

**ANALISIS DINAMIK MODEL SEL KANKER PROSTAT  
DENGAN TERAPI VAKSIN KURATIF**

**SKRIPSI**

**OLEH  
SITI SAKINAH MAWADDAH  
NIM. 18610008**



**PROGRAM STUDI MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2023**

**ANALISIS DINAMIK MODEL SEL KANKER PROSTAT  
DENGAN TERAPI VAKSIN KURATIF**

**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  
SITI SAKINAH MAWADDAH  
NIM. 18610008**

**PROGRAM STUDI MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2023**

# ANALISIS DINAMIK MODEL SEL KANKER PROSTAT DENGAN TERAPI VAKSIN KURATIF


## SKRIPSI


Oleh  
**Siti Sakinah Mawaddah**  
NIM. 18610008

Telah Disetujui Untuk Diuji  
Tanggal 23 Juni 2023

Dosen Pembimbing I

Dosen Pembimbing II

  
Dr. Usman Pagalay, M.Si  
NIP. 19650414 200312 1 001

  
Ach. Nasichuddin M.A  
NIP. 19730705 200003 1 002

Mengetahui,  
Ketua Program Studi Matematika

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

**ANALISIS DINAMIK MODEL SEL KANKER PROSTAT  
DENGAN TERAPI VAKSIN KURATIF**

**SKRIPSI**

Oleh  
**Siti Sakinah Mawaddah**  
**NIM. 18610008**


Telah Dipertahankan di Depan Dewan Penguji  
Dinyatakan Diterima Sebagai Salah Satu Persyaratan  
Untuk Memperoleh Gelar Sarjana Matematika (S.Mat)  
Tanggal 26 Juni 2023

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

Anggota Penguji 1 : Juhari, M.Si

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

Anggota Penguji 3 : Ach. Nasichuddin, M.A



Mengetahui,  
Ketua Program Studi Matematika



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

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan dibawah ini:

Nama : Siti Sakinah Mawaddah

NIM : 18610008

Program Studi : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif.

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, 26 Juni 2023  
Yang membuat pernyataan,



Siti Sakinah Mawaddah  
NIM. 18610008

## **MOTO**

*“Ikhtiar, Do’a, dan Tawakkal”*

## **PERSEMBAHAN**

Dengan rasa syukur penulis persembahkan skripsi ini kepada Almh. Ibu Azimatul Husnah, Bapak Mustajab, kakak saya Ahmad Farid Mahrus, yang senantiasa memberikan doa, semangat, dan nasihat kepada penulis agar dimudahkan dalam mencari ilmu dan teman – teman yang sudah membantu saya.

## KATA PENGANTAR

*Assalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Segala puji bagi Allah SWT yang telah melimpahkan nikmat dan karunianya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Analisis Dinamik model sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif”, sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar sarjana dalam bidang Matematika di Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Dalam proses penyusunan skripsi ini, penulis menyadari sepenuhnya bahwa penyelesaian skripsi ini tidak terlepas dari motivasi, dukungan, serta bimbingan dari berbagai pihak. Sehingga dalam kesempatan ini penulis ingin menyampaikan terimakasih yang sebesar-besarnya kepada beberapa pihak yang telah membantu dalam penyusunan ini.

Segala kerendahan hat, penulis menyampaikan terimakasih khususnya kepada:

1. Prof. Dr. H. M. Zainuddin, M.A., selaku 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, 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 dengan sabar membimbing serta memberikan arahan kepada penulis dalam menyelesaikan naskah skripsi ini.



5. Ach Nasichuddin M.A, selaku dosen pembimbing II yang telah memberi motivasi, dukungan, nasehat, serta do'a kepada penulis.
6. Seluruh dosen Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmu dan bimbingannya.
7. Orang tua, keluarga, dan sahabat-sahabat saya yang selalu memberikan do'a, dukungan, semangat dan cinta.
8. Anita Hayatun, Fii Syaatil Kamillah, rekan kerja, dan teman – teman yang selalu memberikan support, bantuan, semangat kepada penulis.

*Wassalamualaikum Warahmatullahi Wabarakatuh.*

Malang, 23 Juni 2023

Penulis

## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL .....</b>	<b>i</b>
<b>HALAMAN PENGAJUAN.....</b>	<b>ii</b>
<b>HALAMAN PERSETUJUAN.....</b>	<b>iii</b>
<b>HALAMAN PENGESAHAN .....</b>	<b>iv</b>
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN .....</b>	<b>v</b>
<b>MOTO .....</b>	<b>vi</b>
<b>PERSEMBAHAN.....</b>	<b>vii</b>
<b>KATA PENGANTAR.....</b>	<b>viii</b>
<b>DAFTAR ISI.....</b>	<b>x</b>
<b>DAFTAR TABEL.....</b>	<b>xii</b>
<b>DAFTAR GAMBAR.....</b>	<b>xiii</b>
<b>DAFTAR SIMBOL .....</b>	<b>xiv</b>
<b>DAFTAR LAMPIRAN .....</b>	<b>xv</b>
<b>ABSTRAK .....</b>	<b>xvi</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>xvii</b>
<b>مستخلص البحث.....</b>	<b>xviii</b>
<b>BAB I PENDAHULUAN.....</b>	<b>1</b>
1.1 Latar Belakang .....	1
1.2 Rumusan Masalah .....	4
1.3 Tujuan Penelitian .....	4
1.4 Manfaat Penelitian .....	5
1.5 Batasan Masalah.....	5
1.6 Definisi Istilah.....	6
<b>BAB II KAJIAN PUSTAKA .....</b>	<b>6</b>
2.1 Teori Pendukung .....	6
2.1.1 Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif.....	6
2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa .....	9
2.1.3 Analisis Dinamik.....	10
2.1.3.1 Titik Keseimbangan .....	11
2.1.3.2 Linearisasi .....	11
2.1.3.3 Matriks Jacobi .....	13
2.1.3.4 Nilai Eigen dan Vektor Eigen .....	14
2.1.3.5 Jenis Kestabilan.....	14
2.1.3.6 Kriteria Routh-Hurwitz .....	15
2.1.3.7 Matriks Generasi Selanjutnya .....	16
2.1.3.8 Bilangan Reproduksi Dasar ( $R_0$ ) .....	17
2.1.3.9 Fungsi Lyapunov.....	19
2.1.4 Kanker Prostat .....	20
2.1.5 Vaksin Kuratif .....	21
2.2 Ikhtiar dalam Pengobatan Penyakit.....	21
2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung .....	23
<b>BAB III METODE PENELITIAN .....</b>	<b>25</b>
3.1 Jenis Penelitian.....	25
3.2 Pra Penelitian .....	25
3.3 Tahapan Penelitian .....	26
<b>BAB VI PEMBAHASAN.....</b>	<b>27</b>

4.1 Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat .....	27
4.1.1 Titik Kesetimbangan Tanpa Vaksin Kuratif ( $q = 0$ ) .....	29
4.1.2 Titik Kesetimbangan dengan Vaksin Kuratif ( $q > 0$ ) .....	32
4.2 Bilangan Reproduksi Dasar ( $R_0$ ) .....	39
4.3 Analisis Kestabilan .....	44
4.3.1 Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Tanpa Vaksin Kuratif ( $q = 0$ ) .....	45
4.3.2 Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan dengan Vaksin Kuratif ( $q > 0$ ) .....	54
4.4 Simulasi Numerik .....	62
4.4.1 Kondisi Endemik Tanpa Vaksin Kuratif .....	62
4.4.2 Kondisi Dengan Vaksin Kuratif dengan $q = 5$ .....	64
4.4.3 Kondisi Dengan Vaksin Kuratif Dengan $q = 10$ .....	65
4.4.4 Kondisi Dengan Vaksin Kuratif Dengan $q = 15$ .....	66
4.4.5 Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker Prostat Dengan Vaksin $Y_3$ dengan $q = 5, q = 10, q = 15$ .....	67
4.4.6 Simulasi Numerik populasi sel kanker prostat dengan vaksin ketika $Y_4$ dengan $q = 5, q = 10, q = 15$ .....	68
4.5 Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat dalam Pandangan Islam .....	69
<b>BAB V PENUTUP</b> .....	<b>70</b>
5.1 Kesimpulan .....	70
5.2 Saran .....	71
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	<b>73</b>
<b>LAMPIRAN</b> .....	<b>76</b>
<b>RIWAYAT HIDUP</b> .....	<b>99</b>

## DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Jenis Kestabilan Titik Kesetimbangan Sistem Linear (W. E. Boyce, 2017).....	15
Tabel 4.1	Nilai Awal Model Kanker Prostat Dengan Terapi Vaksin Kuratif	28
Tabel 4.2	Nilai Parameter Model Penyakit Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif .....	28

## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Diagram Kompartmen .....	6
Gambar 4.1	Simulasi Numerik untuk $q = 0$ .....	63
Gambar 4.2	Simulasi Numerik untuk $q = 5$ .....	64
Gambar 4.3	Simulasi Numerik untuk $q = 10$ .....	66
Gambar 4.4	Simulasi Numerik untuk $q = 15$ .....	67
Gambar 4.5	Populasi Sel Kanker Prostat dengan Tiga Simulasi $q$ .....	68
Gambar 4.6	Populasi Sel Kanker Prostat dengan Tiga Simulasi $q$ .....	69

## DAFTAR SIMBOL

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

$A_d(t)$	: Banyaknya populasi sel kanker prostat yang bergantung pada androgen terhadap waktu
$A_i(t)$	: Banyaknya populasi sel kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen terhadap waktu
$V(t)$	: Banyaknya populasi pemberian vaksin kuratif terhadap waktu
$T(t)$	: Banyaknya populasi sel dendritik terhadap waktu
$E(t)$	: Banyaknya populasi sel efektor terhadap waktu
$y_1$	: Laju pertumbuhan sel kanker prostat $A_d$
$y_2$	: Laju pertumbuhan sel kanker prostat $A_i$
$\mu$	: Laju perubahan sel kanker $A_d$ ke $A_i$
$\rho$	: Laju pengaktifan sel dendritik oleh vaksin
$\eta_1$	: Laju kematian sel kanker prostat $A_d$ oleh sel efektor
$\eta_2$	: Laju kematian sel kanker prostat $A_d$
$\eta_3$	: Laju kematian sel kanker prostat $A_i$ oleh sel efektor
$q$	: Dosis vaksin
$g$	: Daya tampung sel kanker prostat $A_d$
$h$	: Daya tampung sel kanker prostat $A_i$
$z$	: Laju kematian alami sel efektor
$s$	: Sumber sel dendritik
$b$	: Laju kematian alami sel kanker prostat $A_d$
$f$	: Laju kematian alami sel kanker prostat $A_i$
$n$	: Laju kematian alami sel dendritik
$r$	: Laju pengurangan pada vaksin
$c$	: Laju penyembuhan sel efektor oleh sel dendritik

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1. Perhitungan Maple untuk titik kesetimbangan tanpa vaksin dan dengan vaksin.....	63
Lampiran 2. Perhitungan Maple Menentukan Bilangan Reproduksi Dasar ( $R_0$ ) .....	82
Lampiran 3. Perhitungan Menentukan Analisis Kestabilan.....	87
Lampiran 4. M-File Untuk Simulasi Numerik Model Sel Kanker Prostat dan dengan vaksin .....	95

## ABSTRAK

Mawaddah, Siti Sakinah, 2023. **Analisis Dinamik Model Sel Kanker prostat dengan Terapi Vaksin kuratif**. Skripsi. Program Studi Matematika, Fakultas Sains Dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: I) Dr. Usman Pagalay, M. Si, II) Ach Nasichuddin, M.A.

**Kata Kunci:** Analisis Dinamik, Sel Kanker prostat, Sel dendritik, Sel Efektor, Vaksin Kuratif, Analisis Kestabilan

Kanker prostat merupakan jenis kanker yang terjadi pada pria dan membutuhkan pendekatan terapi yang efektif. Pengobatan kanker prostat tergantung pada tingkat stadium saat didiagnosis. Pada stadium lanjut kanker prostat dapat diobati dengan terapi hormon seperti kemoterapi yang kemudian diikuti dengan terapi vaksin yang bertujuan untuk membantu meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker prostat. Model ini terdiri dari sistem persamaan diferensial biasa dengan lima variabel yang digunakan, antara lain yaitu sel kanker prostat yang bergantung pada androgen, sel kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen, sel dendritik, sel efektor, dan vaksin kuratif. Kemudian dihasilkan dua kondisi titik kesetimbangan, ketika tanpa vaksin ( $q = 0$ ) untuk kondisi bebas penyakit  $Y_0$  dan kondisi endemik  $Y_1$ , kemudian ketika dengan vaksin ( $q > 0$ ) terdapat tiga kondisi kesetimbangan yaitu bebas penyakit  $Y_2$ , efek samping  $Y_3$  dan eksis lokal antara sel kanker prostat dengan vaksin  $Y_4$ . Dari hasil analisis kestabilan dari setiap titik kesetimbangan menunjukkan ketika ( $q = 0$ ), untuk kondisi  $Y_0$  bersifat asimtotik global, sedangkan kondisi  $Y_1$  bersifat stabil karena nilai eigen bernilai negatif. Ketika  $q > 0$  untuk kondisi  $Y_2$  bersifat tidak stabil karena dua akar positif, kemudian untuk kondisi  $Y_3$  bersifat asimtotik global dan untuk kondisi  $Y_4$  bersifat asimtotik lokal karena semua nilai eigen bernilai negatif. Simulasi numerik dari titik kesetimbangan yang didapatkan dengan menggunakan metode *runge-kutta* orde empat sesuai nilai parameter  $q$  yang berbeda menunjukkan bahwa semakin besar sel dendritik dan sel efektor yang diaktifkan semakin besar juga vaksin yang masuk ke dalam tubuh, maka mengakibatkan sel kekebalan tubuh akan melawan sel kanker prostat.



## ABSTRACT

Mawaddah, Siti Sakinah, 2023. **A Dynamic Analysis of Prostat Cancer Cells Model with Curative Vaccine Therapy**, Thesis. Mathematics Study Program, Faculty of Science and Technology, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Supervisor: I) Dr. Usman Pagalay, M. Si, II) Ach Nasichuddin, M.A.

**Keywords:** Dynamic Analysis, Prostate Cancer Cells, Dendritic Cells, Effector Cells, Curative Vaccines, Stability Analysis

Prostate cancer is a type of cancer that occurs in men and requires an effective therapeutic approach. Treatment of prostate cancer depends on the stage at diagnosis. In advanced stages of prostate cancer can be treated with hormone therapy such as chemotherapy which is then followed by vaccine therapy which aims to help increase the body's immune system response to prostate cancer cells. This model consists of a system of ordinary differential equations with five variables used, including androgen-dependent prostate cancer cells, androgen-independent prostate cancer cells, dendritic cells, effector cells, and curative vaccines. Then two equilibrium point conditions are produced, when there is no vaccine ( $q = 0$ ) for disease free conditions  $Y_0$  and endemic conditions  $Y_1$ , then when the vaccine ( $q > 0$ ) there are three equilibrium conditions namely disease free  $Y_2$ , side effects  $Y_3$  and local existence between prostate cancer cells with vaccine  $Y_4$ . The results of the stability analysis for each equilibrium point show that when ( $q = 0$ ), the condition  $Y_0$  is global asymptotic, while the condition  $Y_1$  is stable because the eigenvalue is negative. When  $q > 0$  for the condition  $Y_2$  it is unstable because the two roots are positive, then for the condition  $Y_3$  it is global asymptotic and for the condition  $Y_4$  it is asymptotically local because all the eigenvalues are negative. The Numerical simulations of equilibrium points obtained using the fourth-order runge-kutta method according to different  $q$  parameter values show that the larger the dendritic cells and effector cells activated, the greater the vaccine that enters the body, resulting in immune cells that will fight prostate cancer cells.

## مستخلص البحث

مودة، ستي سكينه، ٢٠٢٣. التحليل الديناميكي لنماذج خلايا سرطان البروستاتا مع العلاج باللقاح  
العلاجي. البحث الجامعي. قسم الرياضيات. كلية العلوم والتكنولوجيا. جامعة مولانا مالك إبراهيم  
الإسلامية الحكومية مالانج. المشرف: (١) عثمان فاكالاي الماجستير. (٢) أحمد ناصح الدين  
الماجستير.

الكلمة الرئيسية: التحليل الديناميكي، خلايا سرطان البروستاتا، الخلايا المتغصنة، الخلايا المستجيبة، اللقاحات  
العلاجية، تحليل الاستقرار.

سرطان البروستاتا هو نوع من السرطان يحدث عند الرجال ويتطلب نهجا علاجيا فعالا. يعتمد علاج  
سرطان البروستاتا على المرحلة التشخيص. في المراحل المتقدمة من سرطان البروستاتا يمكن علاجه بالعلاج  
المرموني مثل العلاج الكيميائي الذي يتبعه بعد ذلك العلاج باللقاح الذي يهدف إلى المساعدة في زيادة استجابة  
الجهاز المناعي لخلايا سرطان البروستاتا. يتكون هذا النموذج من نظام من المعادلات التفاضلية العادية مع خمسة  
متغيرات مستخدمة ، بما في ذلك خلايا سرطان البروستاتا المعتمدة على الأندروجين، وخلايا سرطان البروستاتا  
المعتمدة على الأندروجين ، والخلايا المتغصنة، والخلايا المستجيبة، واللقاحات العلاجية. ثم تم إنتاج شرطين لنقطة  
التوازن ، عندما يكون بدون لقاح ( $q = 0$ ) لظروف خالية من الأمراض  $Y_0$  وظروف مستوية  $Y_1$ ، ثم عندما  
يكون اللقاح ( $q > 0$ ) هناك ثلاثة شروط توازن ، وهي خالية من المرض  $Y_2$ ، الآثار الجانبية والوجود المحلي  
بين خلايا سرطان البروستاتا ولقاح  $Y_4$ . من نتائج تحليل الاستقرار لكل نقطة توازن يظهر متى ( $q = 0$ ) ،  $Y_0$   
الظروف هي أعراض عالمية، في حين أن الظروف  $Y_1$  مستقرة لأن القيمة الذاتية سالبة. عندما يكون ( $q = 0$ )  
لظروف  $Y_2$  غير مستقر بسبب جذرين موجبين، فإنه بالنسبة للظروف  $Y_3$  يكون مقاربا عالميا وبالنسبة للظروف  
 $Y_4$  يكون مقاربا محليا لأن جميع القيم الذاتية سالبة. تظهر المحاكاة العددية لنقاط التوازن التي تم الحصول عليها  
باستخدام طريقة *runge-kutta* من الدرجة الرابعة وفقا لقيم معاملات  $q$  المختلفة أنه كلما زاد حجم الخلايا  
المتغصنة والخلايا المستجيبة التي تم تنشيطها، زاد اللقاح الذي يدخل الجسم، مما ينتج عنه خلايا مناعية تحارب  
خلايا سرطان البروستاتا.

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kanker prostat merupakan jenis kanker yang terjadi pada pria dan membutuhkan pendekatan terapi yang efektif. Kanker prostat biasanya tumbuh perlahan dan awalnya terbatas pada prostat, namun dalam beberapa kasus, kanker prostat ini dapat menjadi agresif dan menyebar ke bagian lain tubuh. Pengobatan kanker prostat tergantung pada tingkat stadium saat didiagnosis. Pada stadium lanjut kanker prostat dapat diobati dengan terapi hormon seperti kemoterapi yang kemudian diikuti dengan terapi vaksin yang bertujuan untuk membantu meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker prostat. (Fajrudin, 2020).

Model sel kanker prostat pada penelitian ini melibatkan *Vaksin Kuratif* sebagai variabel ( $V$ ), dimana vaksin ini dapat merangsang respons imun yang efektif terhadap sel kanker prostat dari jaringan tubuh, dengan tujuan untuk merangsang kekebalan tubuh dan menghancurkan sel kanker prostat secara signifikan. *Sel Dendritik* ( $T$ ) berfungsi dalam mengaktifkan respons imun tubuh. Selanjutnya terdapat *Sel Efektor* ( $E$ ) akan merangsang respon imun pasien, yang berfungsi untuk menghancurkan sel kanker prostat. *Sel Kanker Prostat Yang Bergantung pada Androgen* ( $A_d$ ) berpotensi untuk menghilangkan sel kanker yang tersisa, sedangkan *sel kanker prostat yang tidak bergantung pada Androgen* ( $A_i$ ) akan digunakan untuk membuktikan kemanjuran vaksin kuratif pada pasien kanker prostat.

Sebagai manusia kita harus selalu sabar dan berikhtiar kepada Allah SWT karena hanya kepada-Nya kita dapat memohon perlindungan, kesehatan, serta memohon kesembuhan. Sebagaimana firman Allah SWT dalam QS. Yunus ayat 57 yang berbunyi (Al - Qur'an, 2015):

يَا أَيُّهَا النَّاسُ قَدْ جَاءَتْكُمْ مَوْعِظَةٌ مِنْ رَبِّكُمْ وَشِفَاءٌ لِمَا فِي الصُّدُورِ وَهُدًى وَرَحْمَةٌ لِّلْمُؤْمِنِينَ

Artinya: *“Wahai manusia, sesungguhnya telah datang kepadamu pelajaran dari Tuhan – Mu dan penyembuh bagi penyakit – penyakit (yang berada) dalam dada dan petunjuk serta rahmat bagi orang – orang yang beriman.”*

Berdasarkan ayat di atas terdapat kalimat *شِفَاءٌ*, yang artinya penyembuh, dalam tafsir Al-Misbah menjelaskan bahwa Allah SWT merupakan sumber segala penyembuhan dan kuasa-Nya tidak terbatas dalam memberikan kesembuhan kepada hamba-Nya. Mereka yang menderita penyakit dan kesulitan diharapkan untuk memohon kesembuhan kepada Allah dan mengandalkan-Nya sebagai sumber penyembuh sejati (Shihab, 2002). Oleh karena itu, setiap penyakit pasti memiliki obat dan apabila obatnya sesuai maka dia akan sembuh. Hal ini merupakan bukti dari kebesaran Allah SWT yang mana sesungguhnya ilmu pengetahuan manusia itu sangat sedikit, sehingga sebagai manusia kita harus senantiasa berikhtiar, salah satunya adalah berikhtiar dalam pengobatan suatu penyakit. Seperti halnya penelitian ini membuktikan bahwa dengan adanya terapi vaksin kuratif akan mengurangi kemungkinan sel kanker prostat yang kambuh.

Vaksin kuratif diberikan sebagai obat bagi penderita kanker prostat, diberikan dengan disuntikkan ke jaringan tubuh dengan jumlah konsentrasi dosis vaksin ( $q$ ). Vaksin akan mengalami pengurangan ( $r$ ) karena telah berinteraksi dengan sel imun di dalam tubuh. Vaksin yang telah dimasukkan ke dalam tubuh

akan mengaktivasi sel dendritik dari sel efektor ( $\rho$ ), sehingga mengakibatkan sel dendritik mengalami tingkat kematian alami pada sel efektor ( $n$ ). Sel efektor yang bertugas untuk membunuh sel kanker yang ada di dalam tubuh yang memiliki masa hidup yang terbatas, dengan tingkat kematian ( $z$ ) akibat adanya perlawanan pada sel efektor dengan sel dendritik ( $c$ ). Pertumbuhan ( $y_1$ ) dari sel kanker prostat yang bergantung pada androgen dengan kapasitas tampungnya ( $g$ ) yaitu beban sel kanker maksimal. Sel kanker prostat berkurang karena sel kanker prostat dimusnahkan oleh sel efektor dan dimasukkan melalui vaksin pada laju ( $\eta_1$ ) dan ( $\eta_2$ ). Perubahan sel kanker prostat yang bergantung pada androgen berkurang karena tingkat mutasi ( $\mu$ ) yang mengalami tingkat kematian alami ( $b$ ) pada sel kanker prostat yang bergantung pada androgen.

Pemodelan matematika ini membantu dalam memprediksi dari perawatan terhadap pasien. Terdapat beberapa penelitian sebelumnya diantaranya penelitian oleh (Yoshito Hirata, 2012) pengembangan model matematika yang memprediksi hasil terapi hormon untuk kanker prostat. Sedangkan (X. Lai, 2017) menjelaskan tentang model matematika terapi kombinasi kanker dengan vaksin kanker dan pemeriksaan penghambat imun, dan (H. Peng, 2016) yang menerangkan mengenai model matematika pada prediksi kemanjuran pengobatan untuk kanker prostat. Pada artikel (Salim & dkk, 2021) menjelaskan pemodelan matematika pada dinamika kanker prostat dengan vaksin kuratif, dimana penelitian tersebut, menekankan dalam pengembangan model matematika yang digunakan untuk menganalisis dinamika kanker prostat dan efek dari vaksin kuratif.

Berdasarkan penelitian diatas, penulis mendapatkan motivasi untuk mengembangkan model sel kanker prostat dari artikel (Salim & dkk, 2021)

dengan cara mensimulasikan analisis dinamik model sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif tanpa vaksin dan dengan vaksin, dinamika imun untuk kasus penerapan vaksin yang berkelanjutan, dan juga mempelajari interaksi dengan sistem lima persamaan diferensial biasa nonlinier. Sehingga penelitian ini berjudul *“Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif”*.

## **1.2 Rumusan Masalah**

Berdasarkan latar belakang tersebut rumusan masalah dalam penelitian ini adalah:

1. Bagaimana analisis dinamik dari model sel kanker prostat dengan pengobatan vaksin kuratif?
2. Bagaimana simulasi numerik dari model sel kanker prostat dengan pengobatan vaksin kuratif?

## **1.3 Tujuan Penelitian**

Tujuan dari penelitian ini adalah:

1. Untuk mengetahui bagaimana analisis model sel kanker prostat dengan pengobatan vaksin kuratif.
2. Untuk mengetahui hasil simulasi numerik model sel kanker prostat dengan pengobatan vaksin kuratif.

#### 1.4 Manfaat Penelitian

Manfaat dari penelitian ini adalah:

1. Memberikan wawasan yang lebih spesifik tentang dinamika pertumbuhan sel kanker prostat dan respons kekebalan tubuh terhadap terapi vaksin kuratif.
2. Dapat digunakan sebagai landasan untuk penelitian selanjutnya pengembangan terapi vaksin kuratif untuk kanker prostat.

#### 1.5 Batasan Masalah

Adapun batasan masalah yang akan diteliti diberikan batasan pada objek kajian sebagai berikut:

1. Pembatasan kajian analisis dinamik akan dibatasi hanya pada kanker prostat yang bergantung pada androgen dan tidak bergantung pada androgen.
2. Model dan parameter yang digunakan berdasarkan penelitian Salim, dkk (2021) sebagai berikut:

$$\frac{dA_d}{dt} = y_1 A_d \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 A_d E - \eta_2 V A_d - \mu A_d - b A_d$$

$$\frac{dA_i}{dt} = y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 A_i E + \mu A_d - f A_i$$

$$\frac{dT}{dt} = s + T(\rho V - n)$$

$$\frac{dE}{dt} = cT - zE$$

$$\frac{dV}{dt} = q - rV$$

## 1.6 Definisi Istilah

Berdasarkan rumusan masalah dan judul penelitian maka uraian definisi istilah dalam penelitian ini antara lain:

1. Kanker prostat yang bergantung pada androgen adalah jenis kanker yang membutuhkan hormone androgen, seperti tertosteron, untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidupnya. Sebagian besar kanker prostat awal biasanya bergantung pada androgen (Hastarita, 2019).
2. Kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen adalah jenis kanker prostat resisten terhadap hormon yang bentuk kanker prostat tidak lagi merespon terhadap terapi yang menargetkan hormone androgen seperti terapi androgen (Hastarita, 2019).
3. Sel Dendritik merupakan jenis sel imun dalam system kekebalan tubuh yang memiliki peran penting dalam merangsang dan mengatur respon imun (Baratawidjaja, 2010).
4. Vaksin Kuratif merupakan upaya untuk pencegahan penyakit dengan merangsang system kekebalan tubuh untuk menghasilkan respon imun terhadap antigen penyebab penyakit (Susanto, 2020).
5. Sistem imun merupakan system yang berfungsi untuk mencegah terjadinya kerusakan tubuh atau timbulnya penyakit.
6. Sel Efektor merupakan jenis sel dalam kekebalan tubuh yang berperan dalam merespons dan mevawan sel kanker..
7. Analisis dinamik merupakan suatu analisis model matematika yang mempresentasikan perilaku suatu fenomena dalam sistem persamaan



diferensial bergantung waktu dan digunakan untuk mendapatkan solusi model tersebut dengan simulasi numerik (Boyce, 2000).

8. Simulasi numerik merupakan suatu bentuk tiruan yang menggambarkan perilaku sistem menggunakan program dari perangkat komputer untuk dapat mempelajari secara numerik.

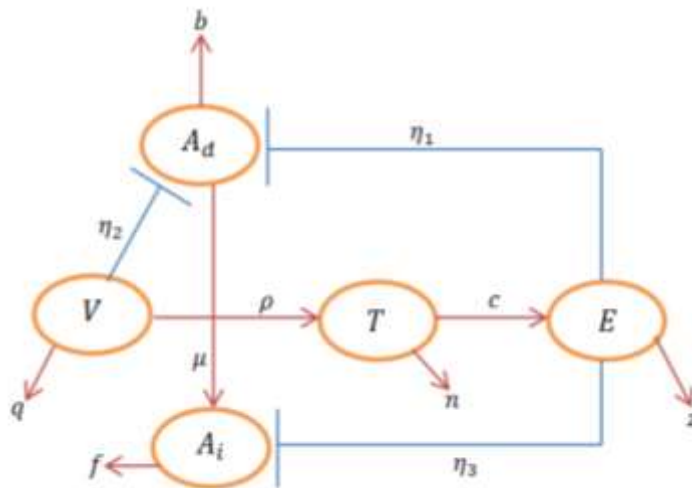
## BAB II

### KAJIAN PUSTAKA

#### 2.1 Teori Pendukung

##### 2.1.1 Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif

Dalam penelitian ini, salim, dkk (2021) merumuskan model untuk mendeskripsikan dinamika interaksi sel kanker prostat dengan pengobatan terapi vaksin. Model tersebut terdiri dari lima subpopulasi yang terbentuk dalam sistem non linier, yaitu sel kanker prostat yang bergantung pada androgen ( $A_d$ ), sel kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen ( $A_i$ ), Sel Dendritik ( $T$ ), Sel Efektor ( $E$ ), dan Vaksin Kuratif ( $V$ ). Model terdiri Dengan diagram kompartmennya adalah:



**Gambar 2.1** Diagram Kompartmen dengan tanda panah warna merah menunjukkan indikasi aktivasi, dan panah yang diblok (warna biru) menunjukkan indikasi pemusnahan.

Diagram diatas dapat dinyatakan dalam lima persamaan non linier terhadap waktu berikut:

$$\frac{dA_d(t)}{dt} = y_1 A_d(t) \left(1 - \frac{A_d(t)}{g}\right) - \eta_1 A_d(t) E(t) - \mu A_d(t) - \eta_2 V(V) A_d(t) - b A_d(t) \quad (2.1)$$

Kompartmen  $A_d(t)$  mempresentasikan bahwa sel kanker prostat dan diasumsikan bahwa sel kanker prostat pertumbuhan logistik. Pada suku pertama sel kanker prostat yang bergantung pada androgen bertambah dengan  $y_1$  adalah pertumbuhan dari kanker prostat  $A_d(t)$  dan  $g$  adalah kapasitas tampungnya (*carrying capacity*), yaitu beban sel tumor maksimal. Pada suku kedua sel kanker prostat berkurang karena sel kanker prostat dan dimusnahkan oleh sel efektor dan ditekan melalui vaksin pada laju  $\eta_1$  dan  $\eta_2$ . Pada suku berikutnya perubahan sel kanker prostat yang bergantung pada androgen berkurang karena  $\mu$  adalah tingkat mutasi sel kanker  $A_d$  yang diwakili oleh  $\mu A_d(t)$ .  $b$  adalah tingkat kematian alami ada sel kanker prostat  $A_d(t)$ .

$$\frac{dA_i(t)}{dt} = y_2 A_i(t) \left(1 - \frac{A_i(t)}{h}\right) - \eta_3 A_i(t) E(t) + \mu A_d(t) - f A_i(t) \quad (2.2)$$

Kompartmen  $A_i(t)$  mempresentasikan dinamika sel kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen dan diasumsikan pertumbuhan PCa yang bergantung pada sekresi testosteron dengan menggunakan testis. Pada suku pertama sel kanker prostat bertambah dengan  $y_2$  adalah laju pertumbuhan intrinsik sel kanker prostat dan  $h$  adalah kapasitas tampungnya (*carrying capacity*). Pada suku kedua sel kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen berkurang karena laju  $\eta_3$  adalah kecepatan sel efektor untuk

memberantas sel  $A_i(t)$ . Padahal itu diasumsikan bahwa tingkat mutasi sel kanker  $A_d(t)$ . Setelah itu berkurang pada kematian sel kanker prostat  $A_i(t)$ .

$$\frac{dT(t)}{dt} = s + \rho T(t)V(t) - nT(t) \quad (2.3)$$

Kompartmen  $T(t)$  mempresentasikan dinamika sel dendritik. Pada suku pertama  $s$  adalah sumber dendritik sehingga aktivasi sel dendritik pada vaksin bertambah dengan tingkat  $\rho$ . Pada suku kedua sel dendritik berkurang pada kematian alami yang diwakili oleh  $n$ .

$$\frac{dE(t)}{dt} = cT(t) - zE(t) \quad (2.4)$$

Kompartmen E mempresentasikan dinamika sel efektor dan diasumsikan bahwa sel efektor diaktifkan oleh sel efektor dan sitokin yang mampu menghancurkan sel kanker. Pada suku pertama mengasumsikan bahwa  $cT(t)$  adalah penyembuhan kembali sel efektor oleh sel dendritik. Pada suku kedua berkurang karena laju  $z$  adalah kematian sel efektor.

$$\frac{dV(t)}{dt} = q - rV(t) \quad (2.5)$$

Kompartmen  $V(t)$  mempresentasikan dinamika vaksin kuratif dan diasumsikan bahwa sel kanker  $A_d(t)$  dan  $A_i(t)$  mengaktifkan makrofag yang mampu menghancurkan sel efektor. Pada suku pertama mengasumsikan bahwa  $q$  adalah konsentrasi dosis vaksin, dimana vaksin ini disiapkan dengan bantuan menggunakan sel yang mengaktifkan sel dendritik dan setelah memicu sel efektor untuk menyembuhkan kanker prostat, dimana akan berkurang karena adanya  $r$  yang merupakan laju pembusukan vaksin.

Variabel dan parameter yang digunakan merujuk pada artikel Salim, dkk (2021), sebagai berikut:

$A_d(t)$  adalah banyaknya populasi sel kanker prostat yang bergantung pada androgen terhadap waktu.

$A_i(t)$  adalah banyaknya populasi sel kanker protat yang tidak bergantung pada androgen terhadap waktu.

$T(t)$  adalah banyaknya populasi sel dendritik terhadap waktu.

$E(t)$  adalah banyaknya populasi sel efektor terhadap waktu.

$V(t)$  adalah banyaknya populasi pemberian vaksin kuratif terhadap waktu.

Dari persamaan (2.1) – (2.5) secara ringkas model sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif  $\frac{dA_d(t)}{dt}, \frac{dA_i(t)}{dt}, \frac{dT(t)}{dt}, \frac{dE(t)}{dt}, \frac{dV(t)}{dt}$  yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dA_d}{dt} &= y_1 A_d \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 A_d E - \mu A_d - \eta_2 V A_d - b A_d \\ \frac{dA_i}{dt} &= y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 A_i E + \mu A_d - f A_i \\ \frac{dT}{dt} &= s + T(\rho V - n) \\ \frac{dE}{dt} &= cT - zE \\ \frac{dV}{dt} &= q - rV\end{aligned}\tag{2.6}$$

### 2.1.2 Persamaan Diferensial Biasa

Persamaan Diferensial Biasa merupakan suatu persamaan diferensial yang dimana turunan fungsinya hanya bergantung pada satu variabel bebas. System persamaan diferensial dapat ditulis dalam bentuk

$$\begin{aligned}\frac{dx_1}{dt} &= f(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots\end{aligned}\tag{2.7}$$

$$\frac{dx_n}{dt} = f(x_1, x_2, \dots, x_n)$$

dengan  $x_1, x_2, \dots, x_n$  sebagai variable terikat dan  $t$  sebagai variable bebas, sehingga  $\frac{dx_n}{dt}$  yakni turunan fungsi  $x_n$  terhadap  $t$  (Kartono, 2012). Sistem persamaan diferensial biasa dapat dibagi berdasarkan kelinierannya menjadi 2 yaitu sistem persamaan diferensial linier dan sistem persamaan diferensial nonlinier. Berikut contoh dari bentuk system persamaan diferensial adalah model matematika sel kanker prostat yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dA_d}{dt} &= y_1 A_d \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 A_d E - \mu A_d - \eta_2 V A_d - b A_d \\ \frac{dA_i}{dt} &= y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 A_i E + \mu A_d - f A_i \\ \frac{dT}{dt} &= s + T(\rho V - n) \\ \frac{dE}{dt} &= cT - zE \\ \frac{dV}{dt} &= q - rV \end{aligned} \tag{2.8}$$

Dengan  $A_d, A_i, T, E, V$  adalah variabel terikat dan  $t$  adalah variabel bebas, sehingga dapat dinyatakan dengan  $A_d(t), A_i(t), T(t), E(t)$  dan  $V(t)$  (Salim & dkk, 2021).

### 2.1.3 Analisis Dinamik

Perilaku suatu model matematika yang berupa sistem persamaan diferensial dapat diketahui dengan melakukan analisis dinamik. Analisis dinamik model dilakukan dengan menggunakan analisis stabilitas dengan tujuan untuk menentukan kestabilan sistem persamaan dalam model matematis. Analisis stabilitas dapat dilakukan dengan menganalisis suatu titik kesetimbangan,

kemudian linearisasi untuk mencari matriks Jacobian di sekitar titik kesetimbangan. Selanjutnya mencari nilai eigen dari Jacobian yang dihasilkan. Jika nilai eigen dari Jacobian bisa negatif, maka titik kesetimbangan persamaan tersebut stabil (Boyce, 2000).

### **2.1.3.1 Titik Kesetimbangan**

Titik kesetimbangan adalah solusi dari system yang tidak mengalami perubahan terhadap waktu (Driessche & Watmough, 2002). Misal diberikan suatu sistem persamaan diferensial orde satu  $\dot{x} = f(x)$ , yang mempunyai solusi, dengan kondisi awal  $x(0) = x_0$ . Suatu vektor  $\bar{x}$  yang memenuhi  $f(\bar{x}) = 0$  disebut titik kesetimbangan. Artinya titik kesetimbangan dapat diperoleh dengan cara menggantinya dengan titik lain. Ada dua klasifikasi titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Titik kesetimbangan bebas penyakit merupakan keadaan dimana tidak ada infeksi penyakit dalam populasi. Sedangkan titik kesetimbangan endemik merupakan kondisi ketika terjadi infeksi penyakit pada populasi (W. E. Boyce, 2017).

### **2.1.3.2 Linearisasi**

Linearisasi merupakan sebuah pendekatan persamaan diferensial nonlinear dengan persamaan diferensial linear dengan menggunakan deret Taylor. Ekspansi deret Taylor dalam proses linearisasi dengan menggunakan sistem autonomous. Linearisasi digunakan melengkapi sistem independen yang berupa:

$$\begin{aligned}\frac{da}{dt} &= p(a, b) \\ \frac{db}{dt} &= q(a, b)\end{aligned}\quad (2.9)$$

Dengan  $a$  dan  $b$  adalah tidak linier. Jika  $(a_0, b_0)$  adalah titik kritis dari persamaan (2.9) maka

$$p(a_0, b_0) = 0$$

$$q(a_0, b_0) = 0$$

Selanjutnya menurut deret Taylor akan dicari pendekatan sistem linier  $(a, b)$  terhadap titik  $(a_0, b_0)$  dengan cara melakukan ekspansi di sekitar titik  $(a_0, b_0)$  dan menghilangkan suku tak liniernya sebagai berikut:

$$\frac{da}{dt} = p(a_0, b_0) + \frac{\partial p}{\partial a}(a_0, b_0)(a - a_0) + \frac{\partial p}{\partial b}(a_0, b_0)(b - b_0)$$

$$\frac{db}{dt} = q(a_0, b_0) + \frac{\partial q}{\partial a}(a_0, b_0)(a - a_0) + \frac{\partial q}{\partial b}(a_0, b_0)(b - b_0)$$

Jika dilakukan substitusi  $a - a_0 = k$  dan  $b - b_0 = l$ , maka  $\frac{da}{dt} = \frac{dk}{dt}$  dan  $\frac{db}{dt} = \frac{dl}{dt}$ , dalam keadaan setimbang  $p(a_0, b_0) = q(a_0, b_0) = 0$  sehingga didapatkan suatu persamaan linier sebagai berikut:

$$\frac{da}{dt} = \frac{\partial p}{\partial a}(a_0, b_0)k + \frac{\partial p}{\partial b}(a_0, b_0)l$$

$$\frac{db}{dt} = \frac{\partial q}{\partial a}(a_0, b_0)k + \frac{\partial q}{\partial b}(a_0, b_0)l \quad (2.10)$$

Persamaan (2.10) dapat ditulis dalam bentuk matriks

$$\frac{d}{dt}(\vec{X}) = A_0 \vec{X}$$

Dimana

$$\vec{X} = (k, l)^T$$



Sehingga

$$A_0 = \left[ \begin{array}{cc} \frac{\partial p}{\partial a} & \frac{\partial p}{\partial b} \\ \frac{\partial q}{\partial a} & \frac{\partial q}{\partial b} \end{array} \right]_{(a_0, b_0)} \quad (2.11)$$

Dimana  $A = A_0$  pada  $a = a_0, b = b_0$ . Matriks diatas disebut matriks Jacobi, dimana ukuran matriks tergantung pada jumlah persamaan yang menyusun sistem persamaan diferensial, akar-akar dari akar karakteristik akan menentukan kestabilan pada persamaan diferensial linier (Boyce, 2000).

### 2.1.3.3 Matriks Jacobi

Salah satu cara untuk mengetahui kestabilan suatu titik kesetimbangan yaitu dengan menggunakan matriks Jacobi. Oleh karena itu, pada bagian ini menjelaskan matriks Jacobi. Diketahui suatu sistem persamaan diferensial berikut.

$$x' = a(k, l) \text{ dan } y' = b(k, l)$$

dengan  $a$  dan  $b$  yaitu fungsi yang dapat diturunkan dengan turunan parsial kontinu. Misalkan matriks  $J$  merupakan matriks Jacobi di titik  $(k^*, l^*)$  sehingga

$$J = \begin{pmatrix} a_k(k^*, l^*) & a_l(k^*, l^*) \\ b_k(k^*, l^*) & b_l(k^*, l^*) \end{pmatrix}$$

Titik kesetimbangan  $(k^*, l^*)$  dapat dikatakan stabil asimtotik apabila seluruh bagian riil nilai dari matriks  $J$  bernilai negatif. Titik kesetimbangan tersebut dapat dikatakan tidak stabil apabila salah satu dari bagian riil nilai eigen matriks Jacobi bernilai positif. Kestabilan titik kesetimbangan tidak bisa disimpulkan apabila bagian riil berdasarkan nilai eigen merupakan nol. Titik

kesetimbangan ini dinamakan dengan titik kesetimbangan non-hiperbolik (Ndi, 2018).

#### 2.1.3.4 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Misalkan  $A_{n \times n}$  dan  $\bar{x} \in R^n$ . Apabila  $\bar{x} = \lambda \bar{x}$ , maka  $\lambda$  dinyatakan dengan nilai eigen dari persamaan  $A$  dan  $\bar{x}$  dinamakan dengan vektor eigen (*eigenvector*) terkait dengan  $\lambda$ . Dari persamaan  $A\bar{x} = \lambda\bar{x}$ , persamaan didapatkan (Boyce, 2000):

$$\begin{aligned} A\bar{x} &= \lambda\bar{x} \\ A\bar{x} - \lambda\bar{x} &= \mathbf{0} \\ (A - \lambda I)\bar{x} &= \mathbf{0} \end{aligned} \tag{2.12}$$

Agara  $\lambda$  dapat menjadi nilai eigen, maka minimal ada satu penyelesaian atau solusi tak nol dari persamaan  $(A - \lambda I)\bar{x} = \mathbf{0}$ . Persamaan (2.12) memiliki penyelesaian tak nol jika dan hanya jika

$$\det(A - \lambda I) = 0 \text{ atau } \det(\lambda I - A) = 0 \tag{2.13}$$

#### 2.1.3.5 Jenis Kestabilan

Jenis kestabilan titik kesetimbangan dapat digunakan untuk mengetahui penyelesaian sistem persamaan diferensial. Penyelesaian kestabilan titik kesetimbangan dapat ditentukan melalui Nilai Eigen. Jenis kestabilan titik kesetimbangan memiliki tiga jenis, yakni stabil, stabil asimtotik, dan tidak stabil. Berikut tabel jenis kestabilan titik kesetimbangan yaitu: (W. E. Boyce, 2017).

**Tabel 2.1** Jenis Kestabilan Titik Kesetimbangan Sistem Linear (W. E. Boyce, 2017).

No.	Nilai Eigen	Kestabilan Titik Kesetimbangan	Jenis Titik Kesetimbangan
1.	$\lambda_{1,2} > 0$	Tidak stabil	Simpul
2.	$\lambda_{1,2} < 0$	Stabil asimtotik	Simpul
3.	$\lambda_2 < 0 < \lambda_1$	Tidak stabil	Pelana
4.	$\lambda_1 = \lambda_2 > 0$	Tidak stabil	Simpul
5.	$\lambda_1 = \lambda_2 < 0$	Stabil asimtotik	Simpul
6.	$\lambda_{1,2} = k \pm bl,$		
	a. $k > 0$	Tidak stabil	Spiral
	b. $k < 0$	Stabil Asimtotik	Spiral
	c. $k = 0$	Stabil	Terpusat

### 2.1.3.6 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 divakukan pemeriksaan apakah semua bilangan riil dari nilai eigen matriks Jacobian bernilai negatif atau ada yang positif. Misalkan persamaan karakteristik dari suatu linier berderajat  $n$  yaitu sebagai berikut:

$$a_0\lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n = 0 \quad (2.14)$$

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

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

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 kesrtimbangan di sistem tersebut bernilai stabil (Ndii, 2018).

### 2.1.3.7 Matriks Generasi Selanjutnya

Pendekatan katriks generasi selanjutnya bergantung pada pengamatan karakteristik bilangan reproduksi dasar yang dilakukan dengan menganggap transmisi penyakit terjadi dalam keturunan, yaitu melahirkan individu baru yang yang juga terinfeksi. Yang berarti proses infeksi berkaitan dengan proses demografi dalam generasi yang terinfeksi secara berurutan (Boyce, 2000). Jika jumlah generasi selanjutnya bertambah pesat, maka dapat terjadi epidemic. Berikut langkah-langkah penerapan matriks generasi selanjutnya:

1. Persamaan diferensial biasa dibuat sedemikian hingga n kompartemen pertama dari system persamaan diferensial biasa sesuai dengan kompartemen terinfeksi. Sistem persamaan diferensial ini dapat ditulis seperti berikut:

$$p'_k = f_k(p, q) \tag{2.15}$$

$$q'_j = g_j(p, q)$$

2. Persamaan pada ruas kanan dapat dipisahkan menjadi

$$p'_k = f_k(p, q) - V_k(p, q) \quad k = 1, 2, \dots, n \quad (2.16)$$

$$q'_j = g_j(p, q) \quad k = 1, 2, \dots, n$$

Dengan  $F_k(p, q)$  merupakan tingkat kemunculan infeksi pada kompartemen  $k$  dan  $V_k(p, q)$  merupakan transisi lainnya yaitu kelahiran, perkembangan, kematian, penyakit dan kesembuhan. Asumsikan  $q'_j = g_j(0, q)$  mempunyai titik kesetimbangan  $\varepsilon_{0,j} = (0, q_0)$  sehingga semua keadaan dengan kondisi awal dalam bentuk  $(0, q)$  mendekati  $(0, q_0)$  maka didapatkan

$$F = \frac{\partial F_k(p, q)}{\partial p_j}, \quad V = \frac{\partial V_k(p, q)}{\partial p_j} \quad (2.17)$$

Dimana  $F_k(p, q)$  dan  $V_k(p, q)$  merupakan linearisasi dari bentuk persamaan (2.17) disekitar titik kesetimbangan, sehingga matrik  $k$  didefinisikan sebagai

$$k = \mathbf{FV}^{-1} \quad (2.18)$$

### 2.1.3.8 Bilangan Reproduksi Dasar ( $R_0$ )

Bilangan reproduksi dasar yang dilambangkan dengan  $R_0$  didefinisikan menjadi bilangan yang menyatakan rata – rata individu baru yang bisa terinfeksi sebab adanya individu yang terinfeksi masuk kepada populasi individu rentan (Giesecke, 2017). Bilangan reproduksi dasar dapat ditentukan dengan menemukan *eigen value* (nilai eigen) paling besar dari matriks generasi selanjutnya. Perlu diperhatikan beberapa kondisi yang muncul setelah menentukan bilangan reproduksi dasar. Titik kritis  $R_0$  berkisar antara 1,

bernilai lebih besar apabila  $R_0 > 1$  dan infeksi akan kecil dan menghilang apabila  $R_0 < 1$ . Radius spektral dari matriks  $A$  ditentukan sebagai maksimum dari nilai mutlak dari *eigen value* matriks  $A$ :

$$\rho(A) = \sup|\lambda|: \lambda \in \sigma(A) \quad (2.19)$$

dimana  $\sigma(A)$  adalah himpunan *eigen value* dari  $A$ . sehingga bilangan reproduksi dasar didefinisikan sebagai *eigen value* positif paling besar dari matriks generasi se lanjutnya didapatkan dinyatakan sebagai berikut:

$$R_0 = \rho(\mathbf{FV}^{-1}) \quad (2.20)$$

Dimana  $\rho$  adalah nilai eigen dominan. Jika  $R_0 < 1$ , maka titik kesetimbangan bebas penyakit adalah satu-satunya titik kesetimbangan dan bersifat stabil asimtotik lokal. Dan jika  $R_0 > 1$ , maka ada dua titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik, dimana titik kesetimbangan endemik bersifat stabil asimtotik lokal (Giesecke, 2017).

Analisis reproduksi dasar supaya tidak terjadi endemik yaitu:

1. Memilih semua nilai yang menunjukkan infeksi dan perubahan populasi dari system persamaan.
2. Melakukan linearisasi yang dipresentasikan dengan suatu matriks Jacobian ( $\mathbf{J}$ ). Linearisasi dilakukan pada kompartemen yang terinfeksi saat titik kesetimbangan bebas penyakit.
3. Melakukan dekomposisi terhadap matriks Jacobian ( $\mathbf{J}$ ) menjadi matriks Transmisi ( $\mathbf{F}$ ) dan matriks Transisi ( $\mathbf{V}$ ). Transmisi merupakan suatu matriks dengan entri yang menggambarkan adanya suatu perubahan pada populasi yang terinfeksi. Matriks Transisi merupakan suatu

matriks dengan entri yang menggambarkan terjadinya sebuah infeksi baru.

4. Menghitung nilai  $R_0$  dengan  $R_0 = \rho(\mathbf{FV}^{-1})$ .

### 2.1.3.9 Fungsi Lyapunov

Fungsi Lyapunov adalah suatu fungsi yang bertujuan untuk menganalisis dan menentukan kestabilan global dari suatu sistem linier maupun nonlinier sehingga akan dikonstruksi pada suatu fungsi. Menurut (Alligood, 2000) Diberikan fungsi  $V: D \subset \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$  dan  $\bar{x} \in D$  yang merupakan titik kesetimbangan dari sistem persamaan diferensial nonlinier. 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  $V(x) \in C^1(D)$ .
2. Fungsi  $V(x) > 0$  untuk  $x \in D$  dengan  $x \neq x_e$  dan  $V(x_e) = 0$  dengan  $x = x_e$  (dengan kesetimbangan  $x_e$  adalah titik minimum global).
3. Fungsi  $V(x) > 0$  untuk setiap  $x \in D$ .

Contoh:

Misalkan terdapat sistem persamaan diferensial biasa:

$$\begin{cases} \dot{x} = -y - x^4 \\ \dot{y} = x - y^4 \end{cases}$$

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

Lyapunov  $L(x, y) = \frac{x^4 + y^4}{2}$ , sehingga didapatkan

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

$$= -x^5 - y^5 < 0$$

Nilai  $\frac{dL}{dt}$  akan selalu bernilai negative kecuali untuk  $(x, y) = (0, 0)$ .

Sehingga  $L$  adalah fungsi Lyapunov kuat sistem, sehingga  $(x^*, y^*) = 0$  bersifat stabil asimtotik global (Sundari, 2017).

#### 2.1.4 Kanker Prostat

Kanker prostat adalah prostat yang ditemukan pada sistem reproduksi pria. Kanker prostat biasanya tumbuh perlahan dan awanya terbatas pada prostat, namun dalam beberapa kasus, kanker prostat ini dapat menjadi agresif dan menyebar ke bagian lain tubuh. dalam penelitian Salim, dkk 2021 terdapat dua sel kanker prostat yaitu sel kanker prostat yang bergantung pada androgen ( $A_d$ ) dan sel kanker prostat yang tidak bergantung pada Androgen ( $A_i$ ). Kanker prostat yang bergantung pada androgen adalah jenis kanker yang membutuhkan hormone androgen, seperti tertosteron, untuk pertumbuhan dan kelangsungan hidupnya. Sebagian besar kanker prostat awal biasanya bergantung pada androgen. Sedangkan Kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen adalah jenis kanker prostat resisten terhadap hormon yang bentuk kanker prostat tidak lagi merespon terhadap terapi yang menargetkan hormone androgen seperti terapi androgen (Hastarita, 2019). Pengobatan kanker prostat tergantung pada tingkat stadium saat didiagnosis. pada penelitian ini penulis menggunakan pengobatan vaksin kuratif yang bertujuan untuk merangsang sistem kekebalan tubuh agar melawan sel kanker prostat.



### 2.1.5 Vaksin Kuratif

Vaksin merupakan upaya sehat untuk pemulihan penyakit (kuratif). Dalam penelitian ini pengobatan yang digunakan pada sel kanker prostat adalah vaksin kuratif. Vaksin kuratif bertujuan untuk merangsang respons imun yang efektif terhadap sel kanker prostat. *Sel Dendritik (D)* dan *Sel Efektor (E)* memiliki peran dalam merespons vaksin, dimana sel dendritik berperan sebagai penghubung antara vaksin dengan sel efektor. Sel dendritik mengaktifasi sel efektor, merangsang produksi antibodi, dan membantu mengarahkan respons imun secara efektif untuk melawan sel kanker prostat.

## 2.2 Ikhtiar dalam Pengobatan Penyakit

Dalam islam, ikhtiar dalam pengobatan penyakit sangat dianjurkan. Rasulullah SAW memberikan pengajaran kepada umatnya untuk berobat ketika mengalami sakit. Allah SWT berfirman dalam QS. Asy-Syu'ara' ayat 80 yang berbunyi (Al - Qur'an, 2015):

وَإِذَا مَرِضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ

“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku”.

Dalam ayat diatas menjelaskan bahwa Allah SWT merupakan sumber dari segala kesembuhan. Meskipun manusia dapat menggunakan sarana dan upaya medis untuk mencari kesembuhan, sebenarnya kesembuhan datangnya dari Allah SWT. Menurut imam Jamaluddin Al-Qasimi dalam tafsirnya menjelaskan bahwa ayat ini menggambarkan seseorang hamba Allah kepada sang Khaliknya. Sebab penyakit itu kadang – kadang akibat dari perbuatan manusia sendiri, umpamanya

disebabkan oleh pelanggaran terhadap norma – norma kesehatan, atau pola hidup sehari - hari, maka serangan penyakit terhadap tubuh tidak dapat dielakkan. Namun, tetap penting bahwa Allah SWT adalah penyembuh yang sejati, dan segala upaya dan tindakan manusia dalam mencari kesembuhan harus didasarkan pada kepatuhan kepada-Nya (Al-Ghazali, 2007).

Berdasarkan kisah diatas dapat kita teladani bahwa sebagai manusia harus senantiasa berikhtiar ketika mendapatkan suatu ujian yang salah satunya adalah beikhtiar dalam hal pengobatan suatu penyakit. Dalam hadits yang diriwayatkan oleh HR. Muslim, Rasulullah bersabda:

*Artinya: "Telah menceritakan kepada kami Harun bn Ma'ruf dan Abu Ath Thahir serta Ahmad bin 'Isa mereka berkata; Telah menceritakan kepada kami yaitu Ibnu al – Harist dari 'Abdu Rabbih bin Sa'id dari Abu Az – Zubair dari Jabir dari Rasulullah Shallahu 'alaihi wasallam, beliau bersabda: "Setiap penyakit ada obatnya. Apabila ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit, akan sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah 'azza wajalla." (HR. Muslim).*

Hadits diatas menjelaskan bahwa Allah SWT tidak akan memberikan penyakit kepada manusia tetapi menurunkan obanya juga (Az - Zuhaili, 2013). Oleh karena itu, sebagai umat muslim, kita dianjurkan untuk menggunakan ikhtiar atau usaha maksimal kita dalam mencari pengobatan yang tepat untuk penyakit yang kita alami. Bahkan jika ada penyakit yang tidak diketahui obatnya, itu karena kurangnya pemahaman manusia dalam bidang tersebut masih terbatas. Ini membuktikan kebesaran Allah SWT bahwa manusia harus berusaha untuk mengobati suatu penyakit seperti penelitian ini membuktikan bahwa dengan adanya sistem kekebalan dalam tubuh kita melalui pengobatan vaksin dapat membantu membantu kekebalan tubuh terkena kanker prostat.

### 2.3 Kajian Topik dengan Teori Pendukung

Dalam penelitian ini diperlukan teori – teori pendukung untuk menyelesaikan topik masalah yang telah diangkat. Topik yang diangkat pada penelitian ini yaitu menentukan analisis dinamik serta melakukan simulasi numerik model matematika sel kanker prostat dengan vaksinasi. Berdasarkan topik tersebut perlu diketahui bahwa model matematika sel kanker prostat adalah model epidemik dengan periode waktu tertentu yang disajikan dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa yang bergantung pada waktu. Maka diperlukan teori pendukung untuk menyelesaikan analisis perilaku dinamik dari model matematika tersebut.

Teori pendukung untuk menyelesaikan analisis dinamik adalah teori titik kesetimbangan. Dimana akan dicari titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik. Analisis kesetimbangan dilakukan untuk menentukan titik tetap pada model sel kanker prostat. Setelah titik kesetimbangan didapatkan, selanjutnya akan dianalisis kestabilan di setiap titik kesetimbangan. Selanjutnya akan dicari bilangan reproduksi dasar yang diperoleh dari *spectral radius* yang merupakan nilai eigen terbesar dari hasil matriks generasi selanjutnya. Bilangan reproduksi dasar digunakan untuk mengetahui batas dari parameter model sel kanker prostat dengan melakukan vaksinasi. Analisis ini dilakukan untuk mengetahui jenis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik dengan menentukan berdasarkan matriks Jacobi dan nilai eigen. Jika persamaan karakteristik yang didapatkan berbentuk polynomial maka akan digunakan kriteria Routh-Hurwitz untuk menentukan jenis kestabilan

berdasarkan akar karakteristiknya dan jika kestabilan bersifat stabil asimtotik global maka akan dikerjakan dengan menggunakan metode Lyapunov.

Setelah dilakukan analisis dinamik, selanjutnya dilakukan simulasi numerik model matematika sel kanker prostat dengan menggunakan metode runge-kutta orde empat dengan bantuan *software* Matlab.

## **BAB III**

### **METODE PENELITIAN**

#### **3.1 Jenis Penelitian**

Jenis penelitian ini menggunakan penelitian kualitatif sebagai metode analisisnya. Penelitian kualitatif berfokus untuk mengamati fenomena dan mendapatkan pemahaman yang lebih dalam tentang maknanya. Dalam penelitian kualitatif, kekuatan kata dan kalimat yang digunakan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap analisis. Dalam nada yang sama, proses dan signifikansi temuan berada di jantung penelitian kualitatif. Penelitian kualitatif lebih eksploratif karena tujuannya adalah untuk mengungkap ide-ide baru, perspektif, atau bahkan teori. Karena studi ini berfokus pada pemahaman yang unik dan spesifik, maka tidak selalu berupaya menerapkan temuannya pada konteks lain (Ardianto, 2021).

#### **3.2 Pra Penelitian**

Pra penelitian yang dilakukan oleh penulis adalah mempelajari serta mengkaji beberapa jurnal dan referensi lain yang berkaitan dengan materi mengenai analisis dinamik model sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif. Maka dalam penelitian ini penulis akan mempelajari bagaimana proses penyembuhan sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif.

### 3.3 Tahapan Penelitian

Adapun tahapan penelitian yang dilakukan peneliti setelah melakukan pra penelitian sebagai berikut:

1. Menganalisis perilaku pada model kanker prostat yang melibatkan terapi vaksin kuratif. Tahapan yang dilakukan yaitu:
  - a. Menentukan titik kesetimbangan.
  - b. Menentukan bilangan reproduksi dasar ( $R_0$ ).
  - c. Menentukan matriks jacobian setelah itu menetapkan nilai eigen.
  - d. Menentukan kestabilan terhadap model sel kanker prostat.
2. Melakukan simulasi numerik dengan menggunakan metode *runge-kutta* orde empat dengan bantuan *software* Matlab dan parameter pada tabel (4.2).

## BAB VI

### PEMBAHASAN

#### 4.1 Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat

Pada penelitian ini model yang disajikan pada sistem persamaan (2.6) akan dikaji pada dua kasus yaitu menentukan titik kesetimbangan tanpa vaksin kuratif, dan sesudah vaksin kuratif. kasus titik kesetimbangan tanpa vaksin memiliki dua kondisi yakni kondisi bebas penyakit dan kondisi endemik. Selanjutnya pada kasus titik kesetimbangan sesudah vaksin kuratif memiliki tiga kondisi yaitu kondisi bebas penyakit, efek samping, dan endemik. Setiap persamaan dalam sistem persamaan (2.6) harus sama dengan nol atau  $\frac{dA_d(t)}{dt} = 0, \frac{dA_i(t)}{dt} = 0, \frac{dT(t)}{dt} = 0, \frac{dE(t)}{dt} = 0, \frac{dV(t)}{dt} = 0$ . Dari paparan diatas, model yang dirumuskan pada penelitian (Salim & dkk, 2021) sebagai berikut:

$$y_1 A_d \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 E A_d - \eta_2 V A_d - \mu A_d - b A_d = 0 \quad (4.1)$$

$$y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 E A_i - f A_i + \mu A_d = 0 \quad (4.2)$$

$$s + T(\rho V - n) = 0 \quad (4.3)$$

$$cT - zE = 0 \quad (4.4)$$

$$q - rV = 0 \quad (4.5)$$

Nilai awal dan parameter dari variabel yang digunakan pada model matematika sel kanker prostat dengan terapi vaksin sebagai berikut:

**Tabel 4.1** Nilai Awal Model sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif

Variabel	Nilai Awal
$A_d(t)$	10-20
$A_i(t)$	1-15
$V(t)$	0
$T(t)$	0.1-0.001
$E(t)$	0.1-0.001

**Tabel 4.2** Nilai Parameter Model Penyakit Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif

Parameter	Keterangan	Nilai	Satuan	Sumber
$\gamma_1$	Laju pertumbuhan sel kanker prostat $A_d$	0.01	Per hari	(Yoshito Hirata, 2012)
$\gamma_2$	Laju pertumbuhan sel kanker prostat $A_i$	0.2	Per hari	(Salim & dkk, 2021)
$\mu$	Laju perubahan sel kanker $A_d$ ke $A_i$	0.00005	Per hari	(X. Lai, 2017)
$\rho$	Laju pengaktifan sel dendritik oleh vaksin	0.0065	Per hari	(Salim & dkk, 2021)
$\eta_1$	Laju kematian sel kanker prostat $A_d$ oleh sel efektor	0.2	Per hari	(Salim & dkk, 2021)
$\eta_2$	Tingkat penekanan pada vaksin ke sel kanker prostat $A_d$	$10^{-8}$	Per hari	(Salim & dkk, 2021)
$\eta_3$	Laju kematian sel kanker prostat $A_i$ oleh sel efektor	0.0001	Per hari	(Salim & dkk, 2021)
$q$	Dosis vaksin	5 – 20	Per sel	(Hirata, Akakura, & dkk, 2012)



Parameter	Keterangan	Nilai	Satuan	Sumber
$z$	Laju kematian alami sel efektor	0.168	Per hari	(Salim & dkk, 2021)
$g$	Daya tampung sel kanker prostat $A_d$	$1.2 \times 10^7$	Per sel	(Salim & dkk, 2021)
$h$	Daya tampung sel kanker prostat $A_i$	$1.4 \times 10^7$	Sel	(Salim & dkk, 2021)
$s$	Sumber sel dendritik	2	Sel/hari	(Salim & dkk, 2021)
$b$	Laju kematian alami sel kanker prostat $A_d$	0.17	Per hari	(Yoshito Hirata, 2012)
$f$	Laju kematian alami sel kanker prostat $A_i$	0.17	Per hari	(Salim & dkk, 2021)
$n$	Laju kematian alami sel dendritik	1	Per hari	(Yoshito Hirata, 2012)
$r$	Laju pengurangan pada vaksin	2.6	Per hari	(Salim & dkk, 2021)
$c$	Laju penyembuhan sel efektor oleh sel dendritik	2.3	Per hari	(Salim & dkk, 2021)

#### 4.1.1 Titik Keseimbangan Tanpa Vaksin Kuratif ( $q = 0$ )

Titik keseimbangan model merupakan titik yang invariant terhadap waktu. Sehingga didapatkan dua kondisi untuk menentukan titik keseimbangan yaitu titik keseimbangan bebas penyakit dan endemik. Pada bagian ini akan dikaji terlebih dahulu titik keseimbangan bebas penyakit sebagai berikut:

**a. Titik Keseimbangan bebas penyakit ( $Y_0$ )**

Pada kondisi ini menunjukkan belum adanya vaksin kuratif dan sel kanker prostat yang masuk ke dalam tubuh sehingga  $V = 0$ ,  $A_d = 0$  dan  $A_i = 0$ . maka Selanjutnya persamaan (4.3) dengan  $V = 0$ , maka:

$$\begin{aligned} s + T(\rho V - n) &= 0 \\ \Leftrightarrow s + 0 - nT &= 0 \\ \Leftrightarrow s - nT &= 0 \\ \Leftrightarrow nT &= s \\ \Leftrightarrow T &= \frac{s}{n} \end{aligned}$$

Kemudian substitusikan  $T = \frac{s}{n}$  ke persamaan (4.4), sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} cT - zE &= 0 \\ \Leftrightarrow c\left(\frac{s}{n}\right) - zE &= 0 \\ \Leftrightarrow zE &= \frac{cs}{n} \\ \Leftrightarrow E &= \frac{cs}{nz} \end{aligned}$$

Sehingga didapatkan nilai dari titik keseimbangan bebas penyakit  $Y_0 = (A_{d0}, A_{i0}, V_0, T_0, E_0) = \left(0, 0, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz}\right)$ .

**b. Titik keseimbangan endemik ( $Y_1$ )**

Pada kondisi endemik ini menunjukkan belum adanya vaksin kuratif dan sel kanker prostat yang bergantung pada androgen( $A_d$ ) yang masuk ke dalam tubuh, sehingga  $V = 0$  dan  $A_d = 0$ . Maka

Selanjutnya persamaan (4.3) dengan  $V = 0$ , maka:

$$\begin{aligned}
s + T(\rho V - n) &= 0 \\
\Leftrightarrow s + 0 - nT &= 0 \\
\Leftrightarrow s - nT &= 0 \\
\Leftrightarrow nT &= s \\
\Leftrightarrow T &= \frac{s}{n}
\end{aligned}$$

Kemudian substitusikan  $T = \frac{s}{n}$  ke persamaan (4.4), sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
cT - zE &= 0 \\
\Leftrightarrow c\left(\frac{s}{n}\right) - zE &= 0 \\
\Leftrightarrow zE &= \frac{cs}{n} \\
\Leftrightarrow E &= \frac{cs}{nz}
\end{aligned}$$

Selanjutnya substitusikan  $A_d = 0$  dan  $E = \frac{cs}{zn}$  ke persamaan (4.2), sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 E A_i - f A_i + \mu A_d &= 0 \\
\Leftrightarrow A_i \left[ y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 E A_i - f A_i \right] + \mu(0) &= 0 \\
\Leftrightarrow A_i \left[ \theta y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \frac{\eta_3 cs}{zn} - f \right] &= 0
\end{aligned}$$

Terdapat dua nilai  $A_i$  yaitu  $A_{i1} = 0$  dan  $\left[ y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \frac{\eta_3 cs}{zn} - f \right] = 0$

$$\begin{aligned}
\Leftrightarrow \left[ y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \frac{\eta_3 cs}{zn} - f \right] &= 0 \\
\Leftrightarrow y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) &= \frac{\eta_3 cs}{zn} + f \\
\Leftrightarrow y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} &= \frac{\eta_3 cs + f zn}{zn} \\
\Leftrightarrow y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} &= \frac{\eta_3 cs + f zn}{zn} \\
\Leftrightarrow \frac{y_2 A_i}{h} &= y_2 - \frac{\eta_3 cs - f zn}{zn}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \Leftrightarrow \frac{y_2 A_i}{h} &= \frac{zn(y_2-f)-\eta_3 cs}{zn} \\ \Leftrightarrow A_i &= \frac{zn(y_2-f)-\eta_3 cs}{zn} \cdot \frac{h}{y_2} \\ \Leftrightarrow A_i &= \frac{h(zn(y_2-f)-\eta_3 cs)}{y_2 zn} \end{aligned}$$

Sehingga didapatkan nilai dari titik kesetimbangan bebas penyakit  $Y_1 =$

$$(A_{d_1}, A_{i_1}, V_1, T_1, E_1) = \left(0, \frac{h(zn(y_2-f)-\eta_3 cs)}{y_2 zn}, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz}\right).$$

#### 4.1.2 Titik Kesetimbangan dengan Vaksin Kuratif ( $q > 0$ )

Vaksin kuratif merupakan vaksin yang dirancang khusus untuk merangsang respons imun yang efektif terhadap kanker prostat. Saat kondisi  $q > 0$  menunjukkan adanya vaksin secara berangsur-angsur. Terdapat tiga titik kesetimbangan yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit, efek samping, dan endemik.

##### a. Titik Kesetimbangan bebas Penyakit ( $Y_2$ )

Titik kesetimbangan bebas penyakit adalah titik kesetimbangan pada saat tidak ada penyakit dalam populasi  $A_d = 0$  dan  $A_i = 0$  atau konstan. Langkah awal yang dilakukan untuk menentukan titik kesetimbangan bebas penyakit yaitu ambil persamaan (4.5) sebagai berikut:

$$\begin{aligned} q - rV &= 0 \\ \Leftrightarrow rV &= q \\ \Leftrightarrow V &= \frac{q}{r} \end{aligned}$$

Kemudian substitusikan kembali  $V = \frac{q}{r}$  ke persamaan (4.3), diperoleh

$$\begin{aligned} s + T(\rho V - n) &= 0 \\ \Leftrightarrow s + \rho \left(\frac{q}{r}\right) T - nT &= 0 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
&\Leftrightarrow s + \frac{\rho q}{r}T - nT = 0 \\
&\Leftrightarrow nT - \frac{\rho q}{r}T = s \\
&\Leftrightarrow \left(\frac{nr - \rho q}{r}\right)T = s \\
&\Leftrightarrow T = \frac{s}{\frac{nr - \rho q}{r}} \\
&\Leftrightarrow T = \frac{sr}{nr - \rho q}, nr \neq \rho q
\end{aligned}$$

Kemudian substitusikan  $T = \frac{sr}{nr - \rho q}$  ke persamaan (4.4), sehingga diperoleh

$$\begin{aligned}
&cT - zE = 0 \\
&\Leftrightarrow c\left(\frac{sr}{nr - \rho q}\right) - zE = 0 \\
&\Leftrightarrow zE = c\left(\frac{sr}{nr - \rho q}\right) \\
&\Leftrightarrow E = \frac{\frac{csr}{nr - \rho q}}{z} \\
&\Leftrightarrow E = \frac{csr}{z(nr - \rho q)}, \text{ dengan } z(nr - \rho q) \neq 0
\end{aligned}$$

Sehingga didapatkan nilai dari titik kesetimbangan bebas penyakit  $Y_2 =$

$$(A_{d_2}, A_{i_2}, V_2, T_2, E_2) = \left(0, 0, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr - \rho q}, \frac{csr}{z(nr - \rho q)}\right).$$

#### **b. Titik Kesetimbangan Efek Samping ( $Y_3$ )**

Kesetimbangan yang dicirikan dengan sistem kekebalan yang distimulasi secara permanen. Setelah diamati efek samping terapi vaksin kuratif pada sel kanker prostat dapat bervariasi tergantung faktor–faktor seperti jenis vaksin yang digunakan, respons individu pasien, dan karakteristik kanker prostat yang sedang diobati. Namun, terkadang terapi vaksin dapat mempengaruhi sistem kekebalan secara keseluruhan, sehingga dapat menyebabkan efek samping seperti demam, nyeri otot, kesulitan bernafas, dan kemungkinan risiko pada gangguan kekebalan tubuh (GLOBOCAN, 2018). Pada titik kesetimbangan bebas

penyakit dengan vaksin diperoleh nilai  $V = \frac{q}{r}$ ,  $T = \frac{sr}{nr-\rho q}$ ,  $E = \frac{csr}{z(nr-\rho q)}$ .

Sehingga akan dicari sel kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen

( $A_i$ ) ketika sel kanker prostat dengan nilai  $A_d = 0$ .

Selanjutnya substitusikan persamaan (4.2) dengan  $A_d = 0$  dan  $E = \frac{csr}{z(nr-\rho q)}$ ,

sehingga diperoleh

$$\Leftrightarrow y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 A_i E + \mu A_d - f A_i = 0$$

$$\Leftrightarrow A_i \left[ y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 E - f \right] + \mu A_d = 0 \text{ Didapatkan dua } A_i \text{ yaitu } A_i =$$

$$0 \text{ atau } \left[ y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \frac{\eta_3 csr}{z(nr-\rho q)} - f \right] + \mu A_d = 0$$

Akan dicari  $A_i$  yang kedua maka diperoleh

$$\Leftrightarrow \left[ y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \frac{\eta_3 csr}{z(nr-\rho q)} - f \right] + \mu A_d = 0$$

$$\Leftrightarrow \left[ y_2 \left(1 - \frac{M^*}{h}\right) - \frac{\eta_3 csr}{z(nr-\rho q)} - f \right] + \mu(0) = 0$$

$$\Leftrightarrow y_2 \left(1 - \frac{M^*}{h}\right) - \frac{\eta_3 csr}{z(nr-\rho q)} - f = 0$$

$$\Leftrightarrow y_2 \left(1 - \frac{M^*}{h}\right) = \frac{\eta_3 csr}{z(nr-\rho q)} + f$$

$$\Leftrightarrow y_2 - \frac{y_2}{h} = \frac{\eta_3 csr + f(z(nr-\rho q))}{z(nr-\rho q)}$$

$$\Leftrightarrow \frac{y_2 A_i}{h} = y_2 - \frac{\eta_3 csr + f(z(nr-\rho q))}{z(nr-\rho q)}$$

$$\Leftrightarrow \frac{y_2 A_i}{h} = \frac{z(nr-\rho q)(y_2 - f) - \eta_3 csr}{z(nr-\rho q)}$$

$$\Leftrightarrow A_i = \frac{z(nr-\rho q)(y_2 - f) - \eta_3 csr}{z(nr-\rho q)} \cdot \frac{h}{y_2}$$

$$\Leftrightarrow A_i = \frac{h[z(nr-\rho q)(y_2 - f) - \eta_3 csr]}{y_2[z(nr-\rho q)]}$$

Diperoleh kedua  $A_i$  yaitu  $A_{i1} = 0$  atau  $A_{i2} = \frac{h[z(nr-\rho q)(y_2-f)-\eta_3 csr]}{y_2[z(nr-\rho q)]}$ . Yang dipakai yaitu  $A_{i2}$ . Sehingga didapatkan nilai dari titik kesetimbangan efek samping

$$Y_3 = (A_{d3}, A_{i3}, V_3, T_3, E_3) = \left(0, \frac{h[z(nr-\rho q)(y_2-f)-\eta_3 csr]}{y_2[z(nr-\rho q)]}, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr-\rho q}, \frac{csr}{z(nr-\rho q)}\right).$$

### c. Titik Kesetimbangan Eksis Lokal Antara Sel Kanker Prostat dengan Vaksin ( $Y_4$ )

Titik kesetimbangan endemik menunjukkan kondisi dimana terdapat penyebaran penyakit dalam populasi. Artinya dalam suatu populasi terdapat individu yang terinfeksi. Sehingga proses iterasi dilakukan secara runtut mulai variabel *Vaksin*, *Sel Dendritik*, *Sel Efektor*, *Sel Kanker Prostat*  $A_d$  dan  $A_i$ . Akan dicari sel kanker prostat  $A_d$  dan  $A_i$  ketika didapat nilai  $= \frac{q}{r}, T = \frac{sr}{nr-\rho q}, E = \frac{csr}{z(nr-\rho q)}$ .

Selanjutnya substitusikan  $V = \frac{q}{r}$  dan  $E = \frac{csr}{z(nr-\rho q)}$  ke persamaan (4.1), sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} y_1 A_d \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 A_d E - \eta_2 V A_d - \mu A_d - b A_d &= 0 \\ \Leftrightarrow A_d \left[ y_1 \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 E - \eta_2 V - \mu - b \right] &= 0 \\ \Leftrightarrow A_d \left[ y_1 \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 \left(\frac{csr}{z(nr-\rho q)}\right) - \eta_2 \left(\frac{q}{r}\right) - \mu - b \right] &= 0 \\ \therefore A_d &= 0 \\ \Leftrightarrow y_1 \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 \left(\frac{csr}{z(nr-\rho q)}\right) - \eta_2 \left(\frac{q}{r}\right) - \mu - b &= 0 \end{aligned}$$

$$\Leftrightarrow y_1 \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) = \eta_1 \left(\frac{csr}{z(nr - \rho q)}\right) + \eta_2 \left(\frac{q}{r}\right) + \mu + b$$

$$\Leftrightarrow y_1 - \frac{y_1 A_d}{g} = \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \mu + b$$

$$\Leftrightarrow \frac{y_1 A_d}{g} = y_1 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b$$

$$\Leftrightarrow \frac{y_1 A_d}{g} = (y_1 - (\mu + b)) - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r}$$

Misalkan  $\omega = \frac{y_1}{g}$  dengan  $\omega \neq 0$  maka diperoleh

$$\Leftrightarrow \omega A_d = (y_1 - (\mu + b)) - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r}$$

$$\Leftrightarrow \omega A_d = \frac{(y_1 - (\mu + b))[rz(nr - \rho q)] - \eta_1 csr^2 - \eta_2 qz(nr - \rho q)}{rz(nr - \rho q)}$$

$$\Leftrightarrow A_d = \left( \frac{(y_1 - (\mu + b))[rz(nr - \rho q)] - \eta_1 csr^2 - \eta_2 qz(nr - \rho q)}{rz(nr - \rho q)} \right) \cdot \frac{1}{\omega}$$

$$\Leftrightarrow A_d = \frac{(y_1 - (\mu + b))[rz(nr - \rho q)] - \eta_1 csr^2 - \eta_2 qz(nr - \rho q)}{\omega rz(nr - \rho q)}$$

$$\Leftrightarrow A_d = \frac{[r(y_1 - (\mu + b)) - \eta_2 q]z(nr - \rho q) - \eta_1 csr^2}{\omega rz(nr - \rho q)}$$

Kemudian substitusikan persamaan (4.2) ke  $E = \frac{csr}{z(nr - \rho q)}$  dan  $A_d =$

$\frac{[r(y_1 - (\mu + b)) - \eta_2 q]z(nr - \rho q) - \eta_1 csr^2}{\omega rz(nr - \rho q)}$ . Agar lebih mempermudah pengerjaannya kita

misalkan  $A_d = A$ , sehingga diperoleh

$$\Leftrightarrow y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 A_i E + \mu A_d - f A_i = 0$$

$$\Leftrightarrow A_i \left[ y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 \left(\frac{csr}{z(nr - \rho q)}\right) - f \right] + \mu A_d = 0$$

$$\Leftrightarrow A_i \left[ y_2 \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \frac{\eta_3 csr}{z(nr - \rho q)} - f \right] + \mu A = 0$$

$$\Leftrightarrow A_i \left[ y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} - \frac{\eta_3 csr}{z(nr - \rho q)} - f \right] + \mu A = 0$$

$$\Leftrightarrow -\frac{y_2 A_i^2}{h} - \left(\frac{\eta_3 csr}{z(nr - \rho q)} - y_2 - f\right) A_i + \mu A = 0$$

$$\frac{y_2 A_i^2}{h} + \left(\frac{\eta_3 csr}{z(nr - \rho q)} - y_2 - f\right) A_i - \mu A = 0$$

Buat bentuk sederhana,

$$k A_i^2 + l A_i + m = 0 \tag{4.6}$$



Dimana

$$k = \frac{y_2}{h}$$

$$l = \frac{\eta_3 csr - (y_2 + f)[z(nr - \rho q)]}{z(nr - \rho q)}$$

$$m = -\mu A$$

Sehingga diperoleh

$$A_{i_{1,2}} = \frac{-l \pm \sqrt{l^2 - 4km}}{2k}$$

Dari nilai diatas maka didapat diketahui bahwa koefisien  $a$  selalu positif.

Karena dapat diketahui bahwa :

- i.  $l^2 - 4km = 0$  maka  $A_{i_{1,2}} = -\frac{l}{2k}$  dengan  $l < 0$
- ii.  $l^2 - 4km > 0$ , maka  $A_{i_1} = \frac{-l - \sqrt{l^2 - 4km}}{2k}$  dan  $A_{i_2} = \frac{-l + \sqrt{l^2 - 4km}}{2k}$  jika  $l > 0$ , maka  $A_{i_1} < 0$  dan  $A_{i_2} > 0$

dimana,

$$m > 0 \text{ dan } l > 0$$

$$\Leftrightarrow l^2 - 4km > l^2$$

$$\Leftrightarrow \sqrt{l^2 - 4km} > l$$

$$\Leftrightarrow -l > -\sqrt{l^2 - 4km}$$

$$\Leftrightarrow \frac{-l + \sqrt{l^2 - 4km}}{2k} > 0$$

dan,

$$m > 0 \text{ dan } l > 0$$

$$\Leftrightarrow l^2 - 4km > l^2$$

$$\Leftrightarrow -l > 0 \text{ dan } -\sqrt{l^2 - 4km} < 0$$

$$\Leftrightarrow \frac{-l - \sqrt{l^2 - 4km}}{2k} < 0$$

Jika  $l > 0$ , dan  $A_{i_1} > 0$  dan  $A_{i_2} > 0$

dimana,

$$m > 0 \text{ dan } l < 0$$

$$\Leftrightarrow l^2 - 4km > l^2$$

$$\Leftrightarrow \sqrt{l^2 - 4km} > -l$$

$$\Leftrightarrow 0 < \frac{-l - \sqrt{l^2 - 4km}}{2k}$$

Dan,

$$m > 0 \text{ dan } l < 0$$

$$\Leftrightarrow -l > 0 \text{ dan } \sqrt{l^2 - 4km} > 0$$

$$\Leftrightarrow \frac{-l + \sqrt{l^2 - 4km}}{2k} > 0$$

iii.  $l^2 - 4km < 0$ , maka  $A_{i_{1,2}} \in \mathbb{C}$  sehingga tidak ada solusi riil  $A_i$  dari

keterangan diatas, Batas ketika  $A_i$  eksis adalah :

$$l^2 - 4km \geq 0$$

$$\Leftrightarrow l^2 - 4k(-\mu A^*) \geq 0$$

$$\Leftrightarrow l^2 + 4k(\mu A^*) \geq 0$$

$$\Leftrightarrow \frac{l^2}{4k\mu} \leq A^*$$

$$\Leftrightarrow A^C \leq A^*$$

$$A^C = \frac{l^2}{4k\mu}$$

Dan memiliki kemungkinan percabangan mundur yang ditunjukkan

oleh kasus  $m > 0$ , yakni dengan

$$\Leftrightarrow \mu A^* > 0$$

$$\Leftrightarrow A^* > 0$$

Maka didapat diketahui bahwa memiliki dua titik kesetimbangan positif untuk  $A^C < A^*$  dan  $A^* > 0$ .

Sehingga titik kesetimbangan endemik model matematika dari penyebaran sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif yaitu

$$A_d = \frac{[r(y-\beta)-\eta_2q]z(nr-\rho q)-\eta_1csr^2}{\omega rz(nr-\rho q)}$$

$$T = \frac{sr}{nr-\rho q}, nr \neq \rho q$$

$$E = \frac{csr}{z(nr-\rho q)}, z(nr-\rho q) \neq 0$$

$$V = \frac{q}{r}$$

$$A_i = \frac{-l \pm \sqrt{l^2 - 4km}}{2k}, \text{ dengan } k, l, m \text{ sebagaimana persamaan (4.6).}$$

## 4.2 Bilangan Reproduksi Dasar ( $R_0$ )

Bilangan reproduksi dasar atau biasanya diartikan  $R_0$  adalah jumlah rata – rata infeksi baru yang dihasilkan oeh individu yang terinfeksi atau orang meninggal yang terinfeksi atau melalui kontak dengan objek yang terinfeksi patogen dalam populasi yang seluruhnya rentan. Penulis menggunakan metode *next generation matriks* untuk menghitung  $R_0$ . Langkah – langkah dalam menentukan bilangan reproduksi dasar yaitu sebagai berikut:

1. Menentukan persamaan yang dimana menunjukkan terjadinya perubahan dalam kelas individu terinflamasi dan kasus baru terinflamasi. Pada sistem persamaan (4.1 – 4.5) subsistem yang terinflamasi yaitu  $A_d, A_i, T, E, V$ .

$$f_1 = y_1 A_d \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 A_d E - \eta_2 V A_d - \mu A_d - b A_d$$

$$f_2 = y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 A_i E + \mu A_d - f A_i \quad (4.7)$$

$$f_3 = q - rV$$

$$f_4 = cT - zE$$

$$f_5 = s + T(\rho V - n)$$

2. Menentukan linierisasi terhadap objek yang terinflamasi pada titik kesetimbangan bebas penyakit. Maka diperoleh matriks jacobian:

$$J_x = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} \\ \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} \\ \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial V} \\ \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial T} \\ \frac{\partial f_5}{\partial E} & \frac{\partial f_5}{\partial E} & \frac{\partial f_5}{\partial E} & \frac{\partial f_5}{\partial E} & \frac{\partial f_5}{\partial E} \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} y_1 - \frac{y_1 A_d}{g} - \eta_1 E - \eta_2 V - \mu - b & 0 & -\eta_2 A & 0 & -\eta_1 A \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} - \eta_3 E - f & 0 & 0 & -\eta_3 A_i \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho T & \rho V - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix}$$

Dengan titik kesetimbangan bebas penyakit  $Y_0 = (A_{d0}, A_{i0}, V_0, T_0, E_0) =$

$(0, 0, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr - \rho q}, \frac{csr}{z(nr - \rho q)})$ , maka diperoleh

$$J_0 = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_3 csr}{z(nr - \rho q)} - f & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q}{r} - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix}$$

3. Melakukan dekomposisi matriks Jacobi ( $J_x$ ).  $F$  merupakan matriks yang menyatakan masuknya laju pertumbuhan patogen dan laju inflamasi pathogen. Sedangkan  $V$  matriks yang menyatakan laju berkurangnya

pertumbuhan pathogen akibat pemulihan system kekebalan tubuh, serta kemampuan anti-inflamasi. Matriks  $F$  dan  $V$  didefinisikan sebagai berikut:

$$F = \begin{bmatrix} y_1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q}{r} - n \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} \frac{\eta_1 CSR}{z(nr - \rho q)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \mu + b & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta_3 CSR}{z(nr - \rho q)} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & r \\ 0 & 0 & 0 & z \end{bmatrix}$$

Berdasarkan definisi matriks generasi selanjutnya, matriks  $J_x$  dapat dinyatakan sebagai  $J_x = F - V$ , dimana

$$J_x = F - V$$

$$J_x = \begin{bmatrix} y_1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q}{r} - n \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} \frac{\eta_1 CSR}{z(nr - \rho q)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \mu + b & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta_3 CSR}{z(nr - \rho q)} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & r \\ 0 & 0 & 0 & z \end{bmatrix}$$

4. Selanjutnya yaitu menentukan Bilangan Reproduksi Dasar  $R_0$ . Bilangan Reproduksi Dasar dinyatakan dengan  $R_0 = \rho(J_x)$ , dimana  $\rho$  adalah nilai eigen terbesar dari matriks  $J_x$ .

Selanjutnya matriks  $J_x$  di definisikan dengan:

$$J_x = F \cdot V^{-1}$$

Matriks  $V^{-1}$  dapat diperoleh dengan langkah sebagai berikut:

$$V^{-1} = \frac{1}{\det V} \text{adj}(V)$$

Sehingga

$$V^{-1} = \frac{1}{\det V} \text{adj}(V)$$

$$= \frac{1}{\det V} \begin{bmatrix} \frac{\eta_1 csr}{z(nr-\rho q)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \mu + b & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta_3 csr}{z(nr-\rho q)} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & 0 & z \end{bmatrix}$$

$$V^{-1} = \begin{bmatrix} \frac{zr(nr-\rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr-\rho q) + (\mu + b)rz(nr-\rho q)} & 0 & 0 & 0 \\ \mu & \frac{z(nr-\rho q)}{\eta_3 csr + fz(nr-\rho q)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{z} \end{bmatrix}$$

Setelah diperoleh  $V^{-1}$  maka matriks  $J_x$  dapat dihitung dengan langkah sebagai berikut:

$$J_x = F \cdot V^{-1}$$

$$= \begin{bmatrix} y_1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr-\rho q} & \frac{\rho q}{r} - n \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \frac{zr(nr-\rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr-\rho q) + (\mu + b)rz(nr-\rho q)} & 0 & 0 & 0 \\ \mu & \frac{z(nr-\rho q)}{\eta_3 csr + fz(nr-\rho q)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{z} \end{bmatrix}$$

$$J_x = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu zr(nr-\rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr-\rho q) + (\mu + b)rz(nr-\rho q)} & J_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{r(nr-\rho q)} & \frac{\rho q - nr}{zr} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{c}{z} \end{bmatrix}$$

Selanjutnya menentukan nilai eigen dominan dari matriks  $J_x$

$$\det |\lambda I - J_x| = 0$$

$$\begin{vmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & c & \lambda \end{vmatrix} - \begin{vmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu zr(nr-\rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr-\rho q) + \beta rz(nr-\rho q)} & J_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{r(nr-\rho q)} & \frac{\rho q - nr}{zr} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{c}{z} \end{vmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - J_{11} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu zr(nr-\rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr-\rho q) + (\mu + b)rz(nr-\rho q)} & \lambda - J_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda - \frac{\rho sr}{r(nr-\rho q)} & \frac{\rho q - nr}{zr} \\ 0 & 0 & 0 & \lambda - \frac{c}{z} \end{pmatrix} = 0$$

dengan

$$j_{11} = \frac{y_1 z r (nr - \rho q)}{\eta_1 c s r^2 + \eta_2 q z (nr - \rho q) + (\mu + b) r z (nr - \rho q)}$$

$$j_{22} = \frac{\mu z (nr - \rho q)}{\eta_3 c s r + f z (nr - \rho q)}$$

Sehingga diperoleh polynomial pangkat empat sebagai berikut:

$$(\lambda - j_{11})(\lambda - j_{22})\left(\lambda - \frac{\rho s r}{r(nr - \rho q)}\right)\left(\lambda - \frac{c}{z}\right) = 0$$

Dengan memisalkan  $j_{11} = p, j_{22} = q, \frac{\rho s r}{r(nr - \rho q)} = r, \frac{c}{z} = s$  diperoleh

$$(\lambda^2 - \lambda(p + q) + pq)(\lambda - r)(\lambda - s) = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda^3 - (\lambda^2 r) - (\lambda^2(p + q)) + \lambda r(p + q) + \lambda(pq) - pqr)(\lambda - s) = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda^3 - \lambda^2((p + q) + r) + \lambda(r(p + q) + (pq)) - pqr)(\lambda - s) = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda^4 - \lambda^3 s - (\lambda^3((p + q) + r) + \lambda^2 s((p + q) + r) + \lambda^2(r(p + q) + (pq)) -$$

$$\lambda s(r(p + q) + (pq)) - \lambda(pqr) + pqr s = 0$$

$$\Leftrightarrow (\lambda^4 - \lambda^3(s + ((p + q) + r) + \lambda^2(s((p + q) + r) + (r(p + q) + (pq)))) -$$

$$\lambda(s(r(p + q) + (pq)) + (pqr)) + pqr s = 0$$

Dari persamaan polynomial tersebut didapatkan nilai eigen absolut dominan yaitu

$$\lambda_1 = (s(r(p + q) + (pq)) + (pqr)), \lambda_2 = (s((p + q) + r) + (r(p + q) +$$

$$(pq))), \lambda_3 = (s + ((p + q) + r), \lambda_4 = 0$$

Sehingga, bilangan reproduksi dasar yang didapatkan dari nilai eigen absolut

dominan adalah

$$R_0 = \left( \frac{c}{z} + \left( \left( \frac{y_1 z r (nr - \rho q)}{\eta_1 c s r^2 + \eta_2 q z (nr - \rho q) + (\mu + b) r z (nr - \rho q)} \right. \right. \right. \\ \left. \left. \left. + \frac{\mu z (nr - \rho q)}{\eta_3 c s r + f z (nr - \rho q)} \right) + \frac{\rho s r}{r(nr - \rho q)} \right) \right)$$

### 4.3 Analisis Kestabilan

Analisis kestabilan titik kesetimbangan pada sistem persamaan (2.6) dapat diperoleh dengan cara linierisasi menggunakan Deret Taylor untuk menghilangkan suku nonlinear disekitar titik kesetimbangan. Apabila bagian real pada nilai karakteristiknya bernilai negatif maka sistem dipersekitaran titik kesetimbangan dapat dikatakan stabil, namun apabila bagian sistem real pada nilai karakteristiknya bernilai positif maka dapat dikatakan sistem dipersekitaran titik kesetimbangan tidak stabil. Sehingga akan dilakukan analisis terhadap titik kesetimbangan dengan menggunakan matriks jacobian untuk menghitung nilai eigen, yang dapat didapatkan dari persamaan:

$$\begin{aligned}
 f_1 &= y_1 A_d \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 E A_d - \eta_2 V A_d - \mu A_d - b A_d \\
 f_2 &= y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 E A_i - f A_i + \mu A_d \\
 f_3 &= s + T(\rho V - n) \\
 f_4 &= cT - zE \\
 f_5 &= q - rV
 \end{aligned} \tag{4.8}$$

Dari persamaan (4.8) akan ditentukan matriks Jacobi yaitu :

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} \\ \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} \\ \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial T} & \frac{\partial f_3}{\partial T} \\ \frac{\partial f_4}{\partial E} & \frac{\partial f_4}{\partial E} & \frac{\partial f_4}{\partial E} & \frac{\partial f_4}{\partial E} & \frac{\partial f_4}{\partial E} \\ \frac{\partial f_5}{\partial V} & \frac{\partial f_5}{\partial V} & \frac{\partial f_5}{\partial V} & \frac{\partial f_5}{\partial V} & \frac{\partial f_5}{\partial V} \end{bmatrix} \tag{4.9}$$

Sehingga didapatkan matriks Jacobian



$$J = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{y_1 A_d}{g} - \eta_1 E - \eta_2 V - \mu - b & 0 & -\eta_2 A_d & 0 & -\eta_1 A_d \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} - \eta_3 E - f & 0 & 0 & -\eta_3 A_i \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho T & \rho V - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (4.10)$$

### 4.3.1 Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Tanpa Vaksin Kuratif

$$(q = 0)$$

#### a. Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit ( $Y_0$ )

Analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linearisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linearisasi dari model disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif  $Y_0 =$

$$(A_{d0}, A_{i0}, V_0, T_0, E_0) = \left(0, 0, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz}\right).$$

Sehingga didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{y_1 A_d}{g} - \eta_1 E - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} - \eta_3 E - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix}$$

Sehingga

$$J(Y_0) = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 cs}{nz} - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_3 cs}{nz} - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (4.11)$$

akan ditentukan kestabilan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif dengan menggunakan matriks Jacobi (4.11). Nilai eigen (4.11) didapatkan sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J(Y_0)) = 0$$

$$\det \left( \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 cs}{nz} - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_3 cs}{nz} - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - y_1 + \frac{\eta_1 cs}{nz} + \mu + b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & \lambda - y_2 + \frac{\eta_3 cs}{nz} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + n & 0 \\ 0 & 0 & c & \lambda + z \end{pmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh didapatkan polinomial dari matriks  $\mathbf{J}$ , yaitu:

$$(\lambda - g)(\lambda - h)(\lambda + n)(\lambda + z) = 0$$

$$\text{dengan } g = \frac{y_1 nz + \eta_1 cs + \mu nz + b nz}{nz} \text{ dan } h = \frac{y_2 nz + \eta_3 cs + f nz}{nz}$$

Sehingga diperoleh hasil determinan seperti,

$$(\lambda - g)(\lambda - h)(\lambda + n)(\lambda + z) = 0$$

$$(\lambda^2 - \lambda(g + h) + gh)(\lambda + n) = 0$$

$$(\lambda^3 + \lambda^2 n - \lambda^2(g + h) - \lambda n(g + h) + \lambda(gh) + gh n)(\lambda + z) = 0$$

$$(\lambda^3 - \lambda^2(n + (g + h)) - \lambda((gh) + n(g + h)) + gh n)(\lambda + z) = 0$$

$$(\lambda^4 + \lambda^3 z - \lambda^3(n + (g + h)) - \lambda^2 z(n + (g + h)) - \lambda^2((gh) + n(g + h))$$

$$- \lambda z((gh) + n(g + h)) + \lambda gh n + gh n z) = 0$$

$$(\lambda^4 + \lambda^3(z - (n + (g + h))) - \lambda^2(z(n + (g + h)) + \lambda^2((gh) + n(g + h))))$$

$$+ \lambda(gh n - ((gh) + n(g + h))) + gh n z) = 0$$

Dari matriks diatas maka didapatkan persamaan karakteristik seperti,

$$a_0 \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda^1 + a_4 = 0 \quad (4.12)$$

Dengan

$$a_0 = 1$$

$$a_1 = (z - (n + (g + h)))$$

$$a_2 = \left( z(n + (g + h)) + \lambda^2((gh) + n(g + h)) \right)$$

$$a_3 = \left( ghn - ((gh) + n(g + h)) \right)$$

$$a_4 = ghnz$$

perhatikan bahwa nilai akar-akar persamaan karakteristik (4.12) dapat dianalisis kestabilannya jika memenuhi syarat kestabilan berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz untuk  $n = 4$ , yaitu

$$a_1, a_2, a_3, a_4 > 0$$

Selanjutnya mensubstitusikan nilai parameter pada tabel 4.2 untuk melihat kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit secara khusus, sehingga diperoleh

$$a_0 = 1 > 0$$

$$a_1 = 7.491621428 > 0$$

$$a_2 = 7.383130433 > 0$$

$$a_3 = 0.8628046269 > 0$$

$$a_4 = -0.02870437838 < 0$$

Berdasarkan hasil kriteria diatas diketahui bahwa terdapat nilai karakteristik yang memiliki empat real positif  $a_0, a_1, a_2, a_3 > 0$ , dan satu akar real negatif  $a_4 < 0$ . Perubahan tanda dari positif atau sebaliknya pada kriteria Routh-Hurwitz menunjukkan banyaknya akar-akar positif dari persamaan karakteristik. Selanjutnya akan dihitung nilai eigen dari persamaan karakteristik (4.12) dengan menggunakan nilai parameter pada tabel 4.2, maka diperoleh

$$\lambda_1 = 0.0269047619 > 0$$

$$\lambda_2 = -6.35052619 < 0$$

$$\lambda_3 = -0.1680 < 0$$

$$\lambda_4 = -1 < 0$$

Perhitungan nilai eigen dapat diizlihat Lampiran 3. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang memiliki satu akar real positif yaitu  $\lambda_1 > 0$  dan tiga akar negatif yaitu  $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$ . Agar titik kesetimbangan  $\lambda_1$  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 suatu fungsi  $L$  untuk  $P^*$  sebagai berikut:

$$L(P^*) = \gamma_1(T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*}) + \gamma_2(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*})$$

dengan  $\gamma_1 = \gamma_2 > 0$  (Salim & dkk, 2021).

Fungsi  $L$  disebut sebagai fungsi Lyapunov untuk  $P^*$  karena memenuhi syarat fungsi Lyapunov yaitu sebagai berikut:

1. Pembuktian  $L(P^*) = 0$

$$\begin{aligned} L(P^*) &= L(T^*, E^*) \\ &= \gamma_1(T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*}) + \gamma_2(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*}) \\ &= \gamma_1(0 - T^*(0)) + \gamma_2(0 - E^*(0)) \\ &= 0 \end{aligned}$$

Sehingga terbukti  $L(P^*) = 0$

2. Pembuktian  $L(T, E) > 0, \forall (T, E) \neq (T^*, E^*)$

$$L(T, E) = \gamma_1(T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*}) + \gamma_2(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*})$$

Misalkan  $h(T)$  diperoleh ketika  $h'(T) = 0$ . Nilai  $T$  yang memenuhi  $h'(T) = 0$  adalah ketika  $T = T^*$  sehingga  $h(T^*) = 0$ . Jika  $T \in (0, T^*)$

maka  $h'(T) < 0$  atau jika  $T \in (T^*, \infty)$  maka  $h'(T) > 0$ . Sedemikian hingga,  $h(T)$  monoton turun pada interval  $(0, T^*)$  dan monoton naik pada interval  $(T^*, \infty)$ .

Maka jelas bahwa  $(T^*, 0)$  merupakan titik minimum  $h(T)$ . Karena 0 merupakan nilai minimum  $h(T)$  maka berlaku  $h(T) > 0$  untuk  $(A_d, A_i, T, E) \neq (A_d^*, A_i^*, T^*, E^*)$ . Dengan cara yang sama dapat dibuktikan juga bahwa  $h(E) = \gamma_2(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*}) > 0$ . Sehingga terbukti  $L(A_d, A_i, T, E) > 0, \forall (A_d, A_i, T, E) \neq (A_d^*, A_i^*, T^*, E^*)$ .

3. Selanjutnya, akan dibuktikan bahwa fungsi  $L$  memenuhi kondisi 2.1.10 yaitu  $L'(A_d, A_i, T, E) > 0, \forall (A_d, A_i, T, E) \neq (A_d^*, A_i^*, T^*, E^*)$  dan untuk  $x^* = 0$  dengan menggunakan aturan rantai, sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} L'(T, E) &= \frac{dL}{dT} \frac{dT}{dt} + \frac{dL}{dE} \frac{dE}{dt} \\ &= \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) T' + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) E' \end{aligned}$$

Dengan mensubstitusikan  $T'$  dan  $E'$  diperoleh

$$L' = \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) ((s + \rho T)) + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) ((cT + zE))$$

Dengan menggunakan persamaan (4.8) dan (4.9), diperoleh

$$\begin{aligned} \rho &= -s \frac{T}{T^*} \\ z &= -cT \frac{E}{E^*} \end{aligned}$$

Sedemikian sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} L' &= \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) s - s \frac{T}{T^*} + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) cT - cT \frac{E}{E^*} \\ &= \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) s \left(1 - \frac{T}{T^*}\right) + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) cT \left(\frac{T}{T^*} - \frac{T}{T^*} \frac{E}{E^*}\right) \end{aligned} \quad (4.13)$$

Misalkan  $\frac{T}{T^*} = p$ , dan  $\frac{E}{E^*} = q$ , maka persamaan (4.23)

$$\begin{aligned}
L' &= \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) s(1+p) + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) cT^*(p+pq) \\
&= \gamma_1 \left(1 - \frac{1}{p}\right) s(1+p) + \gamma_2 \left(1 - \frac{1}{q}\right) cT^*(p+pq) \\
&= \frac{1}{p} \gamma_1 s(1+p) - \frac{1}{q} \gamma_2 cT^*(p+pq)
\end{aligned} \tag{4.14}$$

Dimana

$$p = \gamma_1 s(1+p) + \gamma_2 cT^*(p+pq)$$

$$q = \gamma_2 cT^*(p+pq)$$

Jika  $p < q$  maka  $L' < 0$  untuk semua  $A, M, T, E > 0$  dan  $L' = 0$  jika dan hanya jika  $p = q = 1$ . Telah diketahui bahwa  $\gamma_1$  adalah kondisi bebas penyakit. Oleh karena itu,  $L'(T, E)$  memenuhi Teorema 2.1, sehingga titik kesetimbangan eksis global ( $\gamma_0$ ) bersifat stabi asimtotik global jika dan hanya jika  $p < q$ . Ini membuktikan bahwa sel kanker prostat dapat dihilangkan dari jaringan tubuh.

**b. Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Endemik Tanpa Vaksin Kuratif ( $Y_1$ )**

Analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linearisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linearisasi dari model disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif  $Y_1 = (A_d, A_i, V, T, E) =$

$$\left(0, \frac{h(zn(y_2-f)-\eta_3cs)}{y_2zn}, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz}\right).$$

Sehingga didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{y_1 A_d}{g} - \eta_1 E - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} - \eta_3 E - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix}$$

Sehingga

$$J(Y_1) = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 cs}{nz} - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 \left( \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn} \right)}{h} - \frac{\eta_3 cs}{nz} - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (4.15)$$

akan ditentukan kestabilan endemik tanpa vaksin kuratif dengan menggunakan matriks Jacobi (4.15). Nilai eigen (4.15) didapatkan sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J(Y_1)) = 0$$

$$\det \left( \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 cs}{nz} - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 \left( \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn} \right)}{h} - \frac{\eta_3 cs}{nz} - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - \frac{y_1 nz - \eta_1 cs - \mu nz - bnz}{nz} & 0 & 0 & 0 \\ \mu & \lambda - \frac{y_2 hnz - y_2 \left( \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn} \right) - \eta_3 csh - fhz}{hnz} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + n & 0 \\ 0 & 0 & c & \lambda + z \end{pmatrix}$$

= 0

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut:

$$(\lambda - a)(\lambda - b)(\lambda + n)(\lambda + z) = 0$$

$$\text{dimana } a = \frac{y_1 nz - \eta_1 cs - \mu nz - bnz}{nz} \text{ dan } b = \frac{y_2 hnz - y_2 \left( \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn} \right) - \eta_3 csh - fhz}{hnz}$$

Sehingga diperoleh hasil determinan seperti,

$$(\lambda - m)(\lambda - b)(\lambda + n)(\lambda + z) = 0$$

$$\begin{aligned}
& (\lambda^2 - \lambda(m + b) + mb)(\lambda + n) = 0 \\
& (\lambda^3 + \lambda^2 n - \lambda^2(m + b) - \lambda n(m + b) + \lambda(mb) + mbn)(\lambda + z) = 0 \\
& (\lambda^3 - \lambda^2(n + (m + b)) - \lambda((mb) + n(m + b)) + mbn)(\lambda + z) = 0 \\
& (\lambda^4 + \lambda^3 z - \lambda^3(n + (m + b)) - \lambda^2 z(n + (m + b)) - \lambda^2((mb) + n(m + b)) \\
& \quad - \lambda z((mb) + n(m + b)) + \lambda mbn + mbnz) = 0 \\
& (\lambda^4 + \lambda^3 (z - (n + (m + b))) \\
& \quad - \lambda^2 (z(n + (m + b)) + \lambda^2((mb) + n(m + b)))) \\
& \quad + \lambda (mbn - ((mb) + n(m + b)))) + mbnz) = 0
\end{aligned}$$

Dari matriks diatas maka didapatkan persamaan karakteristik seperti,

$$a_0 \lambda^4 + a_1 \lambda^3 + a_2 \lambda^2 + a_3 \lambda^1 + a_4 = 0 \quad (4.16)$$

Dengan

$$a_0 = 1$$

$$a_1 = (z - (n + (m + b)))$$

$$a_2 = (z(n + (m + b)) + \lambda^2((mb) + n(m + b)))$$

$$a_3 = (mbn - ((mb) + n(m + b)))$$

$$a_4 = mbnz$$

perhatikan bahwa nilai akar-akar persamaan karakteristik (4.16) dapat dianalisis kestabilannya jika memenuhi syarat kestabilan berdasarkan berdasarkan kriteria Routh-Hurwitz untuk  $n = 4$ , yaitu

$$a_1, a_2, a_3, a_4 > 0$$

Selanjutnya mensubstitusikan nilai parameter pada tabel 2.2 untuk melihat kestabilan titik kesetimbangan bebas penyakit secara khusus, sehingga diperoleh



$$a_0 = 1 > 0$$

$$a_1 = 7.545430952 > 0$$

$$a_2 = 7.787698747 > 0$$

$$a_3 = 1.270972173 > 0$$

$$a_4 = 0.02870437838 > 0$$

Berdasarkan hasil kriteria diatas diketahui bahwa jenis titik kesetimbangan tidak stabil, dikarenakan terdapat kriteria yang tidak terpenuhi yaitu  $a_1, a_2, a_3 > 0$ . Perubahan tanda dari positif atau sebaliknya pada kriteria Routh-Hurwitz menunjukkan bahnyaknya akar-akar positif dari persamaan karakteristik. Selanjutnya akan dihitung nilai eigen dari persamaan karakteristik (4.16) dengan menggunakan nilai parameter pada tabel 2.2, maka diperoleh

$$\lambda_1 = -0.0269047619 < 0$$

$$\lambda_2 = -6.35052619 < 0$$

$$\lambda_3 = -0.1680 < 0$$

$$\lambda_4 = -1 < 0$$

Perhitungan nilai eigen dapat diizlihat Lampiran 4. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang memiliki empat akar real negatif yaitu  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$  dan tiga akar negatif yaitu. Dengan demikian, sifat titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin kuratif adalah stabil.

### 4.3.2 Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan dengan Vaksin Kuratif ( $q > 0$ )

#### a. Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit ( $Y_2$ )

Analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linearisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linearisasi dari model disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif  $Y_2 = (A_{d_2}, A_{i_2}, V_2, T_2, E_2) = \left(0, 0, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr-\rho q}, \frac{csr}{z(nr-\rho q)}\right)$ .

Sehingga didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{y_1 A_d}{g} - \eta_1 E - \eta_2 V - \mu - b & 0 & -\eta_2 A_d & 0 & -\eta_1 A_d \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} - \eta_3 E - f & 0 & 0 & -\eta_3 A_i \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho T & \rho V - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix}$$

Sehingga

$$J(Y_2) = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr-\rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr-\rho q)} - f & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho T & \rho V - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (4.17)$$

akan ditentukan kestabilan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif dengan menggunakan matriks Jacobi (4.17). Nilai eigen (4.17) didapatkan sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J(Y_2)) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{pmatrix}$$

$$- \begin{pmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - f & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q}{r} - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{pmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\mu & \lambda - J_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \lambda - \frac{\rho q + rn}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & \lambda + z \end{pmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut:

$$(\lambda - J_{11})(\lambda - J_{22})(\lambda + r)(\lambda + J_{44})(\lambda + z) = 0$$

Dimana

$$J_{11} = \frac{y_1 zr(nr - \rho q) + \eta_1 cs^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + \mu zr(nr - \rho q) + zr(nr - \rho q)b}{zr(nr - \rho q)}$$

$$J_{22} = \frac{y_2 z(nr - \rho q) + fz(nr - \rho q) + \eta_1 csr}{z(nr - \rho q)}$$

$$J_{44} = \frac{\rho q + rn}{r}$$

Berdasarkan akar-akar persamaan karakteristik diatas, maka hasil dari kestabilannya diselesaikan dengan mensubstitusikan Tabel 4.2 ke polynomial pada  $a_0 \lambda^5 + a_1 \lambda^4 + a_2 \lambda^3 + a_3 \lambda^2 + a_4 \lambda^1 + a_5 = 0$  seperti yang telah terlampir pada Lampiran 3. Sehingga dengan nilai parameter yang diberikan sesuai dengan tabel 4.2 akan diperlehnilai eigen untuk titik kesetimbangan bebas penyakit dengan vaksin kuratif adalah

$$\lambda_1 = 0.300000825 > 0$$

$$\lambda_2 = -0.73680799 < 0$$

$$\lambda_3 = -0.1680 < 0$$

$$\lambda_4 = 3499.0000 > 0$$

$$\lambda_5 = -2.600000 < 0$$

Perhitungan nilai eigen dapat dilihat Lampiran 3. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang memiliki tiga akar real negatif yaitu  $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_5 < 0$  dan dua akar real positif yaitu  $\lambda_1, \lambda_4 > 0$ . Dengan demikian, sifat titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin kuratif adalah tidak stabil.

#### b. Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Efek Samping ( $Y_3$ )

Analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linearisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linearisasi dari model disekitar titik kesetimbangan efek samping

$$Y_3 = (A_{d3}, A_{i3}, V_3, T_3, E_3) = \left( 0, \frac{h[z(nr-\rho q)(y_2-f)-\eta_3 csr]}{y_2[z(nr-\rho q)]}, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr-\rho q}, \frac{csr}{z(nr-\rho q)} \right).$$

Sehingga didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{y_1 A_d}{g} - \eta_1 E - \eta_2 V - \mu - b & 0 & -\eta_2 A_d & 0 & -\eta_1 A_d \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} - \eta_3 E - f & 0 & 0 & -\eta_3 A_i \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho T & \rho V - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix}$$

Sehingga

$$J(Y_3) = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & J_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr-\rho q} & \frac{\rho q + rn}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (4.18)$$

akan ditentukan kestabilan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif dengan menggunakan matriks Jacobi (4.18). Nilai eigen (4.18) didapatkan sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J(Y_3)) = 0$$

$$\det \left( \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & J_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q + rn}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - M_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\mu & \lambda - M_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \lambda - \frac{\rho q + rn}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & \lambda + z \end{pmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut:

$$(\lambda - M_{11})(\lambda - M_{22})(\lambda + r)\left(\lambda + \frac{\rho q + rn}{r}\right)(\lambda + z) = 0$$

Dimana

$$M_{11} = \frac{y_1 z r (nr - \rho q) + \eta_1 c s^2 + \eta_2 q z (nr - \rho q) + \mu z r (nr - \rho q) + z r (nr - \rho q) b}{z r (nr - \rho q)}$$

$$M_{22} = \frac{y_2 h z (nr - \rho q) - \eta_3 c s r - f h z (nr - \rho q) - \frac{y_2 h [z (nr - \rho q) (y_2 - f) - \eta_3 c s r]}{\theta [z (nr - \rho q)]}}{h z (nr - \rho q)}$$

Berdasarkan akar-akar persamaan karakteristik diatas, maka hasil dari kestabilannya diselesaikan dengan mensubstitusikan Tabel 4.2 ke polynomial pada  $a_0 \lambda^5 + a_1 \lambda^4 + a_2 \lambda^3 + a_3 \lambda^2 + a_4 \lambda^1 + a_5 = 0$  seperti yang telah terlampir pada Lampiran 3. Sehingga dengan nilai parameter yang diberikan sesuai dengan tabel 4.2 akan diperoleh nilai eigen untuk titik kesetimbangan bebas penyakit dengan vaksin kuratif adalah

$$\lambda_1 = -0.3000024764 > 0$$

$$\lambda_2 = -0.73680799 < 0$$

$$\lambda_3 = -0.1680 < 0$$

$$\lambda_4 = 12499.000 > 0$$

$$\lambda_5 = -2.600000 < 0$$

Perhitungan nilai eigen dapat dilihat Lampiran 3. Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang memiliki empat akar real negatif yaitu  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_5 < 0$  dan satu akar real positif yaitu  $\lambda_4 > 0$ . Agar titik kesetimbangan  $\lambda_4$  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  $Y_3$  sebagai berikut:

$$L(P^*) = \gamma_1(V - V^* - V^* \ln \frac{V}{V^*}) + \gamma_2(T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*}) + \gamma_3(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*})$$

dengan  $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 > 0$  (Salim & dkk, 2021)

Fungsi  $L$  disebut sebagai fungsi Lyapunov untuk  $P^*$  karena memenuhi syarat fungsi Lyapunov yaitu sebagai berikut:

1. Pembuktian  $L(P^*) = 0$

$$\begin{aligned} L(P^*) &= L(T^*, E^*) \\ &= \gamma_1(V - V^* - V^* \ln \frac{V}{V^*}) + \gamma_2(T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*}) + \gamma_3(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*}) \\ &= \gamma_1(0 - V^*(0)) + \gamma_2(0 - T^*(0)) + \gamma_3(0 - E^*(0)) \\ &= 0 \end{aligned}$$

Sehingga terbukti  $L(P^*) = 0$

2. Pembuktian  $L(V, T, E) < 0, \forall (V, T, E) \neq (V^*, T^*, E^*)$

$$L(V, T, E) = \gamma_1(V - V^* - V^* \ln \frac{V}{V^*}) + \gamma_2(T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*}) + \gamma_3(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*})$$

Misalkan  $h(V)$  diperoleh ketika  $h'(V) = 0$ . Nilai  $V$  yang memenuhi  $h'(V) = 0$  adalah ketika  $V = V^*$  sehingga  $h(V^*) = 0$ . Jika  $V \in (0, V^*)$  maka  $h'(V) < 0$  atau jika  $V \in (V^*, \infty)$  maka  $h'(V) > 0$ . Sedemikian hingga,  $h(V)$  monoton turun pada interval  $(0, V^*)$  dan monoton naik pada interval  $(V^*, \infty)$ .

Maka jelas bahwa  $(V^*, 0)$  merupakan titik minimum  $h(V)$ . Karena 0 merupakan nilai minimum  $h(V)$  maka berlaku  $h(V) > 0$  untuk  $(A_d, A_i, V, T, E) \neq (A_d^*, A_i^*, V^*, T^*, E^*)$ . Dengan cara yang sama dapat dibuktikan juga bahwa  $h(E) = \gamma_3(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*}) > 0$ . Sehingga

$$L(A_d, A_i, V, T, E) > 0, \forall (A_d, A_i, V, T, E) \neq (A_d^*, A_i^*, V^*, T^*, E^*).$$

3. Selanjutnya, akan dibuktikan bahwa fungsi  $L$  memenuhi kondisi 2.1.10 yaitu  $L'(A_d, A_i, V, T, E) < 0, \forall (A_d, A_i, V, T, E) \neq (A_d^*, A_i^*, V^*, T^*, E^*)$  dan untuk  $x^* = 0$  dengan menggunakan aturan rantai, sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} L'(V, T, E) &= \frac{dL}{dV} \frac{dV}{dt} + \frac{dL}{dT} \frac{dT}{dt} + \frac{dL}{dE} \frac{dE}{dt} \\ &= \gamma_1 \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) V' + \gamma_2 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) T' + \gamma_3 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) E' \end{aligned}$$

Dengan mensubstitusikan  $V'$ ,  $T'$  dan  $E'$  diperoleh

$$\begin{aligned} L' &= \gamma_1 \left(1 - \frac{V^*}{V}\right) \left(\frac{q}{r}\right) + \gamma_2 \left(\frac{sT^*}{T}\right) + \gamma_2((nT - \rho V)) + \gamma_3 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) ((cT - zE)) \end{aligned}$$

Dengan menggunakan persamaan (4.3) - (4.5), diperoleh

$$q = rV^*$$

$$s = nT^* - \rho V^*$$

$$c = \frac{zE^*}{T^*}$$

Selanjutnya substitusi ke persamaan (4.3) – (4.5) dan demikian sehingga diperoleh

$$L' = -\frac{\gamma_1 r}{V} (V - V^*)^2 - \frac{\gamma_2 n}{T} (T - T^*)^2 + [b] \quad (4.19)$$

Dimana

$$b = \frac{\gamma_2 z (T - T^*) (V - V^*)}{E} + \frac{\gamma_3 \rho z (E - E^*) (ET - ET^*)}{ET^*}$$

Mengidentifikasi bahwa jika fungsi  $F(V, T, E)$  negatif, maka turunan  $L' < 0$ , yang menunjukkan bahwa  $L'$  berkurang seiring berjalannya waktu. Ini mengimplikasikan bahwa  $L'$  mengalami penurunan bertahap. Ketika turunan  $L' = 0$ , hal ini hanya terjadi pada satu titik tunggal dalam ruang keadaan  $L$ . Ini menunjukkan bahwa dalam kondisi ini, nilai  $L$  stabil dan tidak mengalami perubahan seiring berjalannya waktu. Himpunan terbesar dari variabel yang tidak berubah dan memiliki batasan yang ketat adalah ketika  $= 0$   $(V, T, E) \in \Omega : L = 0$ . Dapat disimpulkan bahwa  $Y_3$  stabil global asimtotik.

**c. Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Endemik dengan Vaksin Kuratif ( $Y_4$ )**

Bentuk penyelesaian analisis kestabilan titik kesetimbangan endemik. Nilai eigen akan dicari menggunakan matriks pada persamaan (4.10) melalui persamaan karakteristiknya yaitu dengan mensubstitusikan titik kesetimbangan endemik. Untuk mendapatkan persamaan karakteristik dari matriks Jacobi



diperlukan *software* Maple. Adapun nilai parameter yang digunakan dalam penelitian ini dapat dilihat pada tabel (4.2) sehingga didapatkan matriks jacobi sebagai berikut:

$$J(Y_4) = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & J_{14} & J_{15} \\ 0.00005 & J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ 0 & 0 & J_{44} & J_{34} & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & -2.6 & 0 \\ 0 & 0 & 2.6 & 0 & -0.168 \end{bmatrix} \quad (4.20)$$

akan ditentukan kestabilan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif dengan menggunakan matriks Jacobi (4.20). Nilai eigen (4.20) didapatkan sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J(Y_4)) = 0$$

$$\det \left( \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & J_{14} & J_{15} \\ 0.00005 & J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ 0 & 0 & J_{44} & J_{34} & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & -2.6 & 0 \\ 0 & 0 & 2.6 & 0 & -0.168 \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda - J_{11} & 0 & 0 & J_{14} & J_{15} \\ 0.00005 & \lambda - J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ 0 & 0 & \lambda - J_{34} & J_{34} & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & \lambda - J_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 2.6 & 0 & \lambda - J_{55} \end{bmatrix} = 0 \quad (4.21)$$

Sehingga didapatkan

$$(\lambda - J_{11})(\lambda - J_{22})(\lambda + 2.6)(\lambda - J_{44})(\lambda + 0.168) = 0 \quad (4.22)$$

Dimana

$$J_{11} = -6.350526192$$

$$J_{22} = -0.02855725072$$

$$J_{34} = -0.09999999$$

$$J_{44} = -2.6$$

$$J_{55} = -0.168$$

Sehingga diperoleh nilai – nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -0.02855725072$$

$$\lambda_2 = -6.350526192$$

$$\lambda_3 = -0.1680$$

$$\lambda_4 = -0.0999999$$

$$\lambda_5 = -2.6$$

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang mempunyai lima akar real negatif yaitu  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$ . Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sifat titik kesetimbangan pada model sel kanker prostat stabil asimtotik lokal.

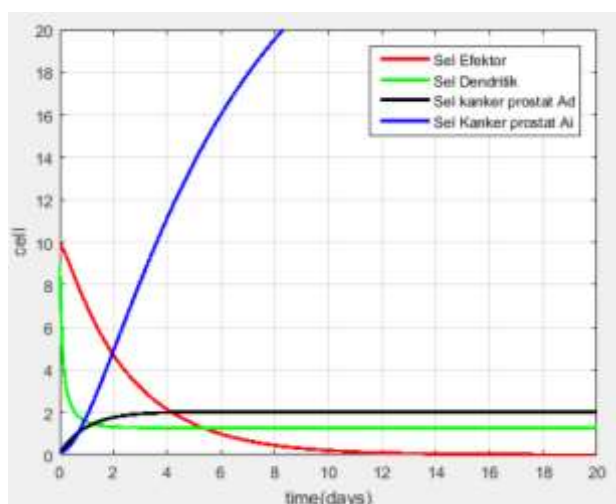
#### 4.4 Simulasi Numerik

Selanjutnya akan dilakukan simulasi numerik dari persamaan model matematika kanker prostat dengan pengobatan vaksin kuratif menggunakan metode *runge-kutta* orde empat dengan bantuan aplikasi MATLAB, dengan nilai awal yang digunakan  $A_d = 10, A_i = 9, V = 0, T = 0.1, E = 0.1$ , dan menggunakan nilai parameter persamaan sesuai tabel (4.2), sehingga akan didapatkan perbandingan dari beberapa kondisi. Pada Penelitian ini terdapat dua kondisi simulasi numerik dengan lima perlakuan pada masing-masing variabel.

##### 4.4.1 Kondisi Endemik Tanpa Vaksin Kuratif

Simulasi numerik dilakukan menguji beberapa nilai  $q$  untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut,

pada kondisi  $Y_1$  inidigunakan parameter yang sesuai dengan tabel 4.2 dengan nilai konsentrasi Vaksin kuratif yang efektif yaitu  $q = 0$ .



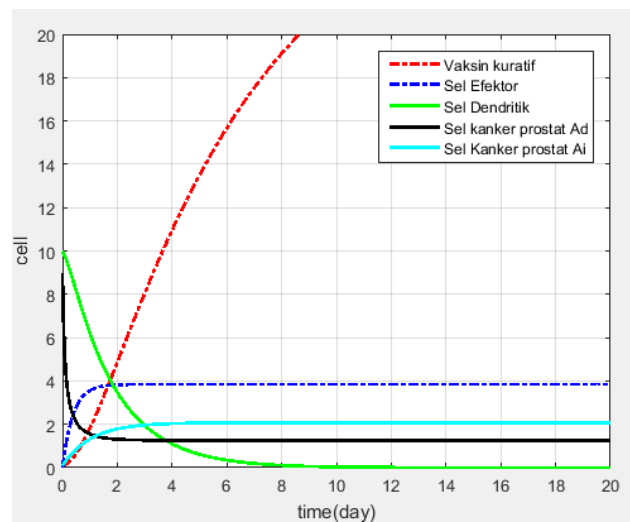
**Gambar 4.1** Simulasi Numerik untuk  $q = 0$

Berdasarkan gambar (4.1) menunjukkan bahwa dari waktu ke waktu Vaksin kuratif akan mendatar, dan tidak akan mengalami kenaikan karena tidak terdapat konsentrasi yang efektif dari Vaksin kutarif. Kemudian pada populas *Sel Efektor* ( $E$ ), jumlpopulasinya akan mengalami penurunan dari hari pertama sampai hari ke 20, dari 10 sampai 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 Prostat  $A_d$*  mengalami kenaikan dari hari pertama sampai harin ke 2, dari 0 hingga 2 setelah itu mendatar kembali sampai hari ke 20, karena tidak adanya konsentrasi efektif dari vaksin kuratif yang masuk kedalam tubuh. *Sel kanker prostat  $A_i$*  akan mengalami kenaikan jumlah populasinya dari awal 0 hingga 20 hari melebihi 20. kondisi ini sesuai dengan titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin  $(0, \frac{h(zn(y_2-f)-\eta_3cs)}{y_2zn}, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz})$ . Keadaan ini menunjukkan bahwa sel kanker prostat akan terus mengalami perkembangan tanpa adanya pengobatan Vaksin. Sehingga

dapat dikatakan bahwa solusi numerik dari kondisi ini bersifat sabil asimtotik lokal.

#### 4.4.2 Kondisi Dengan Vaksin Kuratif dengan $q = 5$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai  $q$  untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut, pada kondisi  $Y_2$  ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (4.2) dengan nilai konsentrasi vaksin kuratif yaitu  $q > 0$ .



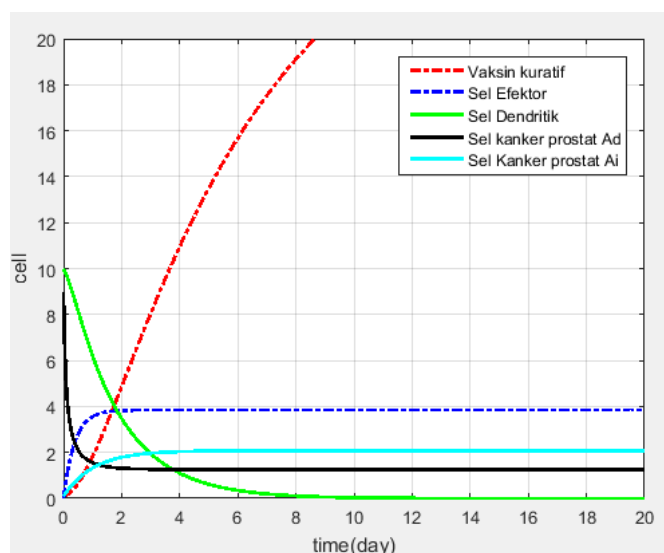
**Gambar 4.2** Simulasi numerik untuk  $q = 5$

Berdasarkan Gambar 4.2 menunjukkan bahwa Vaksin kuratif mengalami kenaikan sebesar 20 dihari pertama dan tidak mengalami penurunan , yang bertujuan untuk menginfeksi sel kanker prostat dan melawannya sehingga sel kanker dapat dimusnahkan. Populasi sel dendritik juga mengalami kenaikan hari pertama sebesar 10 dan mengalami penurunan pada hari ke 1 sampai hari ke 20. Sel efektor mengalami kenaikan sebesar 4 dan mengalami penurunan pada hari ke 2 sampai 20. Sel kanker prostat  $A_d$  mengalami kenaikan sebesar 9 di hari pertama dan mengalami penurunan derastis di hari ke 2 sampai 20. Hal ini menunjukkan

bahwa sel dendritik tidak merespons pada sel kanker prostat yang diberikan dosis vaksin dan juga tidak dapat dimusnahkan oleh sel efektor. Sedangkan sel kanker prostat  $A_i$  akan mengalami kenaikan di hari kedua, yang kemudian akan berhenti merespons pada hari ke 2 sampai 20. Hal ini sel kanker prostat tidak merespons jika dimasukkan vaksin ke dalam tubuh pasien karena sel kekebalan tubuhnya tidak sehat, dan sistem tidak stabil di titik kesetimbangan bebas penyakit dengan vaksin kuratif.

#### 4.4.3 Kondisi Dengan Vaksin Kuratif Dengan $q = 10$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai  $q$  untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut, pada kondisi  $Y_4$  ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (4.2) dengan nilai konsentrasi Vaksin yang efektif yaitu  $q > 0$ .



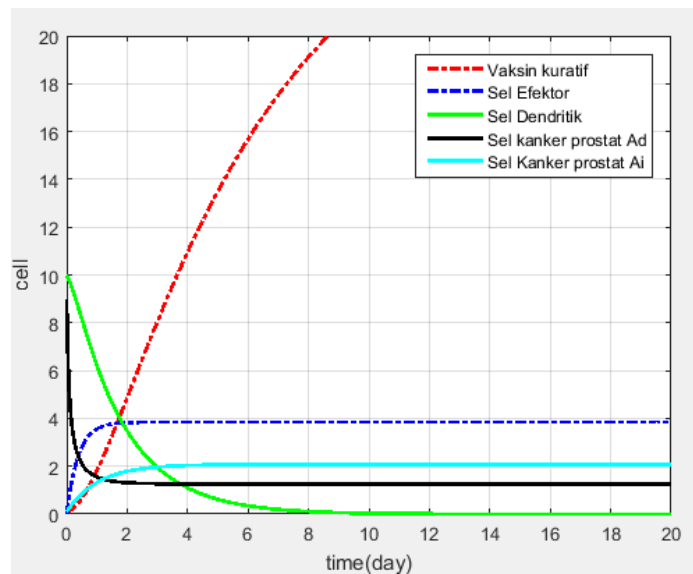
**Gambar 4.3** Simulasi numerik untuk  $q = 10$

Berdasarkan Gambar 4.3 menunjukkan bahwa pada penevitian ini, penulis juga melakukan simulasi numerik dengan nilai  $q$ , yang menunjukkan laju

penekanan pada vaksin yang efektif dalam lima keadaan yang berbeda, yaitu kondisi ketika  $q = 0, q = 5, q = 10, q = 15$ . Pada kondisi  $q = 10$  menunjukkan bahwa semakin besar laju penekanan Vaksin yang efektif, semakin besar populasi vaksin yang didapatkan namun akan semakin kecil populasi dari sel dendritik dan sel efektor, sel kanker prostat  $A_d$  dan sel kanker prostat  $A_i$  yang didapatkan. Sehingga semakin besar vaksin yang masuk ke dalam tubuh semakin besar sel dendritik dan sel efektor yang di aktifkan, maka mengakibatkan semakin besar juga perlawanan sel efektor dan sel dendritik dengan sel kanker prostat yang ada di dalam tubuh.

#### 4.4.4 Kondisi Dengan Vaksin Kuratif Dengan $q = 15$

Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai  $q$  untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut, pada kondisi  $Y_4$  ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (4.2) dengan nilai konsentrasi Vaksin yang efektif yaitu  $q > 0$ .

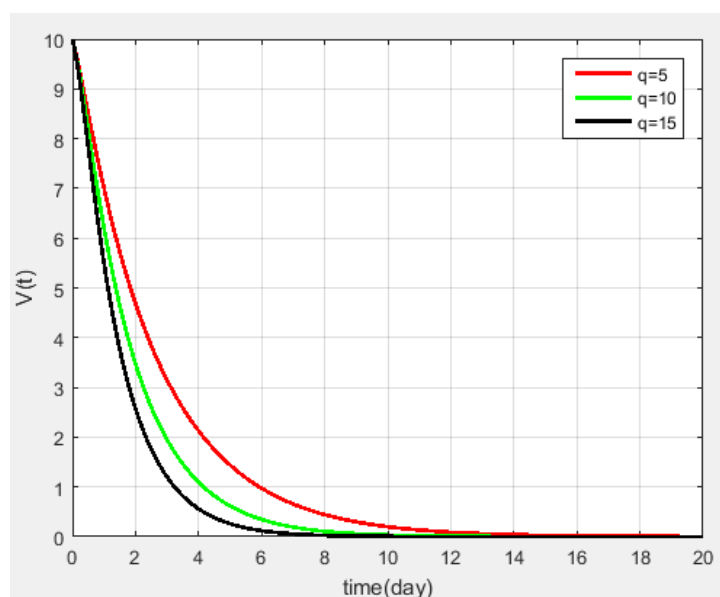


**Gambar 4.4** Simulasi numerik dengan  $q = 10$

Pada penelitian ini, penulis juga melakukan simulasi numerik dengan nilai  $q$ , yang menunjukkan tingkat penekanan Vaksin kuratif yang efektif dalam lima yang berbeda, yaitu kondisi ketika  $q = 0, q = 5, q = 10, q = 15$ . Pada kondisi  $q = 15$  ini menunjukkan bahwa semakin besar tingkat penekanan pada Vaksin yang efektif, maka semakin besar populasi Vaksin yang didapatkan, namun akan semakin kecil populasi sel dendritik, sel efektor, sel kanker prostat  $A_d$  dan sel kanker prostat  $A_i$  yang didapatkan. Sehingga menunjukkan bahwa semakin besar dosis vaksin yang diberikan maka semakin besar sel efektor yang diaktifkan, ini mengakibatkan semakin besar juga perlawanan sel efektor di dalam tubuh.

#### 4.4.5 Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker Prostat Dengan Vaksin

$Y_3$  dengan  $q = 5, q = 10, q = 15$

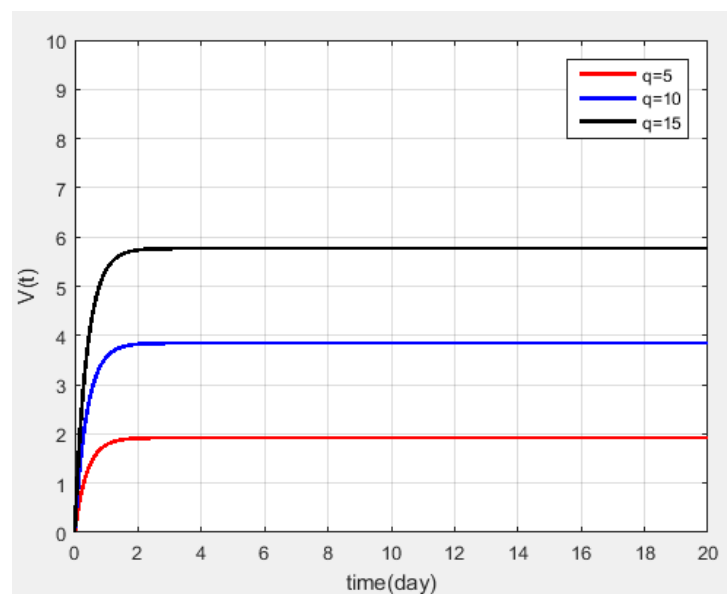


**Gambar 4.5** Populasi Sel Kanker Prostat dengan Tiga Simulasi  $q$

Pada penelitian ini, penulis juga melakukan simulasi numerik dengan nilai  $q$ , yang menunjukkan tingkat penekanan vaksin kuratif yang efektif dalam tiga keadaan yang berbeda, yaitu kondisi ketika  $q = 5, q = 10, q = 15$ . Pada simulasi grafik yang berwarna merah menunjukkan kondisi  $q = 5$ , kemudian untuk grafik

yang berwarna hijau menunjukkan bahwa kondisi  $q = 10$ , dan untuk grafik yang berwarna hitam dengan  $q = 15$ . Berdasarkan grafik diatas dapat diketahui bahwa semakin besar nilai  $q$  maka semakin besar populasi yang terkena sel kanker prostat, maka semakin banyak populasi sel kanker prostat yang dapat dimatikan. Sebaliknya jika nilai  $q$  semakin kecil maka semakin sedikit juga populasi yang terkena kanker prostat.

#### 4.4.6 Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker Prostat Dengan Vaksin Ketika $Y_4$ dengan $q = 5, q = 10, q = 15$



**Gambar 4.6** Populasi Sel Kanker Prostat dengan tiga Simulasi  $q$

Pada penelitian ini, penulis melakukan simulasi numerik ketika nilai awal  $V(t)$  disekitar  $Y_4$  yaitu 0, dan dengan nilai  $q$ , yang menunjukkan tingkat penekanan pada vaksin yang efektif dalam tiga keadaan yang berdeba, yaitu kondisi ketika  $q = 5, q = 10, q = 15$ . Pada grafik diatas menunjukkan bahwa semakin besar sel dendritik dan sel efektor yang diaktifkan semakin besar juga vaksin yang masuk ke dalam tubuh, maka mengakibatkan sel kekebalan tubuh akan melawan sel kanker prostat.



#### **4.5 Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat dalam Pandangan Islam**

Islam mengajarkan kita sebagai manusia untuk senantiasa berikhtiar. Berikhtiar dalam mencari kesembuhan adalah tindakan yang dianjurkan. Ini berarti bahwa ketika seseorang mengalami sakit, mereka dianjurkan untuk mengambil langkah-langkah yang diperlukan untuk mendapatkan pengobatan yang sesuai dan sementara hasilnya sepenuhnya atas apa yang di ridhoi oleh Allah SWT. Sesungguhnya karunia Allah SWT akan datang kepada mereka yang senantiasa berusaha dengan bersungguh – sungguh dalam berikhtiar. Analisis dinamik model sel kanker prostat menjadi salah satu bentuk berikhtiar untuk mendapatkan kesembuhan. Rasulullah telah mengajarkan umatnya untuk berobat ketika mengalami sakit. Sebagaimana dalam Al-Qur'an QS. Asy-Syu'ara' ayat 80 bahwa segala kesembuhan. Meskipun manusia dapat menggunakan sarana dan upaya medis untuk mencari kesembuhan, sebenarnya kesembuhan datangnya dari Allah SWT.

**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 sebelum terapi vaksin dan dengan terapi vaksin:

- a. Titik Kesetimbangan tanpa vaksin  $q = 0$

$$Y_0 = (A_{d_0}, A_{i_0}, V_0, T_0, E_0) = \left(0, 0, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz}\right).$$

$$Y_1 = (A_{d_1}, A_{i_1}, V_1, T_1, E_1) = \left(0, \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn}, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{zn}\right).$$

- b. Titik Kesetimbangan dengan vaksin  $q > 0$

$$\rightarrow Y_2 = (A_{d_2}, A_{i_2}, V_2, T_2, E_2) = \left(0, 0, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr - \rho q}, \frac{csr}{z(nr - \rho q)}\right).$$

$$\rightarrow Y_3(A_{d_3}, A_{i_3}, V_3, T_3, E_3) = \left(0, \frac{h[z(nr - \rho q)(y_2 - f) - \eta_3 csr]}{y_2 [z(nr - \rho q)]}, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr - \rho q}, \frac{csr}{z(nr - \rho q)}\right).$$

$$\rightarrow Y_4 = (A_{d_4}, A_{i_4}, V_4, T_4, E_4) =$$

$$A_{d_4} = \frac{[r(y - \beta) - \delta q]z(nr - \rho q) - \eta_3 csr^2}{\omega r z(nr - \rho q)}$$

$$T_4 = \frac{sr}{nr - \rho q}, \quad nr \neq \rho q$$

$$E_4 = \frac{csr}{z(nr - \rho q)}, \quad z(nr - \rho q) \neq 0$$

$$V_4 = \frac{q}{r}$$

$$A_{i_4}^* = \frac{-l \pm \sqrt{l^2 - 4km}}{2k}, \quad \text{dengan } k, l, m \text{ sebagaimana persamaan (4.16).}$$

Selanjutnya dengan menggunakan metode matriks generasi selanjutnya untuk mencari bilangan reproduksi dasar dari system tersebut, didapatkan:

$$R_0 = \left( \frac{c}{z} + \left( \left( \frac{y_1 z r (nr - \rho q)}{\eta_1 c s r^2 + \eta_2 q z (nr - \rho q) + \beta r z (nr - \rho q)} + \frac{\mu z (nr - \rho q)}{\eta_3 c s r + f z (nr - \rho q)} \right) + \frac{\rho s r}{r (nr - \rho q)} \right) \right)$$

Sehingga berdasarkan analisis dinamik yang didapatkan menunjukkan bahwa untuk titik kesetimbangan bebas penyakit ketika ( $q = 0$ ),  $Y_0$  stabil asimtotik global dengan menggunakan metode fungsi lyapunov, untuk titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin ketika ( $q = 0$ ),  $Y_1$  bersifat stabil asimtotik lokal, Sedangkan untuk titik kesetimbangan bebas penyakit dengan vaksin ketika  $q > 0$ ,  $Y_2$  bersifat tidak stabil karena menghasilkan nilai eigen yang menunjukkan salah satunya bernilai positif. Untuk titik kesetimbangan efek samping  $Y_3$  bersifat stabil asimtotik global dengan fungsi lyapunov, dan untuk titik kesetimbangan endemik  $Y_4$  bersifat stabil asimtotik lokal.

2. Dari simulasi numerik yang dilakukan dapat diketahui bahwa kondisi kestabilan setiap titik kesetimbangan dilakukan dari dua simulasi ketika kondisi ( $q = 0$ ) dan ( $q > 0$ ). Berdasarkan simulasi numerik ketika kondisi  $q = 5, q = 10, q = 15$  diketahui semakin besar nilai  $q$  maka semakin besar populasi sel kanker maka semakin banyak populasi sel kanker yang dapat dimatikan. Sehingga diketahui bahwa vaksin kuratif dapat membersihkan sel kanker prostat dari tubuh.

## 5.2 Saran

Pada penelitian ini, penulis menyarankan untuk meneruskan penelitian selanjutnya yang membahas mengenai kontrol optimal terhadap vaksin kuratif dengan tujuan untuk mencapai tingkat respons kanker yang maksimal dan meminimalkan efek samping yang diinginkan.

## DAFTAR PUSTAKA

- Alligood, K. T. (2000). *CHAOS: An Introduction to Dynamical Systems*. New York: Springer-Verlag.
- Al - Qur'an, T. (2015). *Departemen Agama RI*. Bandung: CV. Darus Sunnah.
- Al-Ghazali, I. (2007). *Ihya' 'Ulum ad-Diin*. Indonesia: Al-Haramain.
- Al-jazairi, S. A. (2007). *Tafsir Al-Qur'an Al-Aisar*. Jakarta: Darus Sunnah Press.
- Ardianto, Y. (2021, Maret 6). Memahami Metode Penelitian Kualitatif. *Memahami Metode Penelitian Kualitatif*, pp. 1-5.
- Ayres, F. (1995). *Persamaan Diferensial*. Jakarta: Erlangga.
- Az - Zuhaili, W. (2013). *Tafsir Al - Wasith*. Jakarta: Gema Insani.
- Baratawidjaja, K. R. (2010). *Imunologi Dasar edisi ke-20*. Jakarta : Fakultas Kedokteran UI.
- Boyce, W. E. (2000). *ODE Architect Dasar edisis ke-8*. Jakarta: Fakultas Kedokteran UI.
- D. Badziul, P. J.-G.-S. (2020). Mathematical prostate cancer evolution: effect of immunotherapy based on controlled vaccination strategy, *Comput. Math. Methods Med*, 112.
- Driessche, P. V., & Watmough, J. (2002). Reproduction Numbers and Sub-threshold endemic equilibria for compartmental models of disease transmission. *Mathematical Biosciences*, 29-48.
- Fajrudin, L. S. (2020). Crossectional Based Study of Prostate Cancer Malignancy in Patients Over 50 Years Old in Surabaya. *Malaylsian Journal of Medicine and health Sciences*, 41.
- Ghofar, M. A.-A. (2007). *Tafsir Ibnu Katsir Jilid 8*. Jakarta: PUSTAKA IMAM ASY-SYAFII.
- Giesecke, J. (2017). *Modern Infectious Disease Epidemiology (3rd ed.)*. Florida: CRC Press.

- GLOBOCAN. (2018). Global Cancer Statistik in 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 3 cancers in 18 countries. *International Agency for Research on cancer*, 1.
- H. Peng, W. Z. (2016). Prediction of Treatment efficacy for prostate cancer using a mathematical model. *Sci. Rep.*, 6.
- Hastarita, L. (2019). *Perkembangan Terapi Kanker Prostat*. Jakarta: Continuing medical Education.
- Kartono. (2012). *Persamaan Diferensial Biasa*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Kronik, n., kogan, Y., & dkk. (2010). Predicting Outcomes of Prostate Cancer Immunotherapy by Personalized Mathematical Models. *PLoS one*, 1-2.
- N, O. F., Nugraha, C. P., & Syaifudin. (2014). Syringe Pump Menggunakan Sistem PCa + Continues Berbasis Mikrontroler Atmega. *Jurnal Teknik Elektromedik Politeknik Kesehatan Surabaya*, 1.
- Ndii, M. (2018). *pemodelan Matematika Teknik Persamaan Diferensial, Transformasi Laplace, Deret Fourier*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Rindiastuti, Y. (2007). *Mekanisme Kalsium Dalam Meningkatkan Resiko Kanker Prostat pada Usia Lanjut*. Solo: Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas maret.
- Salim, s. S., & dkk. (2021). Mathematical modelling of the dynamics of prostate cancer with a curative vaccine. *Scientific African*, 1 e00715.
- Sari, D. I. (2010). *Model Epidemik SIS dengan Vaksinasi dan Imigrasi*. Skripsi. . Malang: Univeristas Brawijaya Malang.
- Shihab, Q. (2002). *Tafsir al-Misbah : Pesan, Kesan dan Keserasian Al-Qur'an*. Jakarta: Lentera Hati.
- Sundari, R. &. (2017). Konstruksi Fungsi Lyapunov Untuk Menentukan Kestabilan. *Jurnal Sains dan Seni ITS vol. 6, No. 1*, 28-32.
- Susanto, A. A. (2020). Upaya Pengobatan Promotif, Preventif, Kuratif, dan Rehabilitasi Demam Berdarah di kecamatan Bulukerto, Wonogiri, Solo. *Fakultas Kedokteran Universitas Negeri Sebelas Maret*, 27.

- W. E. Boyce, R. C. (2017). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems, 11th ed.* New Jersey: Wiley.
- X. Lai, A. (2017). Combination Therapy of Cancer with Cancer Vaccine and Immune Checkpoint Inhibitors: A Mathematical Model. *PloS One*, 12.
- Yoshito Hirata, K. A. (2012). Quantitative mathematical modeling of PSA dynamics of prostate cancer patients treated with intermittent androgen suppression. *Journal of Molecular Cell Biology*, 127-132.

## LAMPIRAN

### Lampiran 1. Perhitungan Maple untuk titik kesetimbangan tanpa vaksin dan dengan vaksin

#### 1. Titik kesetimbangan tanpa vaksin

- Titik kesetimbangan bebas penyakit dan endemik

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

$$\begin{aligned} > dA[d] := A[d] \cdot \left( y[1] \cdot \left( 1 - \frac{A[d]}{g} \right) - \text{eta}[1] \cdot E - \mu - b \right); \\ & \quad dA_d := A_d \left( y_1 \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \eta_1 E - \mu - b \right) \\ > dA[i] := A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \text{eta}[3] \cdot E - f \right) + \mu \cdot A[d]; \\ & \quad dA_i := A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A_d \end{aligned}$$

$$> dT := s - T \cdot n;$$

$$dT := -Tn + s$$

$$> dE := c \cdot T - z \cdot E;$$

$$dE := -Ez + Tc$$

$$> ABC := \text{solve}(\{dA[d], dA[i], dT, dE\}, \{A[d], A[i], T, E\}) :$$

$$> titep1 := ABC[1];$$

$$titep1 := \left\{ E = \frac{cs}{nz}, T = \frac{s}{n}, A_d = 0, A_i = 0 \right\}$$

$$> titep2 := ABC[2];$$

$$titep2 := \left\{ E = \frac{cs}{nz}, T = \frac{s}{n}, A_d = 0, A_i = -\frac{h(cs\eta_3 + fnz - nzy_2)}{nzy_2} \right\}$$

#### 2. Titik kesetimbangan dengan vaksin

- Titik kesetimbangan bebas penyakit dan efek samping

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

$$\begin{aligned} > dA[d] := A[d] \cdot \left( y[1] \cdot \left( 1 - \frac{A[d]}{g} \right) - \text{eta}[1] \cdot E - \text{eta}[2] \cdot V - m \right); \\ & \quad dA_d := A_d \left( y_1 \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \eta_1 E - \eta_2 V - \beta \right) \\ > dA[i] := A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \text{eta}[3] \cdot E - f \right) + \mu \cdot A[d]; \\ & \quad dA_i := A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A_d \end{aligned}$$



$$> dT := s + T \cdot (\rho \cdot V - n);$$

$$dT := s + T(V\rho - n)$$

$$> dE := c \cdot T - z \cdot E;$$

$$dE := -Ez + Tc$$

$$> dV := q - r \cdot V;$$

$$dV := -Vr + q$$

$$> ABC := \text{solve}(\{dA[d], dA[i], dT, dV, dE\}, \{A[d], A[i], T, V, E\}) :$$

$$> titep1 := ABC[1];$$

$$titep1 := \left\{ E = \frac{csr}{z(nr - q\rho)}, T = \frac{sr}{nr - q\rho}, V = \frac{q}{r}, A_d = 0, A_i = 0 \right\}$$

$$> titep2 := ABC[2];$$

Mencari nilai  $A_i$ , ketika nilai  $A[d] = 0$  dan  $E = \frac{csr}{z(nr - q\rho)}$  maka diperoleh

$$> A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \text{eta}[3] \cdot E - f \right) + \text{mu} \cdot A[d] = 0;$$

$$A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A_d = 0$$

$$> A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} - f \right) + \text{mu} \cdot (0) = 0;$$

$$A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \frac{\eta_3 csr}{z(nr - q\rho)} - f \right) = 0$$

$$> A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} - f \right) = 0;$$

$$A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \frac{\eta_3 csr}{z(nr - q\rho)} - f \right) = 0$$

sehingga didapat 2 titik tetap yaitu  $A_i = 0$  dan

$$\left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} - f \right) = 0$$

$$> y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} - f = 0;$$

$$y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \frac{\eta_3 csr}{z(nr - q\rho)} - f = 0$$

$$> y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) = \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} + f;$$

$$y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) = \frac{\eta_3 csr}{z(nr - q\rho)} + f$$

$$> y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) = \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r + f \cdot (z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)};$$

$$y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) = \frac{crs\eta_3 + fz(nr - q\rho)}{z(nr - q\rho)}$$

$$> \left( \frac{y[2]}{h} \right) A[i] = \theta - \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r + f \cdot (z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)};$$

$$\frac{y_2 A_i}{h} = \theta - \frac{crs\eta_3 + fz(nr - q\rho)}{z(nr - q\rho)}$$

$$> \left( \frac{y[2]}{h} \right) \cdot A[i] = \frac{y[2] \cdot (z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)) - \eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r - f \cdot (z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)};$$

$$\frac{y_2 A_i}{h} = \frac{y_2 z(nr - q\rho) - crs\eta_3 - fz(nr - q\rho)}{z(nr - q\rho)}$$

$$> A[i] = \frac{(z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))(y[2] - f) - \eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} \cdot \frac{h}{y[2]}$$

$$A_i = \frac{(z(y_2 - f)(n(y_2 - f)r(y_2 - f) - q(y_2 - f)\rho(y_2 - f)) - crs\eta_3)h}{z(nr - q\rho)y_2}$$

$$> A[i] = \frac{h \cdot [(z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))(y[2] - f) - c \cdot s \cdot r]}{y[2] \cdot (z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))}$$

$$A_i = \frac{h [z(y_2 - f)(n(y_2 - f)r(y_2 - f) - q(y_2 - f)\rho(y_2 - f)) - crs]}{y_2 z(nr - q\rho)}$$

sehingga diperoleh titik tetap ke dua adalah

$$A[d] = 0, E = \frac{csr}{z(nr - q\rho)}, A[i] = \frac{h \cdot [(z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))(y[2] - f) - \eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r]}{y[2](z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))}, T$$

$$= \frac{sr}{nr - q\rho}, V = \frac{q}{r}$$

$$A_d = 0, E = \frac{csr}{z(nr - q\rho)}, A_i$$

$$= \frac{h [z(y_2 - f)(n(y_2 - f)r(y_2 - f) - q(y_2 - f)\rho(y_2 - f)) - crs\eta_3]}{y_2(z(nr - q\rho))}, T$$

$$= \frac{sr}{nr - q\rho}, V = \frac{q}{r}$$

### • Titik Keseimbangan Endemik

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

$$> dA[d] := A[d] \cdot \left( y[1] \cdot \left( 1 - \frac{A[d]}{g} \right) - \text{eta}[1] \cdot E - \text{eta}[2] \cdot V - \mu - b \right);$$

$$dA_d := A_d \left( y_1 \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \eta_1 E - \eta_2 V - \mu - b \right)$$

$$> dA[i] := A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \text{eta}[3] \cdot E - f \right) + \mu \cdot A[d];$$

$$dA_i := A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A_d$$

$$> dT := s + T \cdot (\rho \cdot V - n);$$

$$dT := s + T(V\rho - n)$$

$$> dE := c \cdot T - z \cdot E;$$

$$dE := -Ez + Tc$$

$$> dV := q - r \cdot V;$$

$$dV := -Vr + q$$

$$> ABC := \text{solve}(\{dA[d], dA[i], dT, dV, dE\}, \{A[d], A[i], T, V, E\}) :$$

$$> titep1 := ABC[1];$$

$$titep1 := \left\{ E = \frac{csr}{z(nr - q\rho)}, T = \frac{sr}{nr - q\rho}, V = \frac{q}{r}, A_d = 0, A_i = 0 \right\}$$

$$> dA[d] := A[d] \cdot \left( y[1] \cdot \left( 1 - \frac{A[d]}{g} \right) - \text{eta}[1] \cdot E - \text{eta}[2] \cdot V - \mu - b \right);$$

$$dA_d := A_d \left( y_1 \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \eta_1 E - \eta_2 V - \mu - b \right)$$

$$A[d] \cdot \left( y[1] \cdot \left( 1 - \frac{A[d]}{g} \right) - \text{eta}[1] \cdot \left( \frac{c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} \right) - \text{eta}[2] \cdot \left( \frac{q}{r} \right) - \mu - b \right) = 0;$$

$$A_d \left( y_1 \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - q\rho)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b \right) = 0$$

$$> A[d] = 0;$$

$$A_d = 0$$

$$> y_1 \cdot \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - q\rho)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b = 0;$$

$$y_1 \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - q\rho)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b = 0$$

$$> y[1] - \frac{y[1] \cdot A[d]}{g} = \frac{\eta_1 csr}{z(nr - q\rho)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \mu + b;$$

$$y[1] - \frac{y_1 A_d}{g} = \frac{\eta_1 csr}{z(nr - q\rho)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \mu + b$$

$$> \frac{y[1] \cdot A[d]}{g} = (y[1] - (\mu + b)) - \frac{\eta_1 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} - \frac{\eta_2 \cdot q}{r};$$

$$\frac{y_1 A_d}{g} = y_1 - \mu - b - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - q\rho)} - \frac{\eta_2 q}{r}$$

misalkan  $\omega = \frac{y_1}{g}$  dengan  $\omega \neq 0$  maka diperoleh

$$> \omega \cdot A[d] = (y[1] - (\mu + b)) - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - q\rho)} - \frac{\eta_2 q}{r};$$

$$\omega A_d = y_1 - \mu - b - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - q\rho)} - \frac{\eta_2 q}{r}$$

$$\omega \cdot A[d] = \frac{(y[1] - (\mu + b)) \cdot [z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)] - \eta_1 \cdot c \cdot s \cdot r^2 - \eta_2 \cdot q \cdot (z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho))}{z \cdot r \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)};$$

$$\omega A_d = \frac{(y_1 - \mu - b) [z(nr - q\rho)] - cr^2 s \eta_1 - \eta_2 q(z(nr - q\rho))}{zr(nr - q\rho)}$$

$$> A[d] = \frac{(y_1 - \mu - b) [z(nr - q\rho)] - cr^2 s \eta_1 - \eta_2 q(z(nr - q\rho))}{zr(nr - q\rho)};$$

$$A_d = \frac{(y_1 - \mu - b) [z(nr - q\rho)] - cr^2 s \eta_1 - \eta_2 q(z(nr - q\rho))}{zr(nr - q\rho)}$$

selanjutnya mencari titik tetap  $A_i$

$$> dA[i] := A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A[d];$$

$$dA_i := A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A_d$$

$$> A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A_d = 0;$$

$$A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A_d = 0$$

$$> y_2 \cdot A_i - \frac{y_2 \cdot A_i^2}{h} - \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} - f + \mu A[d] = 0;$$

$$y_2 A_i - \frac{y_2 A_i^2}{h} - \frac{\eta_3 c s r}{z(nr - q\rho)} - f + \mu A_d = 0$$

$$> -\frac{y_2 \cdot A_i^2}{h} - \left( \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} - f - y_2 \right) \cdot A_i + \mu A[d] = 0;$$

$$-\frac{y_2 A_i^2}{h} - \left( \frac{\eta_3 c s r}{z(nr - q\rho)} - f - y_2 \right) A_i + \mu A_d = 0$$

$$> \frac{y_2 \cdot A_i^2}{h} + \left( \frac{\eta_3 \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (n \cdot r - q \cdot \rho)} - f - y_2 \right) \cdot A_i + \mu A[d] = 0;$$

buat bentuk sederhana dengan persamaan  $aA_i^2 + bA_i + c = 0$

dimana  $a = \frac{y_2}{h}$ ,  $b = \frac{\eta_3 c s r}{z(nr - q\rho)} - f - y_2$ , dan  $c = -\mu A_d$

gunakan persamaan akar kuadrat  $-b \pm \sqrt{\frac{b^2 - 4ac}{2a}}$

>

$$-\left( \frac{\eta_3 c s r}{z(nr - q\rho)} - f - y_2 \right) \pm \sqrt{\frac{\left( \frac{\eta_3 c s r}{z(nr - q\rho)} - f - y_2 \right)^2 - 4 \cdot \frac{y_2}{h} \cdot (-\mu A)}{2 \cdot \left( \frac{y_2}{h} \right)}};$$

## Lampiran 2. Perhitungan Maple Menentukan Bilangan Reproduksi Dasar ( $R_0$ )

### BILANGAN REPRODUKSI $R_0$

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

$$\begin{aligned} > dA[d] := A[d] \cdot \left( y[1] \cdot \left( 1 - \frac{A[d]}{g} \right) - \text{eta}[1] \cdot E - \text{eta}[2] \cdot V - \beta \right); \\ & \quad dA_d := A_d \left( y_1 \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \eta_1 E - \eta_2 V - \beta \right) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} > dA[i] := A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \text{eta}[3] \cdot E - f \right) + \text{mu} \cdot A[d]; \\ & \quad dA_i := A_i \left( y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f \right) + \mu A_d \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} > dT := s + T \cdot (\text{rho} \cdot V - n); \\ & \quad dT := s + T (V\rho - n) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} > dE := c \cdot T - z \cdot E; \\ & \quad dE := -Ez + Tc \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} > dV := q - r \cdot V; \\ & \quad dV := -Vr + q \end{aligned}$$

> ABC := solve( {dA[d], dA[i], dV, dT, dE}, {A[d], A[i], V, T, E} ) :

> titep1 := ABC[1];

$$\text{titep1} := \left\{ E = \frac{csr}{z(nr - q\rho)}, T = \frac{sr}{nr - q\rho}, V = \frac{q}{r}, A_d = 0, A_i = 0 \right\}$$

> *with*(DEtools) : *with*(linalg) : *with*(LinearAlgebra) : *with*(VectorCalculus) :

> jac := jacobian([dA[d], dA[i], dV, dT, dE], [A[d], A[i], V, T, E]);

$$\begin{aligned} \text{jac} := & \left[ \left[ y_1 \left( 1 - \frac{A_d}{g} \right) - \eta_1 E - \eta_2 V - \beta - \frac{A_d y_1}{g}, 0, -A_d \eta_2, 0, -A_d \eta_1 \right], \right. \\ & \left[ \mu, y_2 \left( 1 - \frac{A_i}{h} \right) - \eta_3 E - f - \frac{A_i y_2}{h}, 0, 0, -A_i \eta_3 \right], \\ & \left[ 0, 0, -r, 0, 0 \right], \\ & \left[ 0, 0, T\rho, V\rho - n, 0 \right], \\ & \left. \left[ 0, 0, 0, c, -z \right] \right] \end{aligned}$$

$$> F := \begin{bmatrix} y[1] & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y[2] & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho \cdot s \cdot r}{n \cdot r - \rho \cdot q} & \frac{\rho \cdot q}{r} - n \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix};$$

$$F := \begin{bmatrix} y_1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho s r}{nr - q\rho} & \frac{q\rho}{r} - n \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix}$$

$$> G := \begin{bmatrix} \frac{\eta[1] \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (nr - \rho \cdot q)} + \frac{\eta[2] \cdot q}{r} + \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta[3] \cdot c \cdot s \cdot r}{z \cdot (nr - \rho \cdot q)} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & 0 & z \end{bmatrix};$$

$$G := \begin{bmatrix} \frac{\eta_1 c s r}{z(nr - q\rho)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \beta & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{c r s \eta_3}{z(nr - q\rho)} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & 0 & z \end{bmatrix}$$

>  $\det(G)$ ;

$$\left( \frac{\eta_1 c s r}{z(nr - q\rho)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \beta \right) \left( \frac{c r s \eta_3}{z(nr - q\rho)} + f \right) z r$$

>  $w := \text{inverse}(G)$ ;

$w :=$

$$\left[ \left[ \frac{z r (nr - q\rho)}{\beta n r^2 z - \beta q r \rho z + c r^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2}, 0, 0, 0 \right], \right.$$

$$\left[ 0, \frac{z(nr - q\rho)}{c r s \eta_3 + f n r z - f q \rho z}, 0, 0 \right],$$

$$\left[ 0, 0, \frac{1}{r}, 0 \right],$$

$$\left[ 0, 0, 0, \frac{1}{z} \right]]$$

>  $k := \text{adj}(G)$ ;

$$k := \left[ \left[ \left( \frac{crs\eta_3}{z(nr-q\rho)} + f \right) zr, 0, 0, 0 \right], \right. \\ \left[ 0, \left( \frac{\eta_1 csr}{z(nr-q\rho)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \beta \right) zr, 0, 0 \right], \\ \left[ 0, 0, \left( \frac{\eta_1 csr}{z(nr-q\rho)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \beta \right) \left( \frac{crs\eta_3}{z(nr-q\rho)} + f \right) z, 0 \right], \\ \left. \left[ 0, 0, 0, \left( \frac{\eta_1 csr}{z(nr-q\rho)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \beta \right) \left( \frac{crs\eta_3}{z(nr-q\rho)} + f \right) r \right] \right]$$

>  $B := F \cdot \text{inverse}(G);$

$B :=$

$$\left[ \left[ \frac{zr(nr-q\rho)}{\beta nr^2 z - \beta q r \rho z + cr^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2}, 0, 0, 0 \right], \right. \\ \left[ 0, \frac{z(nr-q\rho)}{crs\eta_3 + fnrz - fq\rho z}, 0, 0 \right], \\ \left[ 0, 0, \frac{1}{r}, 0 \right], \\ \left. \left[ 0, 0, 0, \frac{1}{z} \right] \right] \begin{bmatrix} y_1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr-q\rho} & \frac{q\rho}{r} - n \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix}$$

>  $NGM := \text{evalm}(F, w);$

$$NGM := \left[ \left[ \frac{y_1 zr(nr-q\rho)}{\beta nr^2 z - \beta q r \rho z + cr^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2}, 0, 0, 0 \right], \right. \\ \left[ \frac{\mu zr(nr-q\rho)}{\beta nr^2 z - \beta q r \rho z + cr^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2}, \frac{y_2 z(nr-q\rho)}{crs\eta_3 + fnrz - fq\rho z}, 0, 0 \right], \\ \left[ 0, 0, \frac{\rho s}{nr-q\rho}, \frac{\frac{q\rho}{r} - n}{z} \right], \\ \left. \left[ 0, 0, 0, \frac{c}{z} \right] \right]$$

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

$$\frac{y_1 z r (nr - q\rho)}{\beta n r^2 z - \beta q r \rho z + c r^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2}, \frac{y_2 z (nr - q\rho)}{c r s \eta_3 + f n r z - f q \rho z}, \frac{\rho s}{nr - q\rho}, \frac{c}{z}$$

$$> a := \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix};$$

$$a := \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix}$$

$$> b := \text{evalm}(NGM - a);$$

$$b := \begin{bmatrix} \left[ \frac{y_1 z r (nr - q\rho)}{\beta n r^2 z - \beta q r \rho z + c r^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2} - \lambda, 0, 0, 0 \right], \\ \left[ \frac{\mu z r (nr - q\rho)}{\beta n r^2 z - \beta q r \rho z + c r^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2}, \frac{y_2 z (nr - q\rho)}{c r s \eta_3 + f n r z - f q \rho z} - \lambda, 0, 0 \right], \\ \left[ 0, 0, \frac{\rho s}{nr - q\rho} - \lambda, \frac{\frac{q\rho}{r} - n}{z} \right], \\ \left[ 0, 0, 0, \frac{c}{z} - \lambda \right] \end{bmatrix}$$

$$> \det(b)$$

$$\left( \frac{y_1 z r (nr - q\rho)}{\beta n r^2 z - \beta q r \rho z + c r^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2} - \lambda \right) \left( \frac{y_2 z (nr - q\rho)}{c r s \eta_3 + f n r z - f q \rho z} - \lambda \right) \\ - \lambda \left( \frac{\rho s}{nr - q\rho} - \lambda \right) \left( \frac{c}{z} - \lambda \right)$$

$$> \text{eigenvalues}(b)$$



$$\begin{aligned}
& - \frac{\beta \lambda n r^2 z - \beta \lambda q r \rho z + c \lambda r^2 s \eta_1 + \lambda n q r z \eta_2 - \lambda q^2 \rho z \eta_2 - n r^2 z y_1 + q r \rho z y_1}{\beta n r^2 z - \beta q r \rho z + c r^2 s \eta_1 + n q r z \eta_2 - q^2 \rho z \eta_2}, \\
& - \frac{c \lambda r s \eta_3 + f \lambda n r z - f \lambda q \rho z - n r z y_2 + q \rho z y_2}{c r s \eta_3 + f n r z - f q \rho z}, - \frac{\lambda n r - \lambda q \rho - \rho s}{n r - q \rho}, - \frac{-\lambda z + c}{z}
\end{aligned}$$

### Lampiran 3. Perhitungan Maple Menentukan Analisis Kestabilan

#### 1. Menentukan Analisis Kestabilan pada titik kesetimbangan tanpa vaksin

- Analisis kestabilan pada titik kesetimbangan bebas penyakit

*ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN BEBAS PENYAKIT Y0*

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

>

*y[1] := 0.01 : g := 1.2·10<sup>7</sup> : eta[1] := 0.2 : eta[2] := 10<sup>-8</sup> : mu := 0.00005 : b := 0.17 :  
y[2] := 0.2 : h := 10<sup>7</sup> : eta[3] := 0.0001 : f := 0.17 : s := 2 : rho := 0.00065 : n := 1 : c  
:= 2.6 : z := 0.168 :*

>  $dA[d] := A[d] \cdot \left( y[1] \cdot \left( 1 - \frac{A[d]}{g} \right) - \text{eta}[1] \cdot E - \text{mu} - b \right);$   
 $dA_d := A_d \left( -0.16005 - 8.333333333333333 \cdot 10^{-10} A_d - 0.2 E \right)$

>  $dA[i] := A[i] \cdot \left( y[2] \cdot \left( 1 - \frac{A[i]}{h} \right) - \text{eta}[3] \cdot E - f \right) + \text{mu} \cdot A[d];$   
 $dA_i := A_i \left( 0.03 - 2.0000000000 \cdot 10^{-8} A_i - 0.0001 E \right) + 0.00005 A_d$

>  $dT := s - T \cdot n;$

$$dT := -T + 2$$

>  $dE := c \cdot T - z \cdot E;$

$$dE := -0.168 E + 2.6 T$$

>  $ABC := \text{solve}(\{dA[d], dA[i], dT, dE\}, \{A[d], A[i], T, E\});$

>  $titep1 := ABC[1];$

$$titep1 := \{E = 30.95238095, T = 2., A_d = 0., A_i = 0.\}$$

>  $\text{with}(DEtools) : \text{with}(linalg) : \text{with}(LinearAlgebra) : \text{with}(VectorCalculus) :$

>  $jac := \text{jacobian}([dA[d], dA[i], dT, dE], [A[d], A[i], T, E]);$

$jac := \begin{bmatrix} [-0.16005 - 1.666666667 \cdot 10^{-9} A_d - 0.2 E, 0, 0, -0.2 A_d], \\ [0.00005, 0.03 - 4.000000000 \cdot 10^{-8} A_i - 0.0001 E, 0, -0.0001 A_i], \\ [0, 0, -1, 0], \\ [0, 0, 2.6, -0.168] \end{bmatrix}$

>  $jacA := \text{subs}(titep1, \text{evalm}(jac));$

$$jacA := \begin{bmatrix} -6.350526190 & 0 & 0 & -0. \\ 0.00005 & 0.02690476190 & 0 & -0. \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 2.6 & -0.168 \end{bmatrix}$$

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

$$0.0269047619000000, -6.35052619000000, -0.168000000000000, -1.$$

>  $\text{poli1} := \text{collect}(\text{charpoly}(jacA, \lambda), \lambda);$

$$\text{poli1} := -0.02870437838 + \lambda^4 + 7.491621428 \lambda^3 + 7.383130433 \lambda^2 + 0.8628046269 \lambda$$

>  $b0 := \text{factor}(\text{coeff}(\text{poli1}, \lambda, 4));$

$$b0 := 1$$

```

> b1 := factor(coeff(poli1, λ, 3));
                b1 := 7.491621428
> b2 := factor(coeff(poli1, λ, 2));
                b2 := 7.383130433
> b3 := factor(coeff(poli1, λ, 1));
                b3 := 0.8628046269
> b4 := factor(coeff(poli1, λ, 0));
                b4 := -0.02870437838

• Analisis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik
  ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN BEBAS PENYAKIT YI

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

>
y[1] := 0.01 : g := 1.2·107 : eta[1] := 0.2 : eta[2] := 10-8 : mu := 0.00005 : b := 0.17 :
y[2] := 0.2 : h := 107 : eta[3] := 0.0001 : f := 0.17 : s := 2 : rho := 0.00065 : n := 1 : c
:= 2.6 : z := 0.168 :

> dA[d] := A[d]·(y[1]·(1 -  $\frac{A[d]}{g}$ ) - eta[1]·E - mu - b);
                dAd := Ad(-0.16005 - 8.333333333 10-10Ad - 0.2E)
> dA[i] := A[i]·(y[2]·(1 -  $\frac{A[i]}{h}$ ) - eta[3]·E - f) + mu·A[d];
                dAi := Ai(0.03 - 2.000000000 10-8Ai - 0.0001E) + 0.00005Ad
> dT := s - T·n;
                dT := -T + 2
> dE := c·T - z·E;
                dE := -0.168E + 2.6T
> ABC := solve({dA[d], dA[i], dT, dE}, {A[d], A[i], T, E}) :
> titep1 := ABC[1];
                titep1 := {E = 30.95238095, T = 2., Ad = 0., Ai = 0.}
> titep2 := ABC[2];
                titep2 := {E = 30.95238095, T = 2., Ad = 0., Ai = 1.345238095 106}
>
> with(DEtools) : with(linalg) : with(LinearAlgebra) : with(VectorCalculus) :
> jac := jacobian([dA[d], dA[i], dT, dE], [A[d], A[i], T, E]);
jac := [[[-0.16005 - 1.666666667 10-9Ad - 0.2E, 0, 0, -0.2Ad],
[0.00005, 0.03 - 4.000000000 10-8Ai - 0.0001E, 0, -0.0001Ai],
[0, 0, -1, 0],
[0, 0, 2.6, -0.168]]]
> jac := subs(titep2, evalm(jac));

```

$$jac := \begin{bmatrix} -6.350526190 & 0 & 0 & -0. \\ 0.00005 & -0.02690476190 & 0 & -134.5238095 \\ 0 & 0 & -1 & 0 \\ 0 & 0 & 2.6 & -0.168 \end{bmatrix}$$

- > *eigenvalues(jac)*;  
-0.02690476190000000, -6.350526190000000, -0.1680000000000000, -1.
- > *poli1 := collect(charpoly(jac, λ), λ)*;  
*poli1 := 0.02870437838 + λ<sup>4</sup> + 7.545430952λ<sup>3</sup> + 7.787698747λ<sup>2</sup> + 1.270972173λ*
- > *b0 := factor(coeff(poli1, λ, 4))*;  
*b0 := 1*
- > *b1 := factor(coeff(poli1, λ, 3))*;  
*b1 := 7.545430952*
- > *b2 := factor(coeff(poli1, λ, 2))*;  
*b2 := 7.787698747*
- > *b3 := factor(coeff(poli1, λ, 1))*;  
*b3 := 1.270972173*
- > *b4 := factor(coeff(poli1, λ, 0))*;  
*b4 := 0.02870437838*

## 2. Menentukan Kestabilan pada titik kesetimbangan dengan vaksin

- Analisis kestabilan pada titik kesetimbangan bebas penyakit

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

*y[1] := 0.01 : g := 1.2·10<sup>7</sup> : eta[1] := 0.2 : eta[2] := 10<sup>-8</sup> : mu := 0.00005 : b := 0.17 :  
y[2] := 0.2 : h := 10<sup>7</sup> : eta[3] := 0.0001 : f := 0.17 : s := 2 : rho := 0.00065 : n := 1 : c  
:= 2.6 : z := 0.168 : r := 2.6 : q := 5·10<sup>7</sup> :*

- > *dA[d] := A[d]·(y[1]·(1 -  $\frac{A[d]}{g}$ ) - eta[1]·E - eta[2]·V - mu - b)*;

$$dA_d := A_d \left( -0.16005 - 8.333333333 \cdot 10^{-10} A_d - 0.2 E - \frac{1}{100000000} V \right)$$

- > *dA[i] := A[i]·(y[2]·(1 -  $\frac{A[i]}{h}$ ) - eta[3]·E - f) + mu·A[d]*;

$$dA_i := A_i \left( 0.03 - 2.000000000 \cdot 10^{-8} A_i - 0.0001 E \right) + 0.00005 A_d$$

- > *dT := s + T·(rho·V - n)*;

$$dT := 2 + T(0.00065 V - 1)$$

- > *dE := c·T - z·E*;

$$dE := -0.168 E + 2.6 T$$

- > *dV := q - r·V*;

$$dV := -2.6 V + 150000000$$

- > *ABC := solve({dA[d], dA[i], dT, dV, dE}, {A[d], A[i], T, V, E}) :*

- > *titep1 := ABC[1]*;

$titep1 := \{E = -0.0008254188366, T = -0.00005333475559, V = 5.769230769 \cdot 10^7, A_d = 0., A_i = 0.\}$

>  $titep2 := ABC[2];$

$titep2 := \{E = -0.0008254188366, T = -0.00005333475559, V = 5.769230769 \cdot 10^7, A_d = 0., A_i = 1.500004127 \cdot 10^6\}$

>  $titep3 := ABC[3];$

>  $with(DEtools) : with(linalg) : with(LinearAlgebra) : with(VectorCalculus) :$

>  $jac := jacobian([dA[d], dA[i], dV, dT, dE], [A[d], A[i], V, T, E]);$

$jac := \left[ \left[ -0.16005 - 1.666666667 \cdot 10^{-9} A_d - 0.2 E - \frac{1}{100000000} V, 0, -\frac{1}{100000000} A_d, 0, -0.2 A_d \right], \right.$   
 $\left. \left[ 0.00005, 0.03 - 4.000000000 \cdot 10^{-8} A_i - 0.0001 E, 0, 0, -0.0001 A_i \right], \right.$   
 $\left. \left[ 0, 0, -2.6, 0, 0 \right], \right.$   
 $\left. \left[ 0, 0, 0.00065 T, 0.00065 V - 1, 0 \right], \right.$   
 $\left. \left[ 0, 0, 0, 2.6, -0.168 \right] \right]$

>  $jac2 := subs(titep1, evalm(jac));$

$jac2 := \begin{bmatrix} -0.7368079931 & 0 & -0. & 0 & -0. \\ 0.00005 & 0.03000008254 & 0 & 0 & -0. \\ 0 & 0 & -2.6 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -3.466759113 \cdot 10^{-8} & 37499.00000 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 2.6 & -0.168 \end{bmatrix}$

>  $eigenvalues(jac2);$

$0.0300000825400000, -0.736807993100000, -0.168000000000000, 37499., -2.600000000000000$

>  $poli1 := collect(charpoly(jac2, \lambda), \lambda);$

$poli1 := 362.0587888 + \lambda^5 - 37495.52519 \lambda^4 - 1.302994508 \cdot 10^5 \lambda^3 - 88915.13117 \lambda^2 - 9282.849282 \lambda$

>  $b0 := factor(coeff(poli1, \lambda, 5));$

$b0 := 1$

>  $b1 := factor(coeff(poli1, \lambda, 4));$

$b1 := -37495.52519$

>  $b2 := factor(coeff(poli1, \lambda, 3));$

$b2 := -1.302994508 \cdot 10^5$

>  $b3 := factor(coeff(poli1, \lambda, 2));$

$$b3 := -88915.13117$$

> b4 := factor(coeff(poli1, λ, 1));

$$b4 := -9282.849282$$

> b5 := factor(coeff(poli1, λ, 0));

$$b5 := 362.0587888$$

• Analisis kestabilan pada titik kesetimbangan efek samping

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

>

y[1] := 0.01 : g := 1.2·10<sup>7</sup> : eta[1] := 0.2 : eta[2] := 10<sup>-8</sup> : mu := 0.00005 : b := 0.17 :  
y[2] := 0.2 : h := 10<sup>7</sup> : eta[3] := 0.0001 : f := 0.17 : s := 2 : rho := 0.00065 : n := 1 : c  
:= 2.6 : z := 0.168 : r := 2.6 : q := 5·10<sup>7</sup> :

> dA[d] := A[d]·(y[1]·(1 -  $\frac{A[d]}{g}$ ) - eta[1]·E - eta[2]·V - mu - b);

$$dA_d := A_d \left( -0.16005 - 8.333333333333333 \cdot 10^{-10} A_d - 0.2 E - \frac{1}{100000000} V \right)$$

> dA[i] := A[i]·(y[2]·(1 -  $\frac{A[i]}{h}$ ) - eta[3]·E - f) + mu·A[d];

$$dA_i := A_i \left( 0.03 - 2.0000000000 \cdot 10^{-8} A_i - 0.0001 E \right) + 0.00005 A_d$$

> dT := s + T·(rho·V - n);

$$dT := 2 + T(0.00065 V - 1)$$

> dE := c·T - z·E;

$$dE := -0.168 E + 2.6 T$$

> dV := q - r·V;

$$dV := -2.6 V + 50000000$$

> ABC := solve({dA[d], dA[i], dT, dV, dE}, {A[d], A[i], T, V, E}) :

>

> titep1 := ABC[1];

$$titep1 := \{E = -0.002476388587, T = -0.0001600128010, V = 1.923076923 \cdot 10^7, A_d = 0., A_i = 0.\}$$

> titep2 := ABC[2];

$$titep2 := \{E = -0.002476388587, T = -0.0001600128010, V = 1.923076923 \cdot 10^7, A_d = 0., A_i = 1.500012382 \cdot 10^6\}$$

> with(DEtools) : with(linalg) : with(LinearAlgebra) : with(VectorCalculus) :

> jac := jacobian([dA[d], dA[i], dT, dV, dE], [A[d], A[i], T, V, E]);

$$\begin{aligned}
 jac := & \left[ \left[ \left[ -0.16005 - 1.6666666667 \cdot 10^{-9} A_d - 0.2 E - \frac{1}{100000000} V, 0, 0, -\frac{1}{100000000} A_d, \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. -0.2 A_d \right], \right. \right. \\
 & \left[ 0.00005, 0.03 - 4.0000000000 \cdot 10^{-8} A_i - 0.0001 E, 0, 0, -0.0001 A_i \right], \\
 & \left[ 0, 0, 0.00065 V - 1, 0.00065 T, 0 \right], \\
 & \left[ 0, 0, 0, -2.6, 0 \right], \\
 & \left. \left. \left. \left[ 0, 0, 2.6, 0, -0.168 \right] \right] \right]
 \end{aligned}$$

> `jac2 := subs(titep2, evalm(jac));`

`jac2 :=`

$$\begin{bmatrix}
 -0.3518624146 & 0 & 0 & -0. & -0. \\
 0.00005 & -0.03000024764 & 0 & 0 & -150.0012382 \\
 0 & 0 & 12499.00000 & -1.040083206 \cdot 10^{-7} & 0 \\
 0 & 0 & 0 & -2.6 & 0 \\
 0 & 0 & 2.6 & 0 & -0.168
 \end{bmatrix}$$

> `eigenvalues(jac2);`

`-0.0300002476400000, -0.351862414600000, -0.168000000000000, 12499.,`  
`-2.600000000000000`

> `poli1 := collect(charpoly(jac2, λ), λ);`

`poli1 := -57.63092842 + λ5 - 12495.85014λ4 - 39368.62907λ3 - 18802.69724λ2`  
`- 2450.005710λ`

> `b0 := factor(coeff(poli1, λ, 5));`

`b0 := 1`

> `b1 := factor(coeff(poli1, λ, 4));`

`b1 := -12495.85014`

> `b2 := factor(coeff(poli1, λ, 3));`

`b2 := -39368.62907`

> `b3 := factor(coeff(poli1, λ, 2));`

`b3 := -18802.69724`

> `b4 := factor(coeff(poli1, λ, 1));`

`b4 := -2450.005710`

> `b5 := factor(coeff(poli1, λ, 0));`

`b5 := -57.63092842`

- Analisis kestabilan pada titik kesetimbangan endemik

*ANALISIS KESTABILAN TITIK KESETIMBANGAN SEL KANKER PROSTAT DENGAN  
VAKSINKURATIF Y4*

```

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

y[1] := 0.01 : g := 1.2·107 : eta[1] := 0.2 : eta[2] := 10-8 : mu := 0.00005 : b := 0.17 :
y[2] := 0.2 : h := 107 : eta[3] := 0.0001 : f := 0.17 : s := 2 : rho := 0.00065 : n := 1 : c
:= 2.6 : z := 0.168 : r := 2.6 : q := 5·10-7 :

>
dA[d] := A[d]·y[1]·(1 -  $\frac{A[d]}{g}$ ) - eta[1]·E·A[d] - eta[2]·V·A[d] - mu·A[d] - b·A[d];
dAd := 0.01 Ad (1 - 8.3333333333 10-8 Ad) - 0.2 E Ad -  $\frac{1}{100000000}$  V Ad - 0.17005 Ad

> dA[i] := A[i]·y[2]·(1 -  $\frac{A[i]}{h}$ ) - eta[3]·E·A[i] - f·A[i] + mu·A[d];
dAi := 0.2 Ai (1 -  $\frac{1}{10000000}$  Ai) - 0.0001 E Ai - 0.17 Ai + 0.00005 Ad

> dT := s + T·(rho·V - n);
dT := 2 + T(0.00065 V - 1)

> dE := c·T - z·E;
dE := -0.168 E + 2.6 T

> dV := q - r·V;
dV := -2.6 V +  $\frac{1}{2000000}$ 

> ABC := solve({dA[d], dA[i], dT, dV, dE}, {A[d], A[i], T, V, E}) :
>
> titep1 := ABC[1];
titep1 := {E = 30.95238096, T = 2.000000000, V = 1.923076923 10-7, Ad = 0., Ai = 0.}

> titep2 := ABC[2];
titep2 := {E = 30.95238096, T = 2.000000000, V = 1.923076923 10-7, Ad = 0., Ai
= 1.345238095 106}

> titep3 := ABC[3]
titep3 := {E = 30.95238096, T = 2.000000000, V = 1.923076923 10-7, Ad = -7.620631430 109,
Ai = 6.726190476 105 + 4.312674598 106 I}

>
titep4 := {E = 0.002476388587, T = 2.000000000, V = 1.923076923 107, Ad
= 4.222348975 108, Ai = 6.726190476 105 + 4.312674598 106 I}

titep4 := {E = 0.002476388587, T = 2.000000000, V = 1.923076923 107, Ad
= 4.222348975 108, Ai = 6.726190476 105 + 4.312674598 106 I}

```



```

> with(DEtools) : with(linalg) : with(LinearAlgebra) : with(VectorCalculus) :
> jac := jacobian([dA[d], dA[i], dT, dV, dE], [A[d], A[i], T, V, E]);
jac := [[ [-0.16005 - 1.666666667 10-9 Ad - 0.2 E -  $\frac{1}{100000000}$  V, 0, 0, - $\frac{1}{100000000}$  Ad,
          -0.2 Ad],
          [0.00005, 0.03 - 4.000000000 10-8 Ai - 0.0001 E, 0, 0, -0.0001 Ai],
          [0, 0, 0.00065 V - 1, 0.00065 T, 0],
          [0, 0, 0, -2.6, 0],
          [0, 0, 2.6, 0, -0.168]]]

> jac := subs(titep2, evalm(jac));
jac := [ [-6.350526192      0      0      -0.      -0.
          0.00005    -0.02690476190      0      0      -134.5238095
          0      0      -0.9999999999  0.001300000000      0
          0      0      0      -2.6      0
          0      0      2.6      0      -0.168 ]

>
> eigenvalues(jac);
-0.0269047619000000, -6.35052619200000, -0.168000000000000, -0.999999999900000,
-2.600000000000000

> poli1 := collect(charpoly(jac, λ), λ);
poli1 := 0.07463138379 + λ5 + 10.14543095 λ4 + 27.40581923 λ3 + 21.51898892 λ2
+ 3.333232029 λ

> b0 := factor(coeff(poli1, λ, 5));
          b0 := 1

> b1 := factor(coeff(poli1, λ, 4));
          b1 := 10.14543095

> b2 := factor(coeff(poli1, λ, 3));
          b2 := 27.40581923

> b3 := factor(coeff(poli1, λ, 2));
          b3 := 21.51898892

> b4 := factor(coeff(poli1, λ, 1));
          b4 := 3.333232029

> b5 := factor(coeff(poli1, λ, 0));
          b5 := 0.07463138379

```

#### Lampiran 4. M-Fille Untuk Simulasi Model Matematika Sel kanker Prostat tanpa vaksin dan dengan Vaksin

Simulasi numerik ketika  $q = 0$

```
function udot=saki1(~,u)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A1=u(1); M1=u(2); T1=u(3); V1=u(4); E1=u(5);
    dA1=A1*a*(1-(A1/g))-(d*E1*A1)-(j*A1*V1)-mu*A1-b*A1;
    dM1=M1*k*(1-(M1/h))-(e*E1*M1)-(f*M1)+(mu*A1);
    dT1=s+T1*y*V1-T1*n;
    dV1=q-r*V1;
    dE1=c*T1-z*E1;
    udot = [dA1; dM1; dT1; dV1; dE1];
end

function udot2=saki2(~,v)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A2=v(1); M2=v(2); T2=v(3); V2=v(4); E2=v(5);
    dA2=A2*a*(1-(A2/g))-(d*E2*A2)-(j*A2*V2)-mu*A2-b*A2;
    dM2=M2*k*(1-(M2/h))-(e*E2*M2)-(f*M2)+(mu*A2);
    dT2=s+T2*y*V2-T2*n;
    dV2=q-r*V2;
    dE2=c*T2-z*E2;
    udot2 = [dA2; dM2; dT2; dV2; dE2];
end

function udot3=saki3(~,w)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A3=w(1); M3=w(2); T3=w(3); V3=w(4); E3=w(5);
    dA3=A3*a*(1-(A3/g))-(d*E3*A3)-(j*A3*V3)-mu*A3-b*A3;
    dM3=M3*k*(1-(M3/h))-(e*E3*M3)-(f*M3)+(mu*A3);
    dT3=s+T3*y*V3-T3*n;
    dV3=q-r*V3;
    dE3=c*T3-z*E3;
    udot3 = [dA3; dM3; dT3; dV3; dE3];
end

clc; clear all;
global a b c d e f g h j k n s r y z mu q
a=0.01; g=1.2; d=0.002; j=0.1; mu=0.000005;
b=0.17; k=1.7; h=1.4; e=0.0001; f=0.17; s=2;
y=0.0065; n=1; c=2.3; z=0.168; r=2.6;
```

```
%SIMULASI 1
```

```
t1=20;
u1=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=5;
[t,usol]=ode45(@saki1,[0,t1],u1);
A1=usol(:,1); M1=usol(:,2); T1=usol(:,3); V1=usol(:,4);
E1=usol(:,5);
```

```
%SIMULASI 2
```

```
t2=20;
u2=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=10;
[tm,vsol]=ode45(@saki2,[0,t2],u2);
A2=vsol(:,1); M2=vsol(:,2); T2=vsol(:,3); V2=vsol(:,4);
E2=vsol(:,5);
```

```

%SIMULASI 3
t3=20;
u3=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=15;
[tn,wsol]=ode45(@saki3,[0,t3],u3);
A3=wsol(:,1); M3=wsol(:,2); T3=wsol(:,3); V3=wsol(:,4);
E3=wsol(:,5);

figure(1);
plot(t,A1,'r-','linewidth',2);hold on;
plot(tn,M3,'g','linewidth',2);
plot(t,T1,'k','linewidth',2);
plot(tn,E3,'b-','linewidth',2);hold off;
grid on; axis([0 20 0 20]);
grid on; xlabel('time(days)'); ylabel('cell');
legend('Sel Efektor','Sel Dendritik','Sel kanker prostat Ad','Sel
Kanker prostat Ai');

```

simulasi numerik ketika  $q = 5, q = 10, q = 15$

```

function udot=saki1(~,u)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A1=u(1); M1=u(2); T1=u(3); V1=u(4); E1=u(5);
    dA1=A1*a*(1-(A1/g))-(d*E1*A1)-(j*A1*V1)-mu*A1-b*A1;
    dM1=M1*k*(1-(M1/h))-(e*E1*M1)-(f*M1)+(mu*A1);
    dT1=s+T1*y*V1-T1*n;
    dV1=q-r*V1;
    dE1=c*T1-z*E1;
    udot = [dA1; dM1; dT1; dV1; dE1];
end

function udot2=saki2(~,v)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A2=v(1); M2=v(2); T2=v(3); V2=v(4); E2=v(5);
    dA2=A2*a*(1-(A2/g))-(d*E2*A2)-(j*A2*V2)-mu*A2-b*A2;
    dM2=M2*k*(1-(M2/h))-(e*E2*M2)-(f*M2)+(mu*A2);
    dT2=s+T2*y*V2-T2*n;
    dV2=q-r*V2;
    dE2=c*T2-z*E2;
    udot2 = [dA2; dM2; dT2; dV2; dE2];
end

function udot3=saki3(~,w)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A3=w(1); M3=w(2); T3=w(3); V3=w(4); E3=w(5);
    dA3=A3*a*(1-(A3/g))-(d*E3*A3)-(j*A3*V3)-mu*A3-b*A3;
    dM3=M3*k*(1-(M3/h))-(e*E3*M3)-(f*M3)+(mu*A3);
    dT3=s+T3*y*V3-T3*n;
    dV3=q-r*V3;
    dE3=c*T3-z*E3;
    udot3 = [dA3; dM3; dT3; dV3; dE3];
end

clc; clear all;
global a b c d e f g h j k n s r y z mu q
a=0.01; g=1.2; d=0.002; j=0.1; mu=0.000005;
b=0.17; k=1.7; h=1.4; e=0.0001; f=0.17; s=2;
y=0.0065; n=1; c=2.3; z=0.168; r=2.6;

```

```

%SIMULASI 1
t1=20;
u1=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=5;
[t,usol]=ode45(@saki1,[0,t1],u1);
A1=usol(:,1); M1=usol(:,2); T1=usol(:,3); V1=usol(:,4);
E1=usol(:,5);
%SIMULASI 2
t2=20;
u2=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=10;
[tm,vsol]=ode45(@saki2,[0,t2],u2);
A2=vsol(:,1); M2=vsol(:,2); T2=vsol(:,3); V2=vsol(:,4);
E2=vsol(:,5);
%SIMULASI 3
t3=20;
u3=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=15;
[tn,wsol]=ode45(@saki3,[0,t3],u3);
A3=wsol(:,1); M3=wsol(:,2); T3=wsol(:,3); V3=wsol(:,4);
E3=wsol(:,5);

figure(2)
plot(t,E1,'r-.','linewidth',2);hold on;
plot(tm,V2,'b-.','linewidth',2);
plot(tm,A2,'g','linewidth',2);
plot(tn,M3,'k','linewidth',2);
plot(tn,T3,'c','linewidth',2);hold off;
grid on;axis([0 20 0 20]);
grid on; xlabel('time(day)'); ylabel('cell');
legend('Vaksin kuratif','Sel Efektor','Sel Dendritik','Sel kanker
prostat Ad','Sel Kanker prostat Ai');

```

Simulasi numerik populasi sel kanker prostat  $Y_2$  dengan  $q = 5, q = 10, q = 15$

```

function udot=saki1(~,u)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A1=u(1); M1=u(2); T1=u(3); V1=u(4); E1=u(5);
    dA1=A1*a*(1-(A1/g))-(d*E1*A1)-(j*A1*V1)-mu*A1-b*A1;
    dM1=M1*k*(1-(M1/h))-(e*E1*M1)-(f*M1)+(mu*A1);
    dT1=s+T1*y*V1-T1*n;
    dV1=q-r*V1;
    dE1=c*T1-z*E1;
    udot = [dA1; dM1; dT1; dV1; dE1];
end

function udot2=saki2(~,v)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A2=v(1); M2=v(2); T2=v(3); V2=v(4); E2=v(5);
    dA2=A2*a*(1-(A2/g))-(d*E2*A2)-(j*A2*V2)-mu*A2-b*A2;
    dM2=M2*k*(1-(M2/h))-(e*E2*M2)-(f*M2)+(mu*A2);
    dT2=s+T2*y*V2-T2*n;
    dV2=q-r*V2;
    dE2=c*T2-z*E2;
    udot2 = [dA2; dM2; dT2; dV2; dE2];
end

function udot3=saki3(~,w)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu

```

```

A3=w(1); M3=w(2); T3=w(3); V3=w(4); E3=w(5);
dA3=A3*a*(1-(A3/g))-(d*E3*A3)-(j*A3*V3)-mu*A3-b*A3;
dM3=M3*k*(1-(M3/h))-(e*E3*M3)-(f*M3)+(mu*A3);
dT3=s+T3*y*V3-T3*n;
dV3=q-r*V3;
dE3=c*T3-z*E3;
udot3 = [dA3; dM3; dT3; dV3; dE3];
end

```

```

clc; clear all;
global a b c d e f g h j k n s r y z mu q
a=0.01; g=1.2; d=0.002; j=0.1; mu=0.000005;
b=0.17; k=1.7; h=1.4; e=0.0001; f=0.17; s=2;
y=0.0065; n=1; c=2.3; z=0.168; r=2.6;

```

```

%SIMULASI 1
t1=20;
u1=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=5;
[t,usol]=ode45(@saki1,[0,t1],u1);
A1=usol(:,1); M1=usol(:,2); T1=usol(:,3); V1=usol(:,4);
E1=usol(:,5);
%SIMULASI 2
t2=20;
u2=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=10;
[tm,vsol]=ode45(@saki2,[0,t2],u2);
A2=vsol(:,1); M2=vsol(:,2); T2=vsol(:,3); V2=vsol(:,4);
E2=vsol(:,5);
%SIMULASI 3
t3=20;
u3=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=15;
[tn,wsol]=ode45(@saki3,[0,t3],u3);
A3=wsol(:,1); M3=wsol(:,2); T3=wsol(:,3); V3=wsol(:,4);
E3=wsol(:,5);

```

```

figure(3);
plot(t,A1,'r-','linewidth',2);hold on;
plot(tm,A2,'g','linewidth',2);
plot(tn,A3,'k','linewidth',2);hold off;
grid on;axis([0 20 0 10]);
grid on; xlabel('time(day)'); ylabel('V(t)');
legend('q=5','q=10','q=15');

```

simulasi numerik populasi sel kanker prostat dengan ketika  $Y_4$  dengan  $q = 5, q = 10, q = 15$

```

function udot=saki1(~,u)
global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
A1=u(1); M1=u(2); T1=u(3); V1=u(4); E1=u(5);
dA1=A1*a*(1-(A1/g))-(d*E1*A1)-(j*A1*V1)-mu*A1-b*A1;
dM1=M1*k*(1-(M1/h))-(e*E1*M1)-(f*M1)+(mu*A1);
dT1=s+T1*y*V1-T1*n;
dV1=q-r*V1;
dE1=c*T1-z*E1;
udot = [dA1; dM1; dT1; dV1; dE1];
end

```

```

function udot2=saki2(~,v)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A2=v(1); M2=v(2); T2=v(3); V2=v(4); E2=v(5);
    dA2=A2*a*(1-(A2/g))-(d*E2*A2)-(j*A2*V2)-mu*A2-b*A2;
    dM2=M2*k*(1-(M2/h))-(e*E2*M2)-(f*M2)+(mu*A2);
    dT2=s+T2*y*V2-T2*n;
    dV2=q-r*V2;
    dE2=c*T2-z*E2;
    udot2 = [dA2; dM2; dT2; dV2; dE2];
end
function udot3=saki3(~,w)
    global a b c d e f g h j k n s q r y z mu
    A3=w(1); M3=w(2); T3=w(3); V3=w(4); E3=w(5);
    dA3=A3*a*(1-(A3/g))-(d*E3*A3)-(j*A3*V3)-mu*A3-b*A3;
    dM3=M3*k*(1-(M3/h))-(e*E3*M3)-(f*M3)+(mu*A3);
    dT3=s+T3*y*V3-T3*n;
    dV3=q-r*V3;
    dE3=c*T3-z*E3;
    udot3 = [dA3; dM3; dT3; dV3; dE3];
end

clc; clear all;
global a b c d e f g h j k n s r y z mu q
a=0.01; g=1.2; d=0.002; j=0.1; mu=0.000005;
b=0.17; k=1.7; h=1.4; e=0.0001; f=0.17; s=2;
y=0.0065; n=1; c=2.3; z=0.168; r=2.6;

%SIMULASI 1
t1=20;
u1=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=5;
[t,usol]=ode45(@saki1,[0,t1],u1);
A1=usol(:,1); M1=usol(:,2); T1=usol(:,3); V1=usol(:,4);
E1=usol(:,5);
%SIMULASI 2
t2=20;
u2=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=10;
[tm,vsol]=ode45(@saki2,[0,t2],u2);
A2=vsol(:,1); M2=vsol(:,2); T2=vsol(:,3); V2=vsol(:,4);
E2=vsol(:,5);
%SIMULASI 3
t3=20;
u3=[10; 9; 0.1; 0; 0.1];
q=15;
[tn,wsol]=ode45(@saki3,[0,t3],u3);
A3=wsol(:,1); M3=wsol(:,2); T3=wsol(:,3); V3=wsol(:,4);
E3=wsol(:,5);

figure(4)
plot(t,V1,'r','linewidth',2);hold on;
plot(tm,V2,'b','linewidth',2);
plot(tn,V3,'k','linewidth',2);hold off;
grid on;axis([0 20 0 10]);
grid on; xlabel('time(day)'); ylabel('V(t)');
legend('q=5','q=10','q=15');

```

## RIWAYAT HIDUP



Siti Sakinah Mawaddah, lahir di Kabupaten Lamongan, pada 23 November 1999. Biasa disapa dengan Sakinah, merupakan anak ke dua dari dua bersaudara dari pasangan Bapak Mustajab dan Ibu Azimatul Husnah (Almh.) yang bertempat tinggal di Desa Dukuhtunggal Kecamatan Glagah Kabupaten Lamongan.

Penulis telah menempuh pendidikan formal dimulai dari TK Tarbiyatul Wathon dan lulus pada tahun 2006. Selanjutnya menempuh pendidikan dasar di MI Tarbiyatul Wathon. Setelah itu melanjutkan sekolah menengah pertama di MTs Tarbiyatul Wathon dan lulus pada tahun 2015. Kemudian penulis melanjutkan sekolah menengah atas di MAN 1 GRESIK dan lulus pada tahun 2018. Pada tahun yang sama, penulis melanjutkan pendidikan di Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang pada Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi.



**KEMENTERIAN AGAMA RI**  
**UNIVERSITAS ISLAM NEGERI**  
**MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG**  
**FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**  
Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

**BUKTI KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Siti Sakinah Mawaddah  
NIM : 18610008  
Fakultas / Program Studi : Sains dan Teknologi / Matematika  
Judul Skripsi : Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif  
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, M.Si.  
Pembimbing II : Ach. Nasichuddin. M.A

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	18 November 2022	Konsultasi Bab I	1.
2.	19 November 2022	Konsultasi Bab II,III	2.
3.	22 November 2022	Konsultasi Keagamaan	3.
4.	21 Desember 2022	ACC Bab I, II, III	4.
5.	23 Desember 2022	Konsultasi Bab IV	5.
6.	24 Desember 2022	Konsultasi Bab V	6.
7.	26 Desember 2022	Konsultasi Keagamaan	7.
8.	23 Februari 2023	ACC Revisi Seminar Proposal	8.
9.	7 Maret 2023	Konsultasi Bab IV	9.
10.	3 Maret 2023	Konsultasi Bab IV dan V	10.
11.	9 Maret 2023	Konsultasi Keagamaan	11.
12.	05 April 2023	Konsultasi Bab V	12.
13.	24 Mei 2023	Konsultasi Revisi Bab I-V	13.
14.	15 Juni 2023	ACC Revisi Seminar Hasil	14.
15.	19 Juni 2023	ACC Revisi Bab I-V	15.





**KEMENTERIAN AGAMA RI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI**

Jl. Gajayana No.50 Dinoyo Malang Telp. / Fax. (0341)558933

16.	26 Juni 2023	ACC Keagamaan	16.
17.	26 Juni 2023	ACC Keseluruhan	17.

Malang, 23 Juni 2023

Mengetahui,

Ketua Program Studi Matematika

Dr. Elly Susanti, M.Sc

NIP. 19741129 200012 2 005