B, E, V, C\}) :$

> $\text{DFE} := \text{TTK}[1];$

$$\text{DFE} := \{B = b, C = 0, E = 0, V = 0\}$$

> $\text{END} := \text{TTK}[2];$

$$\text{END} := \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = 0, E = \frac{b\tau - \mu}{\mu p}, V = 0 \right\}$$

> $J := \text{Jacobian}([dB, dE, dV, dC], [B, E, V, C]);$

$$J := \begin{bmatrix} -C\theta - Ep - 1 & -Bp & 0 & -\theta B \\ E\tau & B\tau - V\delta - \mu & -E\delta + \alpha & 0 \\ \theta C & -V\gamma & -\gamma E & \theta B \\ -\theta C & 0 & 0 & -\theta B + r(-C\beta + 1) - C\beta r \end{bmatrix}$$

> $\text{JEO} := \text{subs}(\text{DFE}, J); \text{eigenvalues}(\text{JEO});$

$$\text{JEO} := \begin{bmatrix} -1 & -bp & 0 & -\theta b \\ 0 & b\tau - \mu & \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \theta b \\ 0 & 0 & 0 & -b\theta + r \end{bmatrix}$$

$-1, b\tau - \mu, 0, -b\theta + r$

> $L1 := \text{Matrix}(4, 4, [[\lambda, 0, 0, 0], [0, \lambda, 0, 0], [0, 0, \lambda, 0], [0, 0, 0, \lambda]]) :$

> $A := L1 - \text{JEO};$

$$A := \begin{bmatrix} \lambda + 1 & bp & 0 & \theta b \\ 0 & -b\tau + \lambda + \mu & -\alpha & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & -\theta b \\ 0 & 0 & 0 & b\theta + \lambda - r \end{bmatrix}$$

```

> poli1 := collect(charpoly(JEO, lambda), lambda) :
> a0 := factor(coeff(poli1, lambda, 4));
                                a0 := 1

> a1 := factor(coeff(poli1, lambda, 3));
                                a1 := -b*tau + b*theta + mu - r + 1

> a2 := factor(coeff(poli1, lambda, 2));
                                a2 := -b^2*tau*theta + b*mu*theta + b*r*tau - b*tau + b*theta - mu*r + mu - r

> a3 := factor(coeff(poli1, lambda, 1));
                                a3 := -(b*tau - mu) * (b*theta - r)

> a4 := factor(coeff(poli1, lambda, 0));
                                a4 := 0

>
mu := 0.041 : p := 1.25*10^-7 : theta := 0.285*10^-7 : gamma := 1.1*10^-7 : tau := 0.12*10^-7 : delta := 3.45
    *10^-10 : alpha := 0.052 : beta := 0.11*10^-7 : r := 0.0032 : b := 2*10^6 :

> a0; a1; a2; a3; a4;
                                1
                                1.070800000
                                0.07171460000
                                0.0009146000000
                                0

> eigenvalues(JEO);
                                -1., -0.01700000000000000, 0., -0.05380000000000000

```

4. Analisis Kestabilan Efek Sampling ($b > 0$)

```

restart : with(linalg) : unprotect(gamma, rho, lambda) : gamma := 'gamma': rho := 'rho':
lambda := 'lambda': with(VectorCalculus) :

```

```

> localZeta :
> dB := B * (-1 - p * E - theta * C) + b :
> dE := E * (-mu + tau * B - delta * V) + alpha * V :
> dV := -gamma * E * V + theta * B * C :
> dC := C * (-theta * B + r * (1 - beta * C)) :
> TTK := solve({dB, dE, dV, dC}, {B, E, V, C}) :
> DFE := TTK[1];
                                DFE := {B = b, C = 0, E = 0, V = 0}

> END := TTK[2];

```

$$END := \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = 0, E = \frac{b\tau - \mu}{\mu p}, V = 0 \right\}$$

> $J := \text{Jacobian}([dB, dE, dV, dC], [B, E, V, C]);$

$$J := \begin{bmatrix} -C\theta - Ep - 1 & -Bp & 0 & -\theta B \\ E\tau & B\tau - V\delta - \mu & -E\delta + \alpha & 0 \\ \theta C & -V\gamma & -\gamma E & \theta B \\ -\theta C & 0 & 0 & -\theta B + r(-C\beta + 1) - C\beta r \end{bmatrix}$$

> $JE1 := \text{subs}(END, J); \text{eigenvalues}(JE1);$

$$JE1 := \begin{bmatrix} -1 - \frac{b\tau - \mu}{\mu} & -\frac{\mu p}{\tau} & 0 & -\frac{\theta\mu}{\tau} \\ \frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & 0 & -\frac{(b\tau - \mu)\delta}{\mu p} + \alpha & 0 \\ 0 & 0 & -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} & \frac{\theta\mu}{\tau} \\ 0 & 0 & 0 & -\frac{\theta\mu}{\tau} + r \end{bmatrix}$$

$$-\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}, -\frac{\mu\theta - r\tau}{\tau}, \frac{1}{2} \frac{-b\tau + \sqrt{b^2\tau^2 - 4b\mu^2\tau + 4\mu^3}}{\mu},$$

$$-\frac{1}{2} \frac{b\tau + \sqrt{b^2\tau^2 - 4b\mu^2\tau + 4\mu^3}}{\mu}$$

> $L2 := \text{Matrix}(4, 4, [[\lambda, 0, 0, 0], [0, \lambda, 0, 0], [0, 0, \lambda, 0], [0, 0, 0, \lambda]]);$

> $B := L2 - JE1;$

$$B := \begin{bmatrix} \lambda + 1 + \frac{b\tau - \mu}{\mu} & \frac{\mu p}{\tau} & 0 & \frac{\theta\mu}{\tau} \\ -\frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p} & \lambda & \frac{(b\tau - \mu)\delta}{\mu p} - \alpha & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + \frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p} & -\frac{\theta\mu}{\tau} \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + \frac{\theta\mu}{\tau} - r \end{bmatrix}$$

> $\text{poli2} := \text{collect}(\text{charpoly}(JE1, \lambda), \lambda);$

> $a0 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 4));$

$$a0 := 1$$

> $a1 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 3));$

$$a1 := \frac{b\gamma\tau^2 + b p \tau^2 + \mu^2 p \theta - \mu p r \tau - \gamma \mu \tau}{\mu p \tau}$$

> $a2 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 2));$

$$a2 := \frac{1}{\mu^2 p \tau} (b^2 \gamma \tau^3 + b \gamma \mu^2 \tau \theta - b \gamma \mu r \tau^2 + b \mu^2 p \tau^2 + b \mu^2 p \tau \theta - b \mu p r \tau^2 - b \gamma \mu \tau^2 - \gamma \mu^3 \theta + \gamma \mu^2 r \tau - \mu^3 p \tau)$$

> $a3 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli3}, \lambda, 1));$

$$a3 := 0$$

> $a4 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli2}, \lambda, 0));$

$$a4 := \frac{\gamma (b \tau - \mu)^2 (\mu \theta - r \tau)}{\mu p \tau}$$

>

$\mu := 0.041 : p := 1.25 \cdot 10^{-7} : \theta := 0.285 \cdot 10^{-7} : \gamma := 1.1 \cdot 10^{-7} : \tau := 0.12 \cdot 10^{-7} : \delta := 3.45 \cdot 10^{-10} : \alpha := 0.052 : \beta := 0.11 \cdot 10^{-7} : r := 0.0032 : b := 4 \cdot 10^6 :$

> $a0; a1; a2; a3; a4;$

$$\begin{array}{c} 1 \\ 1.415150609 \\ 0.3072981785 \\ 0 \\ 0.00009904453658 \end{array}$$

> $\text{eigenvalues}(\text{JE1});$

$-1.16472168754651, -0.00601001945348550, -0.150243902400000, -0.0941750000000000$

5. Analisis Kestabilan Eksis Lokal Antara Sel Kanker dengan BCG ($b > 0$)

$\text{restart} : \text{with}(\text{linalg}) : \text{unprotect}(\text{gamma}, \text{rho}, \text{lambda}) : \text{gamma} := \text{'gamma'} : \text{rho} := \text{'rho'} : \text{lambda} := \text{'lambda'} : \text{with}(\text{VectorCalculus}) :$

> $\text{localZeta} :$

> $dB := -B - p \cdot B \cdot E + b :$

> $dE := -\mu \cdot E + E \cdot \tau \cdot B :$

> $dV := -\gamma \cdot E \cdot V + \theta \cdot B \cdot C :$

> $dC := C \cdot (-\theta \cdot B + r \cdot (1 - \beta \cdot C)) :$

>

> $\text{TTK} := \text{solve}(\{dB, dE, dV, dC\}, \{B, E, V, C\});$

$$\text{TTK} := \{B = b, C = 0, E = 0, V = V\}, \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = 0, E = \frac{b \tau - \mu}{\mu p}, V = 0 \right\}, \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = -\frac{\mu \theta - r \tau}{\tau \beta r}, E = \frac{b \tau - \mu}{\mu p}, V = -\frac{\mu^2 p \theta (\mu \theta - r \tau)}{\beta \gamma r \tau^2 (b \tau - \mu)} \right\}$$

> $\text{END} := \text{TTK}[3];$

$$\text{END} := \left\{ B = \frac{\mu}{\tau}, C = -\frac{\mu \theta - r \tau}{\tau \beta r}, E = \frac{b \tau - \mu}{\mu p}, V = -\frac{\mu^2 p \theta (\mu \theta - r \tau)}{\beta \gamma r \tau^2 (b \tau - \mu)} \right\}$$

> $J := \text{Jacobian}([dB, dE, dV, dC], [B, E, V, C]);$

$$J := \begin{bmatrix} -Ep - 1 & -pB & 0 & 0 \\ E\tau & B\tau - \mu & 0 & 0 \\ C\theta & -V\gamma & -\gamma E & \theta B \\ -C\theta & 0 & 0 & -\theta B + r(-C\beta + 1) - C\beta r \end{bmatrix}$$

> $JE2 := \text{subs}(END, J); \text{eigenvalues}(JE2);$

$$JE2 := \left[\left[-\frac{b\tau - \mu}{\mu} - 1, -\frac{p\mu}{\tau}, 0, 0 \right], \right. \\ \left. \left[\frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p}, 0, 0, 0 \right], \right. \\ \left. \left[-\frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r}, \frac{\mu^2 p\theta(\mu\theta - r\tau)}{\beta r\tau^2(b\tau - \mu)}, -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}, \frac{\theta\mu}{\tau} \right], \right. \\ \left. \left[\frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r}, 0, 0, -\frac{\theta\mu}{\tau} + r\left(\frac{\mu\theta - r\tau}{\tau r} + 1\right) + \frac{\mu\theta - r\tau}{\tau} \right] \right] \\ -\frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}, \frac{\mu\theta - r\tau}{\tau}, \frac{1}{2} \frac{-b\tau + \sqrt{b^2\tau^2 - 4b\mu^2\tau + 4\mu^3}}{\mu}, \\ -\frac{1}{2} \frac{b\tau + \sqrt{b^2\tau^2 - 4b\mu^2\tau + 4\mu^3}}{\mu}$$

> $L3 := \text{Matrix}(4, 4, [[\lambda, 0, 0, 0], [0, \lambda, 0, 0], [0, 0, \lambda, 0], [0, 0, 0, \lambda]]) :$

> $A := L3 - JE2;$

$$A := \left[\left[\lambda + \frac{b\tau - \mu}{\mu} + 1, \frac{p\mu}{\tau}, 0, 0 \right], \right. \\ \left. \left[-\frac{(b\tau - \mu)\tau}{\mu p}, \lambda, 0, 0 \right], \right. \\ \left. \left[\frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r}, -\frac{\mu^2 p\theta(\mu\theta - r\tau)}{\beta r\tau^2(b\tau - \mu)}, \lambda + \frac{\gamma(b\tau - \mu)}{\mu p}, -\frac{\theta\mu}{\tau} \right], \right. \\ \left. \left[-\frac{(\mu\theta - r\tau)\theta}{\tau\beta r}, 0, 0, \lambda + \frac{\theta\mu}{\tau} - r\left(\frac{\mu\theta - r\tau}{\tau r} + 1\right) - \frac{\mu\theta - r\tau}{\tau} \right] \right]$$

> $\text{poli3} := \text{collect}(\text{charpoly}(JE2, \lambda), \lambda) :$

> $a0 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli3}, \lambda, 4));$

$$a0 := 1$$

> $a1 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli3}, \lambda, 3));$

$$a1 := \frac{b\gamma\tau^2 + bp\tau^2 - \mu^2 p\theta + \mu pr\tau - \gamma\mu\tau}{\mu p\tau}$$

> $a2 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli3}, \lambda, 2));$

$$a2 := \frac{1}{\mu^2 p \tau} (b^2 \gamma \tau^3 - b \gamma \mu^2 \tau \theta + b \gamma \mu r \tau^2 + b \mu^2 p \tau^2 - b \mu^2 p \tau \theta + b \mu p r \tau^2 - b \gamma \mu \tau^2 + \gamma \mu^3 \theta - \gamma \mu^2 r \tau - \mu^3 p \tau)$$

> $a3 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli3}, \lambda, 1));$

$$a3 := \frac{(b\tau - \mu)(b\gamma\mu\tau^2 - b\gamma\mu\tau\theta + b\gamma r\tau^2 - \mu^3 p\theta + \mu^2 p r\tau - \gamma\mu^2 \tau)}{\mu^2 p \tau}$$

> $a4 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli3}, \lambda, 0));$

$$a4 := -\frac{\gamma(b\tau - \mu)^2(\mu\theta - r\tau)}{\mu p \tau}$$

>

$\mu := 0.041 : p := 1.25 \cdot 10^{-7} : \theta := 0.285 \cdot 10^{-7} : \gamma := 1.1 \cdot 10^{-7} : \tau := 0.12 \cdot 10^{-7} : \delta := 3.45 \cdot 10^{-10} : \alpha := 0.052 : \beta := 0.11 \cdot 10^{-7} : r := 0.18 : b := 4 \cdot 10^6 :$

> $a0; a1; a2; a3; a4;$

1

1.403600609

0.2920409102

0.01616343152

0.00008689731708

> $\text{eigenvalues}(\text{JE2});$

-0.150243902400000, -0.0826250000000000, -1.16472168754793, -0.00601001945207098

Lampiran 4. M-File Untuk Simulasi Model Matematika Imunoterapi BCG pada Kanker Kandung Kemih ketika kondisi ($b = 0$) dan ketika ($b > 0$):

Kondisi Ketika ($b = 0$)

```
function dxdt=anggial(t,x)

dxdt=zeros(4,1);
a=0.041; b=1.25*(10^(-7)); c=0.285*(10^(-7)); d=1.1*(10^(-7));
e=0.12*(10^(-7)); f=3.45*(10^(-10)); g=0.052; h=0.2; i=0.2;
j=0;

B=x(1); E=x(2); V=x(3); C=x(4);

dxdt_1=B*(-1-b*E-c*C)+j;
dxdt_2=E*(-a+e*B-f*V)+g*V;
dxdt_3=-d*E*V+c*B*C;
dxdt_4=C*(-c*B+i-i*h*C);

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end
clc;clear all;
format short
clf

initial_B=0;
initial_E=1.2;
initial_V=0.1;
initial_C=0.1;

t=100;
[t,x]=ode45(@anggial,[0,t],[initial_B;initial_E;initial_V;initial_C]);
Bsol= x(:,1); Esol=x(:,2); Vsol=x(:,3); Csol=x(:,4);

figure(1);
title('Plot BEVC')
plot(t,Bsol,'k','LineWidth',2);hold on;
plot(t,Esol,'g-','LineWidth',2);
```

```

plot(t,Vsol,'b-.','LineWidth',2);
plot(t,Csol,'r','LineWidth',2);hold off;
grid on; xlabel('time(days)');
ylabel('Cell');
legend('BCG','Sel Efektor','Terinfeksi','Tidak Terinfeksi');

```

Kondisi Ketika ($b = 3$)

```

function dxdt=anggia2(t,x)

dxdt=zeros(4,1);
a=0.41; b=1.25; c=0.285; d=1.1;
e=0.12; f=0.01; g=0.52; h=0.0155; i=0.12;
j=3;

B=x(1); E=x(2); V=x(3); C=x(4);

dxdt_1=B*(-1-b*E-c*C)+j;
dxdt_2=E*(-a+e*B-f*V)+g*V;
dxdt_3=-d*E*V+c*B*C;
dxdt_4=C*(-c*B+i-i*h*C);

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end
clc;clear all;
format short
clf

initial_B=0.1;
initial_E=0.05;
initial_V=0;
initial_C=0.6;

t=100;
[t,x]=ode45(@anggia2,[0,t],[initial_B;initial_E;initial_V;initial_C]);
Bsol= x(:,1); Esol=x(:,2); Vsol=x(:,3); Csol=x(:,4);

figure(1);

```

```

title('Plot BEVC')
plot(t,Bsol,'k-','LineWidth',2);hold on;
plot(t,Esol,'g','LineWidth',2);
plot(t,Vsol,'b-','LineWidth',2);
plot(t,Csol,'r','LineWidth',2);hold off;
grid on; xlabel('time(days)');
ylabel('Cell');
legend('BCG','Sel Efektor','Terinfeksi','Tidak Terinfeksi');

```

Kondisi Ketika ($b = 6$)

```

function dxdt=anggia3(t,x)

dxdt=zeros(4,1);
a=0.41; b=1.25; c=0.285; d=1.1;
e=0.12; f=0.01; g=0.52; h=0.0155; i=0.12;
j=6;

B=x(1); E=x(2); V=x(3); C=x(4);

dxdt_1=B*(-1-b*E-c*C)+j;
dxdt_2=E*(-a+e*B-f*V)+g*V;
dxdt_3=-d*E*V+c*B*C;
dxdt_4=C*(-c*B+i-i*h*C);

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end
clc;clear all;
format short
clf

initial_B=0.1;
initial_E=0.05;
initial_V=0;
initial_C=0.6;

t=100;

```

```

[t,x]=ode45(@anggia3,[0,t],[initial_B;initial_E;initial_V;initial_C]);
Bsol= x(:,1); Esol=x(:,2); Vsol=x(:,3); Csol=x(:,4);

figure(1);
title('Plot BEVC')
plot(t,Bsol,'k-.','LineWidth',2);hold on;
plot(t,Esol,'g','LineWidth',2);
plot(t,Vsol,'b-.','LineWidth',2);
plot(t,Csol,'r','LineWidth',2);hold off;
grid on; xlabel('time (days)');
ylabel('Cell');
legend('BCG','Sel Efektor','Terinfeksi','Tidak Terinfeksi');

```

Kondisi Ketika ($b = 9$)

```

function dxdt=anggia4(t,x)

dxdt=zeros(4,1);
a=0.41; b=1.25; c=0.285; d=1.1;
e=0.12; f=0.01; g=0.52; h=0.0155; i=0.12;
j=9;

B=x(1); E=x(2); V=x(3); C=x(4);

dxdt_1=B*(-1-b*E-c*C)+j;
dxdt_2=E*(-a+e*B-f*V)+g*V;
dxdt_3=-d*E*V+c*B*C;
dxdt_4=C*(-c*B+i-i*h*C);

dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4];
end
clc;clear all;
format short
clf

initial_B=0.1;
initial_E=0.05;
initial_V=0;

```

```

initial_C=0.6;

t=100;
[t,x]=ode45(@anggia4,[0,t],[initial_B;initial_E;initial_V;initial_C]);
Bsol= x(:,1); Esol=x(:,2); Vsol=x(:,3); Csol=x(:,4);

figure(1);
title('Plot BEVC')
plot(t,Bsol,'k-.','LineWidth',2);hold on;
plot(t,Esol,'g','LineWidth',2);
plot(t,Vsol,'b-.','LineWidth',2);
plot(t,Csol,'r','LineWidth',2);hold off;
grid on; xlabel('time(days)');
ylabel('Cell');
legend('BCG','Sel Efektor','Terinfeksi','Tidak Terinfeksi');

```

Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker yang Terinfeksi BCG (X_2)

dengan $b = 3, b = 6$, dan $b = 9$

```

function udot=novital(~,u)
    global a j c d e f g h i b
    B1=u(1); E1=u(2); V1=u(3); C1=u(4);
    dB1 = B1*(-1-j*E1-c*C1)+b;
    dE1 = E1*(-a+e*B1-f*V1)+g*V1;
    dV1 = -d*E1*V1+c*B1*C1;
    dC1 = C1*(-c*B1+i-i*h*C1);
    udot = [dB1; dE1; dV1; dC1];
end

```

```

function udot2=novita2(~,v)
    global a j c d e f g h i b
    B2=v(1); E2=v(2); V2=v(3); C2=v(4);
    dB2 = B2*(-1-j*E2-c*C2)+b;
    dE2 = E2*(-a+e*B2-f*V2)+g*V2;
    dV2 = -d*E2*V2+c*B2*C2;
    dC2 = C2*(-c*B2+i-i*h*C2);
    udot2 = [dB2; dE2; dV2; dC2];
end

```

```

function udot3=novita3(~,w)
    global a j c d e f g h i b
    B3=w(1); E3=w(2); V3=w(3); C3=w(4);
    dB3 = B3*(-1-j*E3-c*C3)+b;
    dE3 = E3*(-a+e*B3-f*V3)+g*V3;
    dV3 = -d*E3*V3+c*B3*C3;
    dC3 = C3*(-c*B3+i-i*h*C3);
    udot3 = [dB3; dE3; dV3; dC3];
end

```

```

clc; clear all; close all;
global a b c d e f g h i j

a=0.41; j=1.25; c=0.285; d=1.1;
e=0.12; f=0.01; g=0.52; h=0.0155; i=0.12;

%SIMULASI 1
t1=20;
u1=[0.1; 0.05; 0; 0.6];
b=3;
[t,usol]=ode45(@novita1,[0,t1],u1);
B1=usol(:,1); E1=usol(:,2); V1=usol(:,3); C1=usol(:,4);

%SIMULASI 2
t2=20;
u2=[0.1; 0.05; 0; 0.6];
b=6;
[tm,vsol]=ode45(@novita2,[0,t2],u2);
B2=vsol(:,1); E2=vsol(:,2); V2=vsol(:,3); C2=vsol(:,4);

%SIMULASI 3
t3=20;
u3=[0.1; 0.05; 0; 0.6];
b=9;
[tn,wsol]=ode45(@novita3,[0,t3],u3);
B3=wsol(:,1); E3=wsol(:,2); V3=wsol(:,3); C3=wsol(:,4)

figure(1);
plot(t,V1,'r','linewidth',2);hold on;
plot(tm,V2,'g','linewidth',2);
plot(tn,V3,'k','linewidth',2);hold off;
grid on; axis([0 20 0 2]);
grid on; xlabel('time(days)'); ylabel('V(t)');
legend('b=2','b=4','b=6');
title('Simulation of the BCG pada Kanker Kandung Kemih Model');

```

Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker yang Terinfeksi BCG (X_4)

dengan $b = 3, b = 6$, dan $b = 9$

```

function udot=putri1(~,u)
global a j c d e f g h i b
B1=u(1); E1=u(2); V1=u(3); C1=u(4);
dB1 = B1*(-1-j*E1-c*C1)+b;
dE1 = E1*(-a+e*B1-f*V1)+g*V1;
dV1 = -d*E1*V1+c*B1*C1;
dC1 = C1*(-c*B1+i-i*h*C1);
udot = [dB1; dE1; dV1; dC1];
end

```

```

function udot2=putri2(~,v)
global a j c d e f g h i b
B2=v(1); E2=v(2); V2=v(3); C2=v(4);
dB2 = B2*(-1-j*E2-c*C2)+b;
dE2 = E2*(-a+e*B2-f*V2)+g*V2;
dV2 = -d*E2*V2+c*B2*C2;

```

```

    dC2 = C2*(-c*B2+i-i*h*C2);
    udot2 = [dB2; dE2; dV2; dC2];
end

function udot3=putri3(~,w)
    global a j c d e f g h i b
    B3=w(1); E3=w(2); V3=w(3); C3=w(4);
    dB3 = B3*(-1-j*E3-c*C3)+b;
    dE3 = E3*(-a+e*B3-f*V3)+g*V3;
    dV3 = -d*E3*V3+c*B3*C3;
    dC3 = C3*(-c*B3+i-i*h*C3);
    udot3 = [dB3; dE3; dV3; dC3];
end

clc; clear all; close all;
global a b c d e f g h i j

a=0.41; j=1.25; c=0.285; d=1.1;
e=0.12; f=0.01; g=0.52; h=0.0155; i=0.12;

%SIMULASI 1
t1=60;
u1=[0.34; 6.22; 0.17; 12.6];
b=3;
[t,usol]=ode45(@putri1,[0,t1],u1);
B1=usol(:,1); E1=usol(:,2); V1=usol(:,3); C1=usol(:,4);

%SIMULASI 2
t2=60;
u2=[0.34; 6.22; 0.17; 12.6];
b=6;
[tm,vsol]=ode45(@putri2,[0,t2],u2);
B2=vsol(:,1); E2=vsol(:,2); V2=vsol(:,3); C2=vsol(:,4);

%SIMULASI 3
t3=60;
u3=[0.34; 6.22; 0.17; 12.6];
b=9;
[tn,wsol]=ode45(@putri3,[0,t3],u3);
B3=wsol(:,1); E3=wsol(:,2); V3=wsol(:,3); C3=wsol(:,4)

figure(1);
plot(t,V1,'r','linewidth',2);hold on;
plot(tm,V2,'g','linewidth',2);
plot(tn,V3,'k','linewidth',2);hold off;
grid on; axis([0 60 0 2]);
grid on; xlabel('time (days)'); ylabel('V(t)');
legend('b=3','b=6','b=9');
title('Simulation of the BCG pada Kanker Kandung Kemih Model');

```

RIWAYAT HIDUP



Novita Anggia Putri, lahir di Kota Tulungagung pada tanggal 21 November 1999, dan biasa dipanggil Novita, tinggal di Kota Tulungagung, Jawa Timur. Anak tunggal dari Samsuri dan Gemiati. Pendidikan dasarnya ditempuh di MI Darussalam Aryojeding dan lulus pada tahun 2012, setelah itu melanjutkan ke MTsN 3 Tulungagung dan lulus pada tahun 2015, kemudian melanjutkan kejenjang MAN 2 Tulungagung dan lulus pada tahun 2018, lalu melanjutkan kejenjang perguruan tinggi di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang dan mengambil program studi Matematika.



BUKTI KONSULTASI SKRIPSI

Nama : Novita Anggia Putri
NIM : 18610031
Fakultas / Program Studi : Sains dan Teknologi / Matematika
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Kanker Kandung Kemih Superfisial yang Melibatkan imunoterapi (*Bacillus Calmatte Guerin*) BCG
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si
Pembimbing II : Erna Herawati, M. Pd

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	21 Januari 2022	Konsultasi Judul dan Bab I	1.
2.	25 Januari 2022	Konsultasi Revisi Bab I	2.
3.	16 Februari 2022	Konsultasi Bab II dan III	3.
4.	10 Maret 2022	Konsultasi Revisi Bab II dan III	4.
5.	20 Maret 2022	Konsultasi Kajian Agama	5.
6.	31 Maret 2022	Konsultasi Revisi Kajian Agama	6.
7.	18 April 2022	ACC Seminar Proposal	7.
8.	9 Juli 2022	Konsultasi Bab IV dan V	8.
9.	21 Agustus 2022	Konsultasi Revisi Bab IV dan V	9.
10.	13 November 2022	ACC Seminar Hasil	10.
11.	14 November 2022	Konsultasi Kajian Agama	11.
12.	3 Desember 2022	Konsultasi Revisi Seminar Hasil	12.
13.	13 Desember 2022	ACC Matriks Revisi Seminar Hasil	13.
14.	15 Desember 2022	ACC Sidang Skripsi	14.
15.	27 Desember 2022	Konsultasi Kajian Agama	15.
16.	28 Desember 2022	ACC Keseluruhan	16.

Malang, 28 Desember 2022

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika

Dr. Elly Susanti, M.Sc
NIP. 19741129 200012 2 005

