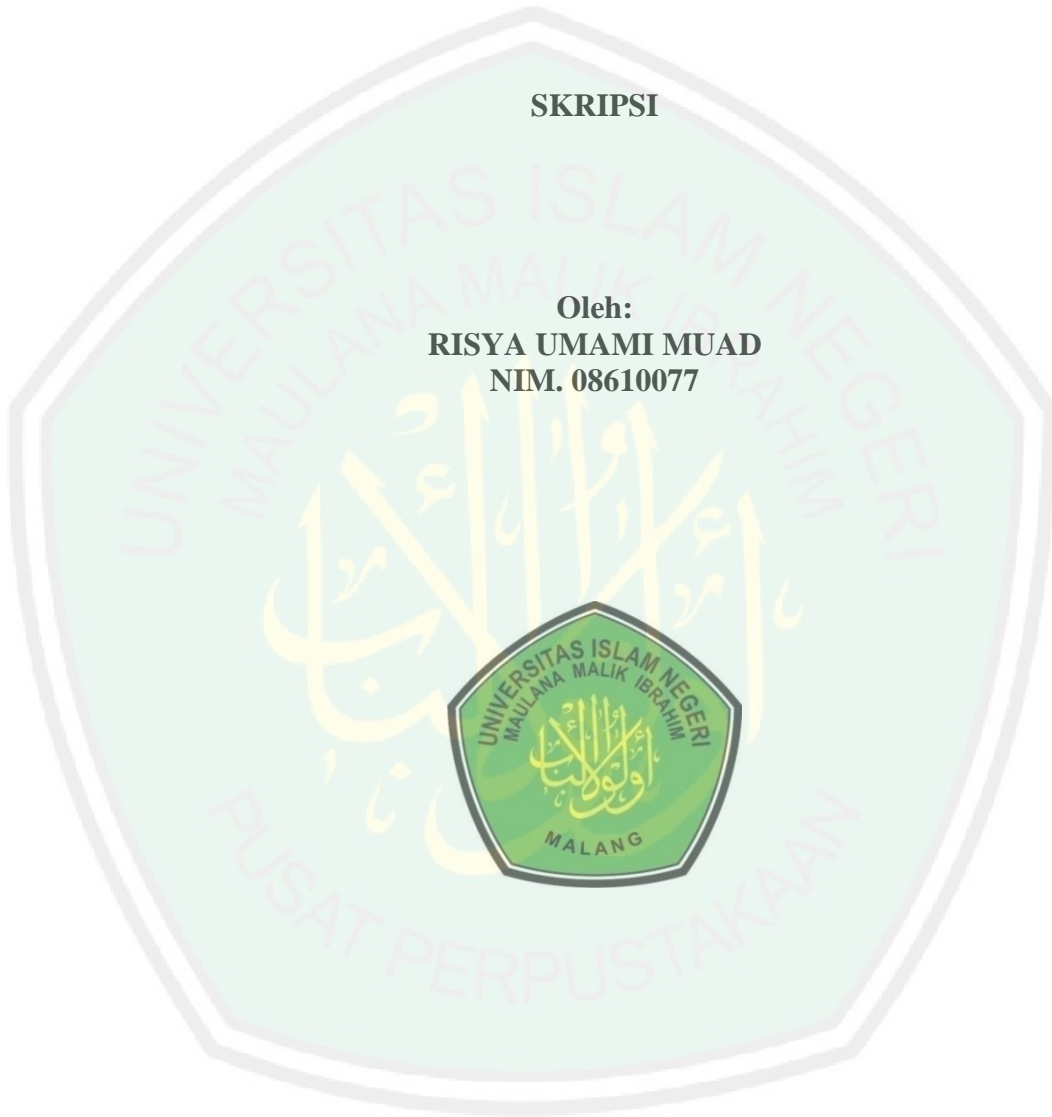


**ANALISIS PERBANDINGAN PERILAKU MODEL PENYEBARAN  
SEL TUMOR DENGAN TERAPI VIRUS *ONCOLYTIC*  
SECARA DISKRIT DAN KONTINU**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**RISYA UMAMI MUAD**  
**NIM. 08610077**



**JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2012**

**ANALISIS PERBANDINGAN PERILAKU MODEL PENYEBARAN  
SEL TUMOR DENGAN TERAPI VIRUS *ONCOLYTIC*  
SECARA DISKRIT DAN KONTINU**

**SKRIPSI**

Diajukan kepada:  
Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang  
untuk Memenuhi Salah Satu Persyaratan  
dalam Memperoleh Gelar Sarjana Sains (S.Si)

Oleh:  
**RISYA UMAMI MUAD**  
NIM. 08610077

**JURUSAN MATEMATIKA  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM  
MALANG  
2012**

**ANALISIS PERBANDINGAN PERILAKU MODEL PENYEBARAN  
SEL TUMOR DENGAN TERAPI VIRUS *ONCOLYTIC*  
SECARA DISKRIT DAN KONTINU**

**SKRIPSI**

Oleh:  
**RISYA UMAMI MUAD**  
**NIM. 08610077**

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji:  
Tanggal: 26 September 2012

Pembimbing I,

Pembimbing II,

Dr. Usman Pagalay, Drs., M.Si  
NIP. 1965041 200312 1 001

Abdul Aziz, M.Si  
NIP. 19760318 200604 1 002

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd  
NIP. 19751006 200312 1 001

**ANALISIS PERBANDINGAN PERILAKU MODEL PENYEBARAN  
SEL TUMOR DENGAN TERAPI VIRUS *ONCOLYTIC*  
SECARA DISKRIT DAN KONTINU**

**SKRIPSI**

**Oleh:**  
**RISYA UMAMI MUAD**  
**NIM. 08610077**

Skripsi ini telah dipertahankan di depan Dewan Penguji dan dinyatakan diterima sebagai salah satu persyaratan dalam memperoleh gelar Sarjana Sains (S.Si)

Tanggal: 7 November 2012

Susunan Dewan  
Penguji

TandaTangan

- |                  |   |       |
|------------------|---|-------|
| 1. Penguji Utama | : <u>Ari Kusumastuti, S.Si, M.Pd</u><br>NIP. 19770521 200501 2 004  | _____ |
| 2. Ketua         | : <u>Abdussakir, M.Pd</u><br>NIP. 19751006 200312 1 001             | _____ |
| 3. Sekretaris    | : <u>Dr. Usman Pagalay, Drs., M.Si</u><br>NIP. 1965041 200312 1 001 | _____ |
| 4. Anggota       | : <u>Abdul Aziz, M.Si</u><br>NIP. 19760318 200604 1 002             | _____ |

Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd  
NIP. 19751006 200312 1 001

## PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Risya Umami Muad

NIM : 08610077

Jurusan : Matematika

Fakultas : Sains dan Teknologi

Judul Skripsi : Analisis Perbandingan Perilaku Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic* secara Diskrit dan Kontinu

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

Malang, 26 September 2012  
Yang membuat pernyataan,

Risya Umami Muad  
NIM. 08610077

## MOTTO

"خير الناس انفعهم للناس"

*"Sebaik-baik manusia adalah yang  
bermanfaat bagi manusia lainnya" (HR. Bukhori)*

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٥﴾ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٦﴾

*"Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan.*

*Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan".*

*"(QS. Al-Insyirah:5-6)*

## **PERSEMBAHAN**

*Karya tulis ini penulis persembahkan  
untuk:*

**Ayahanda dan ibunda tercinta,  
Abdul Mu'ad dan Wasiatun  
yang selalu menjadi inspirasi dan semangat bagi penulis,  
yang selalu memberikan doa, dukungan  
dan kasih sayang yang tiada tara,  
Adik-adik tersayang, M. Hamdan Habibie dan  
M. Ch. Zaidanil Muttaqin yang selalu menjadi  
penyemangat bagi penulis.**



## KATA PENGANTAR



*Assalamu'alaikum Wr.Wb.*

Puji syukur ke hadirat Allah SWT yang telah melimpahkan rahmat, taufik dan hidayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan penulisan skripsi yang berjudul “Analisis Perbandingan Perilaku Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic* secara Diskrit dan Kontinu”. Shalawat dan salam senantiasa penulis persembahkan kepada Rasulullah Muhammad SAW, yang menjadi suri tauladan dan inspirasi bagi seluruh umat.

Tidak lupa pula ucapan terimakasih kepada semua pihak yang telah membantu penulis, sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan. Dengan hormat penulis ucapkan terimakasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Imam Suprayogo, selaku Rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
2. Prof. Drs. Sutiman B. Sumitro, SU., DSc, selaku Dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Abdussakir, M.Pd, selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
4. Dr. Usman Pagalay, Drs., M.Si, selaku dosen pembimbing sains yang telah membimbing dan mengarahkan penulis dalam menyelesaikan penulisan skripsi.
5. Abdul Aziz, M.Si, selaku dosen pembimbing agama.
6. Ari Kusumastuti, S.Si, M.Pd dan Abdussakir, M.Pd, selaku penguji skripsi.

7. Seluruh Dosen Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang yang telah memberikan ilmu pengetahuan kepada penulis selama di bangku kuliah, serta seluruh karyawan dan staf Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
8. Bapak Abdul Mu'ad dan Ibu Wasiatun, selaku kedua orang tua, terima kasih atas kesabaran dan keikhlasan beliau dalam memberikan semangat serta dukungan baik materiil, moril maupun spirituil, sehingga penulisan tugas akhir ini dapat terselesaikan.
9. M. Hamdan Habibie dan M. Ch. Zaidanil Muttaqin, selaku adik tercinta.
10. Kakak Tutuk May Frisky, selaku orang terdekat, terimakasih atas perhatian, do'a dan dukungannya selama penulisan skripsi ini.
11. Seluruh keluarga besar di Rowo Tengah-Jember.
12. Alfiatin Arif, Faridah Arifin, Nurul Wahidah, Nur Miftahul Hidayati, Siti Aminah, Dewi Ismyatun Na'imah, Anjarwati Resti Prastiwi, Emilda Fahrur Nisa', Siti Cholisna dan Nurul Hijriyah selaku teman seperjuangan dan seluruh teman di Jurusan Matematika angkatan 2008.
13. Oktavia Nurma Sari, Ririn Kholifah, Sri Hartini, selaku teman terdekat yang selalu memberikan semangat, do'a dan dukungannya.
14. Siti Halimah, Puji Astuti, Reny Zumdudiyah, Rully Dwi Ariska, Siti Anisah Nayyiroh, Rahma Nauma Hanum, Reny Nur Fikasari, selaku teman seperjuangan di kamar 30 Mabna Khodijah Al-Kubra 2012.
15. Semua pihak yang tidak mungkin penulis sebutkan satu persatu, atas keikhlasan bantuan moril dan spirituil.

Semoga penulisan skripsi ini senantiasa mendapat ridho dan berkah dari Allah SWT, serta dapat bermanfaat bagi penulis khususnya dan pembaca pada umumnya. Amin.

*Wassalamu'alaikum Wr.Wb.*

Malang, 26 September 2012

Penulis



## DAFTAR ISI

<b>HALAMAN JUDUL</b>	
<b>HALAMAN PENGAJUAN</b>	
<b>HALAMAN PERSETUJUAN</b>	
<b>HALAMAN PENGESAHAN</b>	
<b>PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN</b>	
<b>MOTTO</b>	
<b>HALAMAN PERSEMBAHAN</b>	
<b>KATA PENGANTAR</b> .....	viii
<b>DAFTAR ISI</b> .....	xi
<b>DAFTAR GAMBAR</b> .....	xiii
<b>DAFTAR LAMPIRAN</b> .....	xiv
<b>ABSTRAK</b> .....	xv
<b>ABSTRACT</b> .....	xvi
<b>ملخص البحث</b> .....	xvii
<b>BAB I PENDAHULUAN</b>	
1.1 Latar Belakang.....	1
1.2 Rumusan Masalah.....	4
1.3 Tujuan Penelitian.....	5
1.4 Manfaat Penelitian.....	5
1.5 Batasan Masalah.....	5
1.6 Metode Penelitian.....	5
1.7 Sistematika Penulisan.....	6
<b>BAB II TINJAUAN PUSTAKA</b>	
2.1 Analisis Teoritik Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus <i>Oncolytic</i> .....	8
2.2 Analisis Matematik Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus <i>Oncolytic</i> .....	16
2.2.1 Analisis Sistem Persamaan Diferensial Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus <i>Oncolytic</i> .....	16
2.2.2 Analisis Kelinieran Sistem Persamaan Diferensial Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus <i>Oncolytic</i> .....	18
2.2.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen.....	21
2.2.4 Titik Tetap dan Analisis Kestabilan Titik Tetap.....	22
2.3 Persamaan Beda.....	23
2.3.1 Titik Tetap dan Analisis Kestabilan Titik Tetap.....	25
2.4 Model Kontinu dan Model Diskrit.....	26
2.5 Kajian Ke-Islaman tentang Kesehatan dan Pendekatan Model Matematika.....	28

<b>BAB III PEMBAHASAN</b>	
3.1 Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus <i>Oncolytic</i> .....	34
3.1.1 Diskritisasi Model .....	34
3.1.2 Analisis Perbandingan Pola Perkembangan Variabel pada Model Diskrit dan Model Kontinu .....	37
3.1.3 Analisis Perbandingan Pengaruh Infeksi Virus <i>Oncolytic</i> terhadap Sel Tumor pada Model Diskrit dan Kontinu.....	40
<b>BAB IV PENUTUP</b>	
4.1 Kesimpulan .....	49
4.2 Saran.....	50
<b>DAFTAR PUSTAKA</b> .....	51
<b>LAMPIRAN</b> .....	52



## DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1 Penginfeksian Virus <i>Oncolytic</i> terhadap Sel Tumor .....	8
Gambar 2.2 Mekanisme Molekuler Penginfeksian Virus <i>Oncolytic</i> terhadap Sel Tumor .....	9
Gambar 2.3 Bagan Alir Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus <i>Oncolytic</i> .....	11
Gambar 3.1 Grafik Diskrit dan Kontinu Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus <i>Oncolytic</i> dengan Parameter $\beta = 1.5$ ; $\delta = 0.3$ , $\gamma = 2.5$ , Nilai Awal $(X_0, Y_0) = (0.1, 0.1)$ dan $0 \leq t \leq 20$ .....	38
Gambar 3.2 Grafik Dinamika Populasi Model Kontinu Sel Tumor Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus <i>Oncolytic</i> di Sekitar Titik Kesetimbangan...	45
Gambar 3.3 Grafik Dinamika Populasi Model Diskrit Sel Tumor Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus <i>Oncolytic</i> di Sekitar Titik Kesetimbangan...	47

## DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1 Program MATLAB untuk Grafik Diskrit pada Gambar 3.1 .....	52
Lampiran 2 Program MATLAB untuk Grafik Kontinu pada Gambar 3.1.....	53
Lampiran 3 Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Kontinu Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus <i>Oncolytic</i> di Sekitar Titik Keseimbangan pada Gambar 3.2 (a.1) dan (b.1).....	54
Lampiran 4 Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Kontinu Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus <i>Oncolytic</i> di Sekitar Titik Keseimbangan pada Gambar 3.2 (a.2) dan (b.2).....	55
Lampiran 5 Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Kontinu Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus <i>Oncolytic</i> di Sekitar Titik Keseimbangan pada Gambar 3.2 (a.3) dan (b.3).....	56
Lampiran 6 Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Diskrit Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus <i>Oncolytic</i> di Sekitar Titik Keseimbangan dengan $h = 0.01$ pada Gambar 3.3 (a.1) dan (b.1) ..	57
Lampiran 7 Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Diskrit Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus <i>Oncolytic</i> di Sekitar Titik Keseimbangan dengan $h = 0.01$ pada Gambar 3.3 (a.2) dan (b.2) ...	58
Lampiran 8 Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Diskrit Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus <i>Oncolytic</i> di Sekitar Titik Keseimbangan dengan $h = 0.01$ pada Gambar 3.3 (a.3) dan (b.3) .....	59

## ABSTRAK

Muad, Risyia Umami. 2012. **Analisis Perbandingan Perilaku Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic* secara Diskrit dan Kontinu.** Skripsi. Jurusan Matematika. Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang. Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, Drs., M.Si. (II) Abdul Aziz, M.Si.

**Kata kunci:** model diskrit, model kontinu, sel tumor, virus *oncolytic*.

Permasalahan dalam kehidupan nyata dapat dianalisis dalam bentuk model matematika. Dalam bahasa matematika, suatu masalah menjadi lebih mudah untuk disajikan, dipahami, dianalisis, dan dipecahkan. Menganalisis model matematika dapat dinyatakan dalam dua bentuk, yaitu model diskrit dan kontinu. Model diskrit disajikan dalam persamaan beda, sedangkan model kontinu disajikan dalam bentuk persamaan diferensial. Model diskrit dapat diperoleh dengan mentransformasikan model kontinu ke dalam model diskrit dengan melakukan diskritisasi model. Adapun model yang digunakan dalam skripsi ini adalah model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*.

Inti dari penelitian ini adalah menganalisis perilaku model diskrit dan kontinu pada model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*. Adapun tahap dalam penelitian ini adalah mengkonstruksi model kontinu ke dalam bentuk model diskrit. Kemudian dilakukan simulasi untuk model diskrit dan model kontinunya.

Hasil dari penelitian ini adalah diperoleh model diskrit dari penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*:  $x_{n+1} = x_n(1 + h(1 - (x_n + y_n)) - \frac{\beta h y_n}{x_n + y_n})$ ,  $y_{n+1} = y_n(1 + h\gamma(1 - (x_n + y_n)) + \frac{\beta h x_n}{x_n + y_n} - \delta h)$  dengan  $n \in N$  dan  $h \rightarrow 0$ . Untuk menganalisis model kontinu dan model diskrit pada model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* diperoleh tiga titik kesetimbangan yaitu,  $E_1 = (0,0)$ ,  $E_2 = (0, \frac{\gamma - \delta}{\gamma})$ ,  $E_3 = (1, 0)$ . Dengan mensubstitusikan parameter  $\beta = 1.5$ ;  $\delta = 0.3$  dan  $\gamma = 2.5$ , maka diperoleh titik kesetimbangan  $E_1 = (0,0)$ ,  $E_2 = (0, 0.88)$ ,  $E_3 = (1, 0)$ . Titik kesetimbangan yang pertama bersifat tak stabil, titik kesetimbangan kedua bersifat stabil sedangkan untuk titik kesetimbangan yang ketiga bersifat sadel. Kecenderungan kurva perkembangan dinamika populasi pada model kontinu dan diskrit hampir sama, yaitu saat kondisi tidak adanya terapi semua populasi beresilasi stabil. Sedangkan saat kondisi adanya terapi yang sempurna, populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* pada awalnya meningkat kemudian mencapai titik kesetimbangannya seiring dengan menurunnya jumlah populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*.

## ABSTRACT

Muad, Risya Umami. 2012. **Comparison Analysis of Tumor Cell Spread Model Action with *Oncolytic* Virotherapy Discretely and Continuously**. Thesis. Mathematics Programme. Faculty of Science and Technology. The State of Islamic University Maulana Malik Ibrahim of Malang.  
Supervisors are: 1. Dr. Usman Pagalay, Drs., M.Si  
2. Abdul Aziz, M.Si

**Key words:** discrete model, continuous model, tumor cell, *oncolytic* virus.

The problem of the real life can be analyzed in mathematical modeling. In the mathematics language, that problem is come easier to be presented, understood, analyzed and solved. Mathematical modeling can be analyzed in two forms, they are discrete and continuous model. The discrete model is presented to difference equation, and the continuous model is presented to differential equation. The discrete model can be obtained by transforming the continuous model into discrete model with discretization model. This thesis used a model of tumor cell spread model with *oncolytic* virotherapy.

The main topic of this research is analyzing tumor cell spread model action with *oncolytic* virotherapy on discrete and continuous model. The first step of this research is constructing continuous model toward discrete model. Then simulating to discrete model and continuous model.

The result of this research obtained the discrete model from tumor cell spread with *oncolytic* virus:  $x_{n+1} = x_n(1 + h(1 - (x_n + y_n)) - \frac{\beta h y_n}{x_n + y_n})$ ,  $y_{n+1} = y_n(1 + h\gamma(1 - (x_n + y_n)) + \frac{\beta h x_n}{x_n + y_n} - \delta h)$  with  $n \in N$  and  $h \rightarrow 0$ . To Analyze continuous and discrete tumor cell spread model with *oncolytic* virotherapy has obtained three fixed points, they have  $E_1 = (0,0)$ ,  $E_2 = (0, \frac{\gamma - \delta}{\gamma})$ ,  $E_3 = (1, 0)$ . With substituting the parameters  $\beta = 1.5$ ;  $\delta = 0.3$  and  $\gamma = 2.5$ , so the fixed points has obtained  $E_1 = (0,0)$ ,  $E_2 = (0, 0.88)$ ,  $E_3 = (1, 0)$ . The first fixed point is unstable, the second fixed point is stable, and the third fixed point is a saddle. The trending curve of the dynamic population growth in continuous and discrete model is as same, if no therapy, all populations was oscillating to be stable. If there is perfect therapy, the tumor cell population infected by *oncolytic* virus were increasing, then reaching fixed point along with the declining tumor cell population that uninfected *oncolytic* virus.

## ملخص البحث

معد، ريشا أممي. ٢٠١٢. تحليل مقارن للنموذج توزيع خلايا ورم السلوك العلاج من الفيروسات *Oncolytic* بمفصلة و مستمرة. بحث الجامعي. شعبة الرياضيات، كلية العلوم و التكنولوجيا. جامعة مولانا مالك إبراهيم الإسلامية الحكومية مالانج. مشريف: (١) عثمان فكلي الماجستير في العلوم (٢) عبد العزيز الماجستير

**الكلمة الرئيسية:** النماذج المنفصلة والمستمرة و الخلايا السرطانية و *oncolytic*

المشكلة الواقعية مستطاعة القيام بتحليل في النماذج الرياضية. في اللغة الرياضيات مشكلة تكون سهلة لعرضها و تحليلها و لمعالجتها. و تحليل النماذج الرياضية يمكن التعبير عنها شكلين يعني النماذج المنفصلة والمستمرة. النماذج المنفصلة عرض الفرق المعادلة، و أما النماذج المستمرة عرضه المعادلات التفاضلية. و النماذج المنفصلة حصلت عن طريق تحويل النماذج المستمرة إلى النماذج المنفصلة بالقيام تقريد النماذج. النماذج المستخدمة في هذا البحث نموذج من انتشار الخلايا السرطانية للعلاج الفيروس *oncolytic*. هذا البحث هو تحليل سلوك النموذج من النماذج المنفصلة والمستمرة من انتشار الخلايا السرطانية للعلاج *oncolytic*. المرحلة في هذا البحث هو بناء نموذج مستمر في شكل نماذج منفصلة. ثم القيام المحاكاة لنماذج منفصلة و النموذج مستمر. من نتائج البحث المحصول نماذج منفصلة من من انتشار الخلايا السرطانية للعلاج

$$x_{n+1} = x_n(1 + h(1 - (x_n + y_n))) - \frac{h y_n}{x_n + y_n} \quad :oncolytic$$

$$y_{n+1} = y_n(1 + h\gamma(1 - (x_n + y_n))) + \frac{h x_n}{x_n + y_n} - \delta h$$

مستمر و نماذج منفصلة من انتشار الخلايا السرطانية للعلاج *oncolytic* محصول نقطة التوازن  $E_1 = (0,0), E_2 = (0, \frac{\gamma-\delta}{\gamma}), E_3 = (1,0)$ . استبدال المعلمات  $\delta = 0.3$ ;  $\beta = 1.5$  و  $\gamma = 2.5$ , محصول نقطة التوازن  $E_1 = (0,0), E_2 = (0, 0.88), E_3 = (1,0)$ . نقطة التوازن الأول غير مستقرة، و نقطة التوازن الثاني مستقرة و نقطة التوازن الثالث سرج. منحنى اتجاه النمو للديناميات السكانية في نماذج مستمرة و منفصلة هو نفسه تقريبا، عندما غياب العلاج جميع السكان مستقرة تتأرجح. وفي الوقت نفسه، وعندما كانت الظروف مثالية العلاج، إصابة السكان *oncolytic* الخلايا حال الورم زيادة في البداية ثم وصلت نقطة توازن مع انخفاض عدد السكان من الخلايا السرطانية التي لم يتم الإصابة بـ *oncolytic*.



## BAB I

### PENDAHULUAN

#### 1.1 Latar Belakang

Selama ini virus dikenal sebagai penyebab utama terjadinya berbagai penyakit. Namun, penelitian terbaru menunjukkan bahwa ada beberapa virus yang dapat dijadikan sebagai terapi pengobatan. Virus yang dianggap sebagai sesuatu yang membahayakan, ternyata dapat dijadikan sebagai terapi pengobatan. Hal ini menunjukkan bahwa Allah SWT menciptakan segala sesuatu pasti ada manfaatnya. Sesuai dengan firman-Nya yang berbunyi

الَّذِينَ يَذْكُرُونَ اللَّهَ قِيَمًا وَقُعُودًا وَعَلَىٰ جُنُوبِهِمْ وَيَتَفَكَّرُونَ فِي خَلْقِ السَّمَوَاتِ وَالْأَرْضِ رَبَّنَا مَا خَلَقْتَ هَذَا بَطْلًا سُبْحَانَكَ فَقِنَا عَذَابَ النَّارِ ﴿١٩١﴾

Artinya:

*”(Yaitu) orang-orang yang mengingat Allah sambil berdiri atau duduk atau dalam keadan berbaring dan mereka memikirkan tentang penciptaan langit dan bumi (seraya berkata): ”Ya Tuhan kami, tiadalah Engkau menciptakan ini dengan sia-sia, Maha Suci Engkau, maka peliharalah kami dari siksa neraka” (Q.S. Al-Imran:191).*

Dari ayat ini dapat dipahami bahwa Allah SWT menciptakan segala sesuatu tidak ada yang sia-sia. Pasti ada manfaat yang terkandung di dalamnya baik secara langsung maupun tidak langsung.

Salah satu virus yang dapat dijadikan sebagai terapi pengobatan adalah virus *oncolytic*. Virus ini adalah virus anti tumor yang dapat menginfeksi dan membunuh sel-sel tumor tanpa merusak sel-sel normal. Penginfeksian virus ini menyebabkan inflamasi/radang dan limfosit menembus ke dalam tumor dengan antigen sehingga

menyebabkan peningkatan rangsangan pada *necrosis* tumor yang menjadi faktor kematian sel tumor (Novozhilov, 2006).

Dalam kehidupan ini manusia pasti menghadapi berbagai resiko penyakit, dan ini sudah menjadi karakter dasar manusia. Namun Allah tidak menurunkan penyakit, kecuali disertai dengan obat penawarnya (Zaghlul, 2011:160). Sebagaimana Allah SWT berfirman dalam surat As-Syu'ara ayat 80:

وَإِذَا مَرَّضْتُ فَهُوَ يَشْفِينِ ﴿٨٠﴾

Artinya:

“Dan apabila aku sakit, Dialah yang menyembuhkan aku” (QS.As-Syu'ara: 80).

Dijelaskan juga dalam hadits sebagai berikut, dari Jabir r. a, dari Rasulullah SAW bahwasanya beliau bersabda:

“Setiap penyakit pasti ada obatnya. Apabila sudah ditemukan obat yang tepat untuk suatu penyakit, maka sembuhlah penyakit itu dengan izin Allah Azza wa Jalla.” {Muslim 7/12} (Nashiruddin, 2006:193).

Ayat dan hadits tersebut menjelaskan bahwa setiap Allah SWT menurunkan suatu penyakit pasti disertai dengan menurunkan obatnya, manusia hanya dapat berusaha dan berdoa untuk menemukan obat yang sesuai bagi setiap penyakit tersebut. Jika obat tersebut sudah ditemukan maka atas izin Allah SWT pasti penyakit tersebut akan sembuh.

Salah satu bentuk rasa syukur atas nikmat ilmu yang Allah SWT berikan yaitu dengan menganalisis masalah penyebaran penyakit tersebut dalam bentuk model matematika. Karena dalam bahasa matematika, suatu masalah dapat menjadi lebih sederhana untuk disajikan, dipahami, dianalisis, dan dipecahkan. Untuk keperluan

tersebut, pertama dicari pokok masalahnya, kemudian dibuat rumusan atau model matematikanya (Purwanto, 1998:1).

Menganalisis permasalahan model matematika dapat dinyatakan dalam dua bentuk, yaitu model diskrit dan kontinu. Model diskrit disajikan dalam bentuk persamaan beda, sedangkan model kontinu disajikan dalam bentuk persamaan diferensial (Meyer, 1985:325).

Model yang digunakan dalam penelitian ini adalah model dinamika penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*, yaitu:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dX}{dt} &= r_1 X \left( 1 - \frac{X+Y}{K} \right) - \frac{bXY}{X+Y} \\ \frac{dY}{dt} &= r_2 Y \left( 1 - \frac{X+Y}{K} \right) + \frac{bXY}{X+Y} - aY \end{aligned} \right\} \quad (1.1)$$

dengan  $X$  adalah populasi sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* dan  $Y$  adalah populasi sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic* (Novozhilov, 2006).

Dari persamaan (1.1) kemudian dilakukan penskalaan model dengan mengubah  $(X(t), Y(t), t) \rightarrow (\frac{x(\tau)}{K}, \frac{y(\tau)}{K}, \tau = r_1 t)$ , sehingga persamaan tersebut menjadi

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx}{d\tau} &= x(1 - (x + y)) - \frac{\beta xy}{x+y} \\ \frac{dy}{d\tau} &= \gamma y(1 - (x + y)) + \frac{\beta xy}{x+y} - \delta y \end{aligned} \right\} \quad (1.2)$$

dengan  $\beta = \frac{b}{r_1}, \delta = \frac{a}{r_1}, \gamma = \frac{r_2}{r_1}$  dan  $\beta$  adalah daya dukung lingkungan dari laju penggandaan virus dengan sel tumor tidak terinfeksi virus *oncolytic*,  $\delta$  adalah laju kematian alami sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*, serta  $\gamma$  adalah laju pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi virus *oncolytic* dengan sel tumor terinfeksi virus *oncolytic*.

Menurut Hikmah Rahmah (2009), pemberian parameter yang berbeda akan menunjukkan berbagai perilaku dari sel tumor. Dengan memberikan nilai parameter  $\beta > \delta$  maka kurva yang didapat akan memenuhi kondisi yang diinginkan yaitu, kondisi dimana sel tumor terinfeksi virus, karena kondisi tersebut akan mematikan sel tumor di dalam tubuh. Sehingga dipilih nilai parameter  $\beta = 1.5$ ,  $\delta = 0.3$  dan  $\gamma = 2.5$ .

Model dinamik kontinu penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* sebelumnya telah diteliti oleh Hikmah Rahmah (2009), yaitu menganalisis model dengan melihat perilaku solusi dengan cara mencari kestabilan sistem di sekitar titik kesetimbangannya. Perilaku dari sistem dinamik model tersebut dapat dilihat dari kurva selesaian secara matematikanya. Sedangkan titik kesetimbangan yang diperoleh akan stabil dan tidak stabil pada kondisi tertentu.

Dalam penelitian ini model dinamik kontinu penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* ditransformasikan ke dalam bentuk model diskrit dengan melakukan diskritisasi model. Kemudian dilakukan simulasi untuk model diskrit dan model kontinunya. Sebagaimana uraian di atas peneliti tertarik untuk melakukan penelitian yang berjudul "Analisis Perbandingan Perilaku Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic* secara Diskrit dan Kontinu".

## 1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka rumusan masalah dalam penelitian ini adalah "Bagaimana perilaku model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* secara diskrit dan kontinu?".

### 1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas maka tujuan penelitian ini adalah untuk menganalisis perilaku model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* secara diskrit dan kontinu.

### 1.4 Manfaat Penelitian

Penulisan skripsi ini diharapkan dapat membantu peneliti-peneliti di lapangan dalam menganalisis masalah penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*. Serta dapat menambah wawasan keilmuan khususnya pada bidang pemodelan matematika dan sistem dinamik.

### 1.5 Batasan Masalah

Batasan masalah dalam penelitian ini adalah

1. Parameter model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* yang digunakan adalah  $\beta = 1.5$ ,  $\delta = 0.3$  dan  $\gamma = 2.5$ .
2. Besar interval yang diberikan pada model diskrit adalah  $h = 0.1; 0.01; 0.001; 0.0001$ .

### 1.6 Metode Penelitian

Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah studi literatur, yaitu dengan menelaah buku, jurnal dan literatur lain yang bersifat mendukung. Adapun rincian dari langkah penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Diskritisasi model kontinu.
2. Mensimulasikan grafik model diskrit
3. Membandingkan pola perkembangan variabel pada model diskrit dan model kontinu.
4. Membandingkan pengaruh infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor pada model diskrit dan model kontinu.

### 1.7 Sistematika Penulisan

Penulisan skripsi ini menggunakan sistematika yang terbagi menjadi empat bab. Masing-masing bab terdiri dari sub bab sebagai berikut:

#### BAB I PENDAHULUAN

Pada bab ini diuraikan tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, manfaat penelitian, batasan masalah, metode penelitian dan sistematika penulisan.

#### BAB II TINJAUAN PUSTAKA

Pada bab ini akan dijelaskan tentang gambaran umum dari teori yang mendasari pembahasan, yang meliputi analisis teoritik model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*, analisis matematik model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*, sistem persamaan beda, model kontinu dan diskrit serta kajian ke-Islaman tentang kesehatan dan pendekatan model matematika.

### BAB III PEMBAHASAN

Dalam bab ini akan diuraikan semua langkah yang ada dalam metode penelitian.

### BAB IV PENUTUP

Pada bab ini dibahas tentang kesimpulan dari pembahasan hasil penelitian yang telah dilakukan serta saran-saran bagi penelitian selanjutnya.

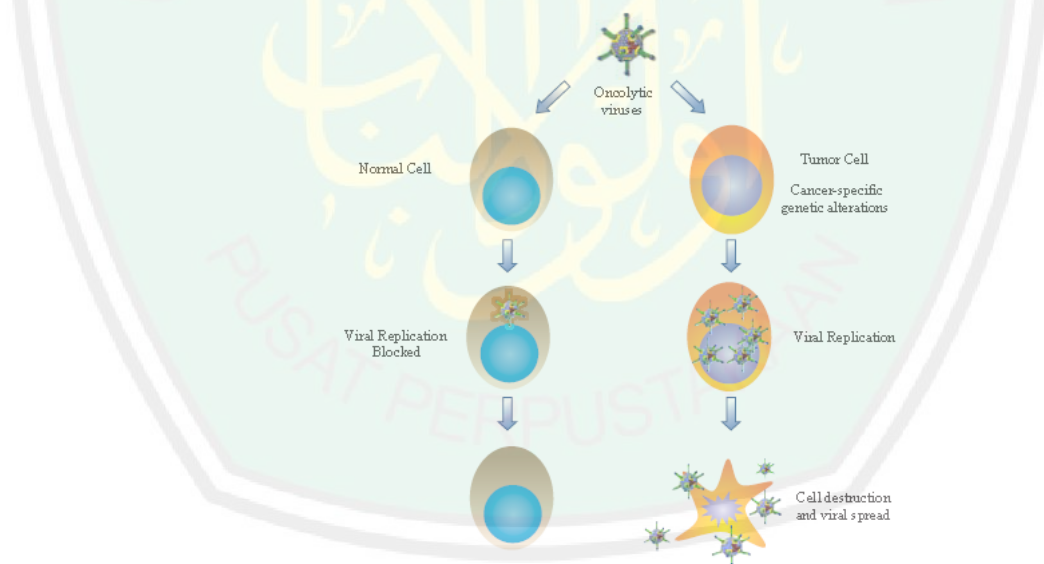


## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

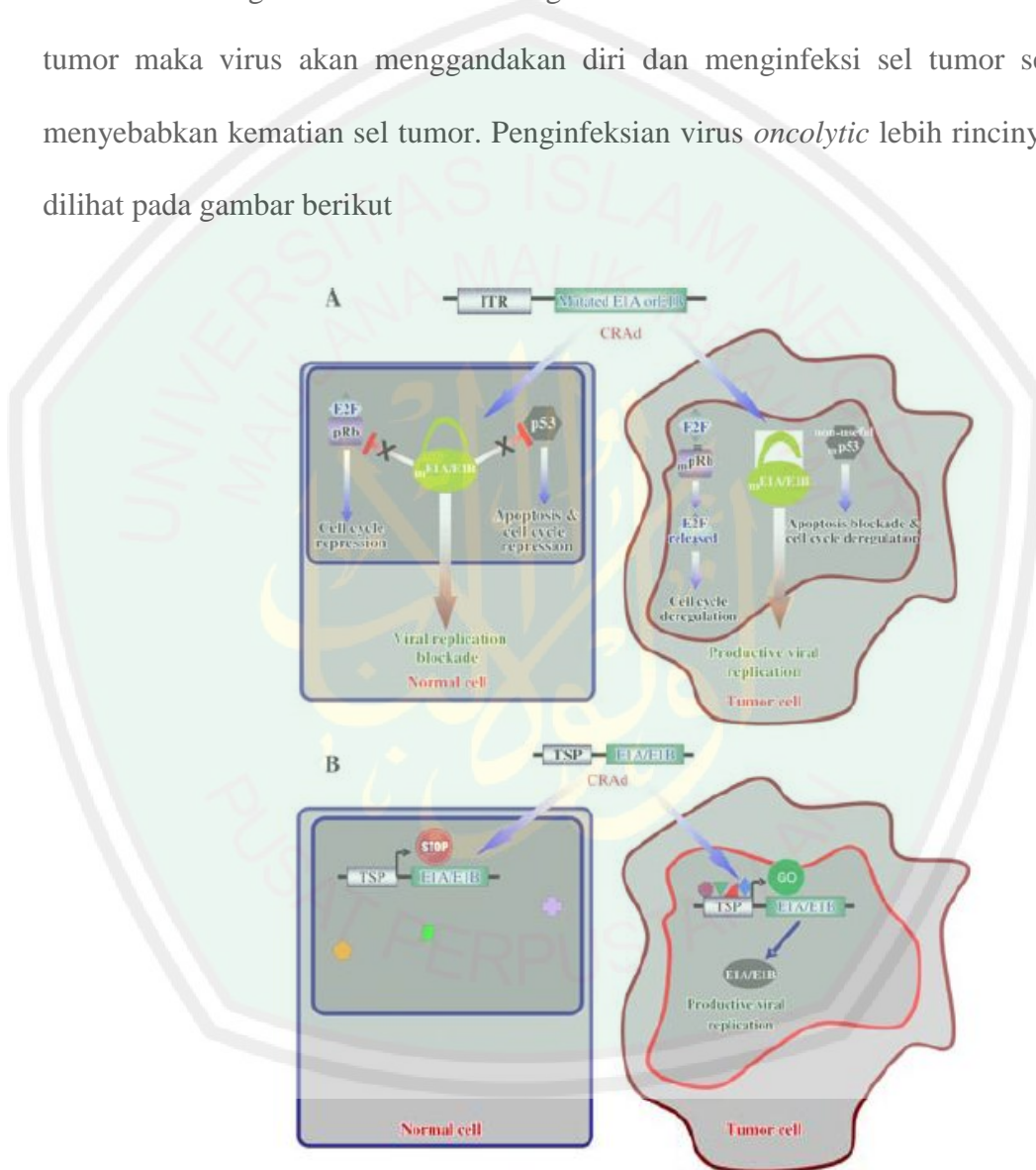
#### 1.1 Analisis Teoritik Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic*

Virus *oncolytic* adalah virus anti tumor yang dapat menginfeksi dan membunuh sel-sel tumor tanpa merusak sel-sel normal. Penginfeksian virus ini menyebabkan inflamasi/radang dan limfosit/sel darah putih menembus ke dalam tumor dengan antigen sehingga menyebabkan peningkatan rangsangan pada *necrosis* tumor yang menjadi faktor kematian sel tumor (Novozhilov, 2006). Penginfeksian virus *oncolytic* terhadap sel tumor dapat dilihat pada gambar berikut



Gambar 2.1 Penginfeksian Virus *Oncolytic* terhadap Sel Tumor  
(Daniel Cervantes dkk, 2008)

Gambar tersebut menjelaskan mekanisme penginfeksi virus *oncolytic* terhadap sel normal dan sel tumor. Saat virus *oncolytic* bertemu dengan sel normal maka virus tersebut tidak dapat menggandakan diri karena virus tersebut bersifat berlawanan dengan sel normal. Sedangkan saat virus tersebut bertemu dengan sel tumor maka virus akan menggandakan diri dan menginfeksi sel tumor sehingga menyebabkan kematian sel tumor. Penginfeksi virus *oncolytic* lebih rincinya dapat dilihat pada gambar berikut



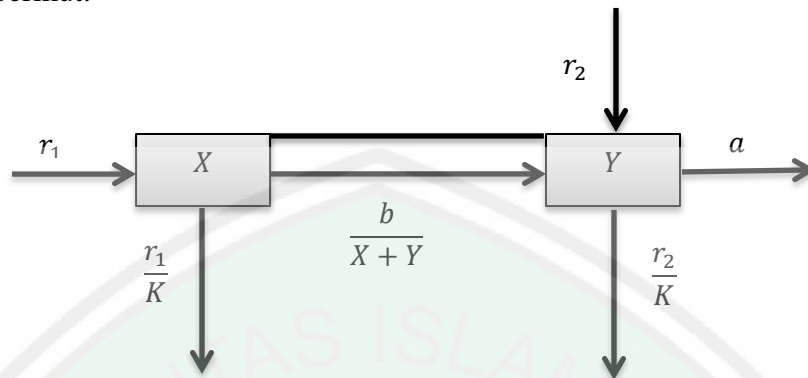
Gambar 2.2 Mekanisme Molekuler Penginfeksi Virus *Oncolytic* terhadap Sel Tumor (Daniel Cervantes dkk, 2008)

Penginfeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor seperti pada gambar di atas dilakukan melalui dua tahapan. Pertama, melibatkan gen E1A dan E1B yang mana kedua gen tersebut adalah gen penghapus yang diperlukan dalam proses penggandaan virus yang bertanggung jawab untuk menonaktifkan protein penekan tumor pRb dan p53, serta menonaktifkan sel-sel tumor. Gen E1A atau E1B yang bermutasi tidak dapat berinteraksi dengan pRb dan p53 dalam sel normal sehingga penggandaan virus dicegah. Siklus sel dan kematian sel juga dicegah sehingga penggandaan virus dihentikan. Sedangkan pada sel tumor, mutasi E1A dapat berinteraksi dengan protein pRb sehingga memungkinkan siklus sel berkembang. Di sisi lain protein E1B berinteraksi dengan protein p53 yang tidak aktif, untuk menghalangi kematian sel dan menata ulang siklus sel secara bersama. Gen p53 sering bermutasi selama *tumorigenesis* untuk melakukan penataan ulang siklus sel dan untuk menghalangi kematian sel. Karena itu, produk E1A dan E1B yang dibuang dalam virus *oncolytic*, tidak akan mampu merambat dalam sel-sel sehat dengan pRb normal dan p53 yang masih berfungsi.

Tahap selanjutnya melibatkan jaringan/tumor-spezifis promotor (TSP) yang menggerakkan produk dari gen E1A atau E1B dan memungkinkan penggandaan virus dalam sel tumor yang menandakan faktor penerjemahan cocok. Pada sel normal faktor penerjemah ditiadakan sehingga penggandaan CRAd (The Conditional Replication Adinoviruses) dihalangi.

Model dinamika virus *oncolytic* terhadap sel tumor telah diteliti oleh Novozhilov (2006). Model tersebut menunjukkan dua populasi sel yaitu populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*  $X(t)$  dan populasi sel tumor yang

terinfeksi virus *oncolytic*  $Y(t)$ . Interaksi antara kedua populasi tersebut adalah sebagai berikut:



Gambar 2.3 Bagan Alir Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic*

Persamaan yang menggambarkan dinamika model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*, diberikan sebagai berikut:

$$\frac{dX}{dt} = r_1 X \left(1 - \frac{X+Y}{K}\right) - \frac{bXY}{X+Y} \quad (2.1)$$

$$\frac{dY}{dt} = r_2 Y \left(1 - \frac{X+Y}{K}\right) + \frac{bXY}{X+Y} - aY \quad (2.2)$$

Model (2.1) menjelaskan bahwa laju perubahan populasi sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* persatuan waktu berbanding lurus dengan laju perubahan populasi sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* dan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic*. Laju perubahan populasi sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* secara matematis dapat dinyatakan dalam persamaan berikut

$$\frac{dX}{dt} = r_1 X \quad (2.3)$$

dengan  $r_1$  menyatakan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic*.

Laju perubahan populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* persatuan waktu juga berbanding lurus dengan laju berkurangnya populasi sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* berinteraksi dengan sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* dan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* dan berbanding terbalik dengan daya dukung lingkungannya (kapasitas maksimum populasi antara virus *oncolytic* dengan sel tumor dapat tumbuh di lingkungannya), serta berbanding lurus dengan laju berkurangnya populasi sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* yang berinteraksi dengan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* dan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic* dan berbanding terbalik dengan daya dukung lingkungannya (kapasitas maksimum populasi antara virus *oncolytic* dengan sel tumor dapat tumbuh di lingkungannya). Semakin kecil daya dukung lingkungannya maka laju populasinya akan semakin besar. Secara matematis dapat dinyatakan dalam persamaan berikut

$$\frac{dX}{dt} = r_1X - \frac{r_1XX}{K} - \frac{r_1XY}{K} \quad (2.4)$$

dengan  $K$  menyatakan daya dukung lingkungan, yaitu kapasitas maksimum populasi antara virus *oncolytic* dengan sel tumor dapat tumbuh di lingkungannya.

Laju perubahan populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* persatuan waktu juga berbanding lurus dengan laju transmisi. Laju transmisi ini disebabkan oleh keberadaan virus *oncolytic*, yaitu laju penggandaan virus yang menginfeksi populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* dan interaksinya terhadap populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*. Semakin banyak

jumlah populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* dan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* maka laju penggandaannya semakin besar. Tidak terinfeksi sel tumor oleh virus *oncolytic* menyebabkan penggandaan virus dalam sel tumor berkurang sehingga nilainya menjadi negatif. Secara matematis dapat dinyatakan dalam persamaan berikut

$$\frac{dX}{dt} = r_1X - \frac{r_1XX}{K} - \frac{r_1XY}{K} - \frac{bXY}{X+Y} \quad (2.5)$$

dengan  $b$  menyatakan laju penggandaan virus.

Sehingga diperoleh laju perubahan populasi sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* persatuan waktu secara keseluruhan adalah sebagai berikut

$$\frac{dX}{dt} = r_1X - \left( \frac{r_1XX + r_1XY}{K} \right) - \frac{bXY}{X+Y} \quad (2.6)$$

atau

$$\frac{dX}{dt} = r_1X \left( 1 - \left( \frac{X+Y}{K} \right) \right) - \frac{bXY}{X+Y} \quad (2.7)$$

Model (2.2) menjelaskan bahwa laju perubahan populasi sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic* persatuan waktu berbanding lurus dengan laju perubahan populasi sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic* dan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic*. Laju perubahan populasi sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic* persatuan waktu secara matematis dapat dinyatakan dalam persamaan berikut

$$\frac{dY}{dt} = r_2Y \quad (2.8)$$

dengan  $r_2$  menyatakan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic*.

Laju perubahan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* persatuan waktu juga berbanding lurus dengan laju berkurangnya populasi sel tumor yang tidak terinfeksi oleh virus *oncolytic* berinteraksi dengan sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* dan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic* dan berbanding terbalik dengan daya dukung lingkungannya (kapasitas maksimum populasi antara virus *oncolytic* dengan sel tumor dapat tumbuh di lingkungannya), serta berbanding lurus dengan laju berkurangnya populasi sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic* yang berinteraksi dengan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* dan proporsi laju pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic*, dan berbanding terbalik dengan daya dukung lingkungannya (kapasitas maksimum populasi antara virus *oncolytic* dengan sel tumor dapat tumbuh di lingkungannya). Semakin kecil daya dukung lingkungannya maka laju populasinya akan semakin besar. Secara matematis dapat dinyatakan dalam persamaan berikut

$$\frac{dY}{dt} = r_2Y - \frac{r_2XY}{K} - \frac{r_2YY}{K} \quad (2.9)$$

dengan  $K$  menyatakan daya dukung lingkungan, yaitu kapasitas maksimum populasi antara virus *oncolytic* dengan sel tumor dapat tumbuh di lingkungannya.

Laju perubahan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* persatuan waktu juga berbanding lurus dengan laju transmisi. Laju transmisi ini disebabkan oleh keberadaan virus *oncolytic*, yaitu laju penggandaan virus yang menginfeksi populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* dan interaksinya terhadap populasi

sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*. Semakin banyak jumlah populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* dan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* maka laju penggandaannya semakin besar. Secara matematis dapat dinyatakan dalam persamaan berikut

$$\frac{dY}{dt} = r_2Y - \frac{r_2XY}{K} - \frac{r_2YY}{K} + \frac{bXY}{X+Y} \quad (2.10)$$

dengan  $b$  menyatakan laju penggandaan virus.

Keberadaan virus *oncolytic* menyebabkan adanya laju kematian alami sel tumor selama adanya terapi pengobatan berlangsung. Laju perubahan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* juga berbanding lurus dengan laju berkurangnya kematian sel tumor selama adanya terapi pengobatan. Secara sistematis dapat dinyatakan dalam persamaan berikut

$$\frac{dY}{dt} = r_2Y - \frac{r_2XY}{K} - \frac{r_2YY}{K} + \frac{bXY}{X+Y} - aY \quad (2.11)$$

dengan  $a$  menyatakan laju kematian alami sel tumor selama terapi pengobatan berlangsung.

Sehingga diperoleh laju perubahan populasi sel tumor yang terinfeksi oleh virus *oncolytic* persatuan waktu secara keseluruhan adalah sebagai berikut

$$\frac{dY}{dt} = r_2Y - \left( \frac{r_2XY + r_2YY}{K} \right) + \frac{bXY}{X+Y} - aY \quad (2.12)$$

atau

$$\frac{dY}{dt} = r_2Y \left( 1 - \left( \frac{X+Y}{K} \right) \right) + \frac{bXY}{X+Y} - aY \quad (2.13)$$

Nilai dari semua parameter dalam model ini adalah positif, nilai  $X(0) = X_0 > 0$  dan  $Y(0) = Y_0 > 0$ . Asumsi yang digunakan pada model tersebut adalah mengabaikan akibat dari sistem imun.

Selanjutnya dilakukan penskalaan model agar lebih mudah dalam menganalisis, yaitu dengan mengubah  $(X(t), Y(t), t) \rightarrow (\frac{x(\tau)}{K}, \frac{y(\tau)}{K}, \tau = r_1 t)$ , maka persamaan (2.24) dan (2.25) menjadi

$$\frac{dx}{d\tau} = x(1 - (x + y)) - \frac{\beta xy}{x + y} \quad (2.14)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \gamma y(1 - (x + y)) + \frac{\beta xy}{x + y} - \delta y \quad (2.15)$$

dengan  $\beta = \frac{b}{r_1}, \delta = \frac{a}{r_1}, \gamma = \frac{r_2}{r_1}$  dan  $\beta$  adalah daya dukung lingkungan dari laju penggandaan virus dengan sel tumor tidak terinfeksi virus *oncolytic*,  $\delta$  adalah laju kematian alami sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*, serta  $\gamma$  adalah laju pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi virus *oncolytic* dengan sel tumor terinfeksi virus *oncolytic*.

## 2.2 Analisis Matematik Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic*

### 2.2.1 Analisis Sistem Persamaan Diferensial Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic*

#### Definisi 1

Turunan fungsi  $f$  adalah fungsi lain  $f'$  (dibaca “ $f$  aksen”) yang nilainya pada sebarang bilangan  $c$  adalah

$$f'(c) = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{f(c+h) - f(c)}{h} \quad (2.16)$$

asalkan limit ini ada dan bukan  $\infty$  atau  $-\infty$  (Varberg, Purcell dan Rigdon, 2007:100).

## Definisi 2

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat turunan satu (atau beberapa) fungsi yang tak diketahui (Finizio dan Ladas, 1988:1).

Meskipun persamaan seperti itu seharusnya disebut “persamaan turunan”, namun istilah “persamaan diferensial” (*aeoquatio differentialis*) yang diperkenalkan oleh Leibniz (1676) sudah umum digunakan. Sebagai contoh,

- 1)  $y' + xy = 3$
- 2)  $y'' + 5y' + 6y = \cos x$
- 3)  $y'' = (1 + y'^2)(x^2 + y^2)$
- 4)  $\frac{\partial^2 u}{\partial t^2} - \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} = 0$

adalah persamaan-persamaan diferensial. Dalam persamaan (1)-(3) fungsi yang tidak diketahui dinyatakan  $y$  dan  $x$  dianggap sebagai satu peubah bebas, yaitu  $y = y(x)$ . Argumen  $x$  dalam  $y(x)$  (dan turunan-turunannya) biasanya dihilangkan untuk penyederhanaan notasi. Lambang  $y'$  dan  $y''$  dalam persamaan (1)-(3) berturut-turut menyatakan turunan pertama dan kedua dari fungsi  $y(x)$  terhadap  $x$ . Dalam persamaan (4) fungsi yang tak diketahui  $u$  dianggap sebagai fungsi dua peubah bebas  $t$  dan  $x$ , yaitu  $u = u(t, x)$ ,  $\frac{\partial^2 u}{\partial t^2}$  dan  $\frac{\partial^2 u}{\partial x^2}$  berturut-turut adalah turunan parsial kedua dari fungsi  $u(t, x)$  terhadap  $t$  dan  $x$ . Persamaan (4) memuat turunan-turunan parsial dan disebut *persamaan diferensial parsial*. Persamaan-persamaan (1)-(3) memuat

turunan biasa dan disebut *persamaan differensial biasa* (Finizio dan Ladas, 1988:1). Sehingga model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* yang ditunjukkan oleh persamaan berikut:

$$\frac{dX}{dt} = r_1 X \left( 1 - \frac{X + Y}{K} \right) - \frac{bXY}{X + Y} \quad (2.17)$$

$$\frac{dY}{dt} = r_2 Y \left( 1 - \frac{X + Y}{K} \right) + \frac{bXY}{X + Y} - aY \quad (2.18)$$

adalah persamaan diferensial biasa. Dimana fungsi yang tidak diketahui dinyatakan dengan  $X$  dan  $Y$  sedangkan  $t$  dianggap sebagai suatu peubah bebas, yaitu  $X(t)$  dan  $Y(t)$ .

### 2.2.2 Analisis Kelinieran Sistem Persamaan Diferensial Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic*

#### Definisi 3

Suatu persamaan diferensial linier biasa orde  $n$ , dengan variabel terikat  $y$  dan variabel bebas  $x$  adalah persamaan yang dapat disajikan dalam bentuk

$$a_0(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_1(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_{n-1}(x) \frac{dy}{dx} + a_n(x) y = b(x), \quad (2.19)$$

dimana  $a_0 \neq 0$  (Ross, 1984:5).

#### Definisi 4

Suatu persamaan orde- $n$  adalah persamaan yang berbentuk

$$a_n(x) y^n + a_{n-1}(x) y^{n-1} + \dots + a_1(x) y' + a_0(x) y = f(x) \quad (2.20)$$

Di sini dimisalkan bahwa koefisien-koefisien  $a_n(x), a_{n-1}(x), \dots, a_0(x)$  dan fungsi  $f(x)$  merupakan fungsi-fungsi yang kontinu pada selang  $I$  dan bahwa koefisien

pertama  $a_n(x) \neq 0$  untuk setiap  $a \in I$ . Selang  $I$  disebut *selang definisi* (selang asal) dari persamaan diferensial itu. Jika fungsi  $f$  identik dengan nol, persamaan (2.20) disebut persamaan diferensial linier *homogen*. Jika  $f(x)$  tidak identik dengan nol, persamaan (2.20) disebut persamaan diferensial linier *takhomogen*. Jika semua koefisien  $a_n(x), a_{n-1}(x), \dots, a_0(x)$  adalah tetap, persamaan (2.20) dikatakan sebagai persamaan diferensial linier dengan *koefisien konstanta*. Dilain pihak, adalah persamaan diferensial dengan *koefisien-koefisien peubah*. Berikut ini adalah contoh-contoh persamaan diferensial linier:

$$1) xy' - 2y = x^3, x \neq 0$$

$$2) y'' + 2y' + 3y = \cos x$$

$$3) y^4 - y = 0$$

Persamaan (1) adalah suatu persamaan diferensial linier *takhomogen* orde 1 dengan koefisien konstanta. Persamaan (2) adalah persamaan diferensial linier tak homogen orde 2 dengan koefisien konstanta. Persamaan (3) adalah persamaan diferensial linier homogen orde 4 dengan koefisien konstanta. Istilah linier berkaitan dengan kenyataan bahwa tiap suku dalam persamaan diferensial itu, peubah-peubah  $y, y', \dots, y^n$  berderajat *satu* atau *nol* (Finizio dan Ladas, 1988:58).

### Definisi 5

Persamaan diferensial biasa nonlinier adalah persamaan diferensial biasa yang tidak linier (Ross, 1984 dalam Azizah, 2012:9).

Contoh:

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 5\frac{dy}{dx} + 6y^2 = 0 \quad (2.21)$$

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 5\left(\frac{dy}{dx}\right)^3 + 6y = 0 \quad (2.22)$$

$$\frac{d^2y}{dx^2} + 5y\frac{dy}{dx} + 6y^2 = 0 \quad (2.23)$$

Persamaan (2.21), (2.22) dan (2.23) merupakan contoh-contoh persamaan diferensial biasa nonlinier. Persamaan (2.21) dikatakan nonlinier karena mengandung  $6y^2$  yang berarti peubah tak bebas  $y$  berderajat lebih dari 1. Persamaan (2.22) mengandung turunan  $\frac{dy}{dx}$  yang berderajat lebih dari 1, dan persamaan (2.23) mengandung perkalian peubah  $y$  dengan turunannya (Ross, 1984 dalam Azizah, 2012:10). Sehingga berdasarkan definisi di atas maka model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*, yaitu

$$\frac{dX}{dt} = r_1X \left(1 - \frac{X+Y}{K}\right) - \frac{bXY}{X+Y} \quad (2.24)$$

$$\frac{dY}{dt} = r_2Y \left(1 - \frac{X+Y}{K}\right) + \frac{bXY}{X+Y} - aY \quad (2.25)$$

adalah persamaan diferensial biasa nonlinier. Persamaan (2.24) dan (2.25) jika diuraikan akan menjadi

$$\frac{dX}{dt} = r_1X - \left(\frac{r_1X^2 + r_1XY}{K}\right) - \frac{bXY}{X+Y} \quad (2.26)$$

$$\frac{dY}{dt} = r_2Y - \left(\frac{r_2XY + r_2Y^2}{K}\right) + \frac{bXY}{X+Y} - aY \quad (2.27)$$

Persamaan (2.26) dikatakan persamaan diferensial nonlinier karena mengandung  $\frac{r_1X^2}{K}$  yang berarti peubah tak bebas  $X$  berderajat lebih dari 1, begitu juga dengan

persamaan (2.27) dikatakan persamaan diferensial nonlinier karena mengandung  $\frac{r_1 Y^2}{K}$  yang berarti peubah tak bebas  $Y$  berderajat lebih dari 1.

### 2.2.3 Nilai Eigen dan Vektor Eigen

#### Definisi 6

Misalkan

$$J = \begin{pmatrix} a_{11} & \cdots & a_{1n} \\ \vdots & \cdots & \vdots \\ a_{n1} & \cdots & a_{nn} \end{pmatrix} \quad (2.28)$$

adalah matriks  $n \times n$  dengan elemen dari  $\mathbb{R}$ . Misalkan ada bilangan  $\lambda \in \mathbb{R}$  dan vektor tak nol  $v \in \mathbb{R}^n$  maka  $Jv = \lambda v$ . Maka dikatakan bahwa  $\lambda$  adalah nilai eigen dari matriks  $J$  dan  $v$  vektor eigen yang berhubungan dengan nilai eigen  $\lambda$  (Chen, 2008:2).

Misalkan  $\lambda$  adalah nilai eigen dari matriks  $J$  yang berordo  $n \times n$ , dan  $v$  adalah vektor eigen yang berhubungan dengan nilai eigen  $\lambda$ . Maka  $Jv = \lambda v = \lambda I v$ , dimana  $I$  adalah matriks identitas yang berordo  $n \times n$ . Sehingga  $(J - \lambda I)v = 0$ . Karena  $v \in \mathbb{R}^n$  adalah tak nol, ini menunjukkan bahwa dimiliki

$$\det(J - \lambda I) = 0 \quad (2.29)$$

dengan kata lain, dimiliki

$$\det \begin{pmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{pmatrix} = 0$$

Catatan bahwa (2.29) adalah sebuah persamaan polinomial. Selesaian persamaan (2.29) memberikan nilai eigen dari matriks  $J$ , dengan kata lain, untuk beberapa nilai eigen  $\lambda$  dari matriks  $J$ , himpunan

$$\{v \in \mathbb{R}^n: (J - \lambda I)v = 0\} \quad (2.30)$$

adalah ruang nol dari matriks  $J - \lambda I$ , subruang dari  $\mathbb{R}^n$  (Chen, 2008:2).

### Definisi 7

Polinomial (2.29) disebut polinomial karakteristik dari matriks  $J$ . Untuk beberapa akar  $\lambda$  dari (2.29), ruang (2.30) disebut ruang eigen yang berhubungan dengan nilai eigen  $\lambda$  (Chen, 2008:3).

## 2.2.4 Titik Tetap dan Analisis Kestabilan Titik Tetap

Diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut

$$\dot{x} = f(x_1, x_2, \dots), \quad (x_1, x_2, \dots) \in \mathbb{R}^n \quad (2.31)$$

suatu titik  $x^*$  yang memenuhi  $f(x^*) = 0$  disebut titik kesetimbangan atau titik tetap dari sistem (Strogatz dalam Hikmah Rahmah, 2009:2).

Diberikan sistem persamaan diferensial sebarang,

$$\dot{x} = f(x) \in \mathbb{R}^n \quad (2.32)$$

analisis kesetabilan titik tetap dilakukan melalui matriks jacobian, yaitu matriks  $J$ . Penentuan kesetabilan titik tetap didapat dengan melihat nilai-nilai eigennya, yaitu  $\lambda_i$  dengan  $i = 1, 2, 3, \dots, n$  yang diperoleh dari  $\det (J - \lambda I) = 0$ .

Secara umum kestabilan titik tetap mempunyai tiga perilaku sebagai berikut:

1. Stabil, jika:
  - a. Setiap nilai eigen real adalah negatif,  $Re(\lambda_i) < 0$  untuk semua  $i$
  - b. Terdapat  $Re(\lambda_i) = 0$  untuk sembarang  $j$  dan  $Re(\lambda_i) < 0$  untuk semua  $i \neq j$
2. Tak stabil, jika terdapat paling sedikit satu  $j$  dimana  $Re(\lambda_i) > 0$

3. Sadel, jika perkalian dua buah nilai eigen real sembarang adalah negatif ( $\lambda_i, \lambda_j < 0$  untuk  $i$  dan  $j$  sembarang). Titik tetap sadel ini bersifat tak stabil (Guckenheimer, 1983 dalam Pratama, 2008:3).

### 2.3 Persamaan Beda

Persamaan beda adalah suatu persamaan yang menghubungkan anggota-anggota yang berbeda dari barisan bilangan  $\{y_0, y_1, y_2, \dots, y_n, \dots\}$  dimana nilai  $y_n$  dari barisan tidak diketahui nilainya dan nilai tersebut yang akan dicari (Farlow, 1994 dalam Pratama, 2008:3).

Menurut Meyer (1985:326-327), persamaan beda secara umum dapat disajikan dalam persamaan yang berbentuk

$$x(t+1) - x(t) = y(x(t), t) \quad t = 0, 1, 2, \dots \quad (2.33)$$

atau dapat ditulis

$$x_{t+1} - x_t = y(x_t, t) \quad (2.34)$$

yang mana  $y$  adalah beberapa fungsi dari dua variabel. Dalam beberapa kasus, biasanya fungsi  $y$  mungkin tidak melibatkan  $x_t$ ,  $t$ , atau yang lain. Seperti pada contoh 1 pada persamaan (2.35) dan (2.36) berikut:

Contoh 1

$$x_{t+1} - x_t = 1 \quad (2.35)$$

$$x_{t+1} - x_t = t + 1 \quad (2.36)$$

$$x_{t+1} - x_t = [x_t]^2 + 2t^3 \quad (2.37)$$

$$x_{t+1} - x_t = \sin(x_t + 2t) \quad (2.38)$$

untuk  $t = 0, 1, 2, \dots$

### Definisi 8

Barisan bilangan  $a_0, a_1, a_2, \dots$  adalah solusi dari persamaan (2.34) jika ditetapkan  $x_0 = a_0, x_1 = a_1$  dan seterusnya. Dan hasilnya memenuhi masing-masing nilai dari persamaan (2.34) dengan mensubstitusikan nilai  $t = 0, 1, 2, \dots$  (Meyer, 1985:327).

Jika ditetapkan sebagai *kondisi awal*, beberapa nilai untuk barisan pertama. Katakan  $x(0) = x_0$ , maka ada suatu solusi tunggal tertentu untuk persamaan beda (2.34).

### Teorema 1

Ada satu dan hanya satu solusi untuk suatu persamaan beda dari persamaan berbentuk

$$x_{t+1} - x_t = y(x_t, t) \quad (2.39)$$

untuk  $t = 0, 1, 2, \dots$ , yang memenuhi kondisi awal  $x(0) = x_0$ .

Bukti:

Bagian pertama,  $x(0)$  dari beberapa solusi diharuskan menjadi  $x_0$ . Tetapi substitusi  $t = 0$  dalam persamaan (2.39), didapatkan

$$x_1 = x_0 + y(x_0, 0)$$

yang berarti bahwa nilai dari  $x_1$  ditetapkan saat  $x_0$  diketahui dan  $y$  adalah fungsi yang diketahui. Kemudian dengan mensubstitusikan  $t = 1$  dalam persamaan (2.37), maka didapatkan

$$x_2 = x_1 + y(x_1, 1)$$

Ini menunjukkan bahwa  $x_2$  ditentukan. Sehingga cara ini dapat digunakan untuk menentukan nilai dari  $x_t$  untuk  $t = 0, 1, 2, \dots$

Jadi, terbukti bahwa teorema ini dapat digunakan untuk menghitung beberapa nilai awal dari solusi persamaan beda untuk suatu nilai awal yang ditentukan (Meyer, 1985:327).

### 2.3.1 Titik Tetap dan Analisis Kestabilan Titik Tetap

#### Definisi 9

Sebuah persamaan beda berbentuk

$$x_{t+1} - x_t = y(x_t) \quad (2.40)$$

memiliki  $x^*$  sebagai titik kesetimbangan jika  $y(x^*) = 0$ . Dalam hal ini fungsi konstan  $x_t = x^*$  adalah sebuah solusi dari persamaan beda tersebut dan disebut solusi kesetimbangan (Meyer, 1985:346).

Jika diberikan sistem persamaan beda sebagai berikut:

$$f_1(x_n, \dots, z_n) = x_{n+1}$$

$$f_2(x_n, \dots, z_n) = y_{n+1}$$

.

.

$$f_n(x_n, \dots, z_n) = z_{n+1} \quad (2.41)$$

dapat diperoleh matrikss *Jacobian*:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x} & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial z} \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x} & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial z} \end{bmatrix},$$

sehingga diperoleh persamaan polynomial nilai eigen ( $\lambda$ ) dari persamaan karakteristik  $|J - \lambda I| = 0$ , yaitu

$$P(\lambda) = \lambda^n + a_1\lambda^{n-1} + a_2\lambda^{n-2} + \dots + a_{n-1}\lambda + a_n.$$

Agar titik tetap stabil cukup memenuhi:

1.  $P(1) = 1 + a_1 + a_2 + \dots + a_{n-1} + a_n > 0$
  2.  $(-1)^n P(-1) = (-1)^n [(-1)^n + a_1(-1)^{n-1} + \dots + a_{n-1}(-1) + a_n] > 0$
- (Edelstein dalam Febrian Pratama, 2008).

#### 2.4 Model Kontinu dan Model Diskrit

Model diskrit adalah model yang menggambarkan perubahan waktu yang tidak sesaat. Dalam bahasa matematika menggunakan persamaan beda. Sedangkan model yang menggambarkan perubahan waktu yang sesaat disebut model kontinu. Dalam bahasa matematika dinyatakan dalam persamaan diferensial, di mana turunan-turunannya menunjukkan laju perubahan sesaat (Meyer, 1985:324-325).

Perubahan model kontinu yang disajikan dalam persamaan diferensial menjadi model diskrit yang disajikan dalam persamaan beda memberikan suatu solusi. Contohnya pada metode Euler. Metode Euler adalah algoritma yang paling sederhana untuk mencari solusi numerik dari persamaan diferensial. Metode ini

memberikan hasil yang paling kurang akurat, tetapi memberikan dasar pemahaman yang cukup baik. Perhatikan persamaan berikut:

$$\frac{dy}{dt} = r(t)y(t) \quad (2.42)$$

yang mana  $r(t)$  adalah fungsi yang diketahui. Dari definisi turunan

$$\frac{dy}{dt} = \lim_{\Delta t \rightarrow 0} \frac{y(t + \Delta t) - y(t)}{\Delta t}$$

Jika pertambahan waktu  $\Delta t$  dipilih sekecil mungkin, turunan tersebut dapat diganti dengan aproksimasi

$$\frac{dy}{dt} \approx \frac{y(t+\Delta t) - y(t)}{\Delta t} \quad (2.43)$$

diasumsikan bahwa sisi kanan dari persamaan (2.42) tetap konstan terhadap interval waktu  $(t, t + \Delta t)$ , dan persamaan (2.42) diganti dengan mengikuti aproksimasi

$$\frac{y(t + \Delta t) - y(t)}{\Delta t} = r(t)y(t)$$

atau

$$y(t + \Delta t) = y(t) + r(t)y(t)\Delta t \quad (2.44)$$

dengan memberikan  $\Delta t$  yang semakin kecil akan lebih akurat dengan dua asumsi yang diberikan pada persamaan (2.44). Metode Euler adalah teknik untuk mengganti persamaan diferensial dengan persamaan beda. Pertambahan  $\Delta t$  adalah ukuran langkah.

Persamaan (2.44) dapat ditulis dalam bentuk persamaan berikut

$$y(t_{k+1}) = y(t_k) + r(t_k)y(t_k)\Delta t \quad (2.45)$$

yang mana  $t_{k+1} = t_k + \Delta t$ . Secara umum metode Euler untuk persamaan  $\dot{y} = f(t, y)$  adalah sebagai berikut

$$y(t_{k+1}) = y(t_k) + \Delta t f[t_k, y(t_k)] \quad (2.46)$$

dengan mengubah  $\Delta t = h$  maka persamaan (2.46) dapat ditulis

$$y(t_{k+1}) = y(t_k) + hf[t_k, y(t_k)] \quad (2.47)$$

(Palm, 2000:117).

## 2.5 Kajian Ke-Islaman tentang Kesehatan dan Pendekatan Model Matematika

Quraish Shihab dalam bukunya “Wawasan Al-Qur’an” (2007) menyebutkan bahwa Islam menetapkan tujuan pokok kehadirannya untuk memelihara agama, jiwa, akal, jasmani, harta dan keturunan. Hal ini sejalan dengan kesepakatan ulama yang menyatakan bahwa Islam bertujuan untuk memelihara lima hal pokok, yakni agama (*hifdh diin*), kehidupan (*hifdh al-nafs*), keturunan (*hifdh al-nasl*), akal (*hifdh al-‘aql*) dan harta (*hifdh al-maal*) (Soularto, 2010:1).

Melindungi agama (*hifdh diin*) pada dasarnya meliputi ibadah dalam arti yang luas dan setiap usaha manusia merupakan bagian dari ibadah. Bentuk pokok ibadah fisik sebagai pilar Islam ada 4 itu adalah shalat, puasa, haji dan jihad. Tubuh yang sakit atau lemah tidak dapat melakukan ibadah sesuai dengan ketentuan. Keseimbangan kesehatan mental penting bagi pemahaman aqidah dan menghindari gagasan salah yang menyimpang dari aqidah, maka menjaga kesehatan mental memberikan kontribusi pada ibadah. Kesehatan masyarakat umum mempunyai hubungan khusus dengan jihad. Jika kesehatan populasi masyarakat memprihatinkan, maka tidak cukup untuk merekrut pemuda menjadi sumber daya manusia yang memadai untuk pembangunan maupun pertahanan. Juga tidak cukup untuk

menyediakan material dan logistik bagi kesehatan pekerja yang diperlukan untuk keberhasilan peperangan. Jika kewajiban jihad tidak terpenuhi, komunitas muslim akan kalah dan ditaklukkan oleh orang lain yang tidak akan memberikan kebebasan pada kaum muslim mengamankan agamanya (Soularto, 2010:1-2).

Tujuan utama pengobatan adalah memenuhi tujuan kedua syari'at, melindungi hidup, *hifdh al nafs*. Pengobatan tidak bisa mencegah atau mengundurkan kematian karena perkara-perkara itu hanya di tangan Allah SWT. Tetapi menjaga kualitas tinggi hidup sampai ditetapkannya waktu kematian. Pengobatan memberikan kontribusi untuk melindungi dan menjaga kelanjutan kehidupan dengan fungsi gizi yang baik (Soularto, 2010:2).

Dalam Islam, kesehatan termasuk hal utama. Hal ini didukung dengan kenyataan bahwa banyak ayat Al-Qur'an dan hadits yang berkaitan dengan kesehatan. Sejak Islam pertama kali diterimakan kepada Nabi Muhammad SAW, yakni pada ayat kedua surat Al-'Alaq sudah terkandung masalah kejadian manusia

حَلَقَ الْإِنْسَانَ مِنْ عَلَقٍ ﴿٢﴾

Artinya:

“Dia yang menciptakan manusia dari segumpal darah” (QS. Al-Alaq:2).

Kemudian berkembang menjadi ilmu mudighah (embriologi), ilmu faal (fisiologi), ilmu urai (anatomi), ilmu jaringan (histologi) dan seterusnya. Wahyu kedua yang dibawakan Jibril adalah ayat 1-5 Surat Al-Muddatsir, wahyu tersebut belum mengenai shalat, puasa dan zakat tetapi perintah untuk berdakwah dan mengenai kesucian (kebersihan) dan menjauhi kekotoran.

يَتَأْتِيهَا الْمَدَّيْنِ ﴿١﴾ قُمْ فَأَنْذِرْ ﴿٢﴾ وَرَبَّكَ فَكَبِّرْ ﴿٣﴾ وَثِيَابَكَ فَطَهِّرْ ﴿٤﴾ وَالرُّجْزَ فَاهْجُرْ ﴿٥﴾

Artinya:

“Hai orang yang berselimut, bangkitlah lalu beri peringatan, Tuhanmu agungkanlah, dan pakaianmu sucikanlah dan tinggalkanlah segala macam kekotoran / dosa” (QS. Al-Mudatstsir:1-5).

Pada ayat tersebut tampak bahwa kebersihan yang menjadi pangkal kesehatanlah yang disinggung dalam wahyu kedua yang diturunkan kepada Nabi. Tidak heran kalau kebersihan umumnya merupakan salah satu kewajiban yang selalu diperintahkan Nabi Muhammad SAW dan dijadikan sendi dasar dalam kehidupan sehari-hari (Soularto, 2010:6).

Begitu pentingnya menjaga kesehatan dalam Islam sebagaimana yang dijelaskan pada uraian di atas. Salah satu bentuk upaya untuk menjaga kesehatan yaitu dengan menganalisis masalah kesehatan tersebut dalam bentuk model matematika. Dalam menganalisis model matematika dapat dinyatakan dalam model diskrit dan model kontinu.

Model diskrit adalah model yang melibatkan perubahan waktu yang tidak sesaat. Dalam bahasa matematika menggunakan persamaan beda. Sedangkan model yang melibatkan perubahan waktu yang sesaat disebut model kontinu. Dalam bahasa matematika dinyatakan dalam persamaan diferensial, di mana turunan-turunannya menunjukkan laju perubahan sesaat (Meyer, 1985:324-325). Dengan adanya model ini diharapkan dapat mempermudah dalam menyajikan, memahami dan menganalisis suatu permasalahan.

Sebagaimana firman Allah dalam surat Al-Insyirah ayat 5-6:

فَإِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿١﴾ إِنَّ مَعَ الْعُسْرِ يُسْرًا ﴿٢﴾

Artinya:

“*Karena sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan. Sesungguhnya sesudah kesulitan itu ada kemudahan*”.

Ayat tersebut menjelaskan bahwa sesungguhnya Allah SWT menyertakan kemudahan setelah adanya kesulitan. Allah SWT memberikan janji akan ada kemudahan ketika kesulitan itu datang dengan anjuran untuk terus berusaha, tidak hanya asal berusaha akan tetapi berusaha dengan sungguh-sungguh sepenuh hati dengan keyakinan bahwa Allah SWT akan memberikan kemudahan.

Memang benar bahwa agama Islam itu mudah. Akan tetapi kemudahan yang diberikan Allah SWT, bukan berarti diperbolehkan untuk meninggalkan kewajiban-kewajiban yang dibebankan, melainkan menyeru untuk mempermudah dalam kehidupan yang dijalani. Seiring dengan itu, dengan menganalisis persoalan nyata dalam kehidupan sehari-hari dalam bentuk model matematika yaitu model diskrit dan kontinu ini dapat mempermudah dalam menghadapi permasalahan duniawi.

Waktu adalah sesuatu yang tak akan pernah kembali, maka harus dipergunakan dengan sebaik-baiknya. Al-Qur'an memerintahkan umatnya untuk memanfaatkan waktu semaksimal mungkin, bahwa dituntutnya umat manusia untuk mengisi seluruh 'ashr (waktu)-nya dengan berbagai amal dengan menggunakan semua daya yang dimilikinya (Shihab, 2007:731).

Sebagaimana Firman Allah SWT:

وَالْعَصْرِ ﴿١﴾ إِنَّ الْإِنْسَانَ لِرَبِّهِ لَكَنُفٍ ﴿٢﴾ إِلَّا الَّذِينَ ءَامَنُوا وَعَمِلُوا الصَّالِحَاتِ وَتَوَّصُوا بِالحَقِّ وَتَوَّصُوا بِالصَّبْرِ ﴿٣﴾

Artinya:

*“Demi masa, Sesungguhnya manusia itu benar-benar dalam kerugian, kecuali orang-orang yang beriman dan mengerjakan amal saleh dan nasehat menasehati supaya mentaati kebenaran dan nasehat menasehati supaya menetapi kesabaran”*(QS. Al-‘Ashr:1-3).

Ayat di atas menjelaskan bahwa manusia memang benar-benar berada dalam kerugian apabila tidak memanfaatkan waktu yang telah diberikan oleh Allah secara optimal untuk mengerjakan perbuatan-perbuatan baik. Manfaatkanlah waktu untuk berbuat kebaikan agar tidak ada penyesalan di kemudian hari.

Waktu adalah modal utama manusia. Apabila tidak diisi dengan kegiatan, waktu akan berlalu begitu. Ketika waktu berlalu begitu saja, jangankan keuntungan diperoleh modalpun telah hilang. Jika demikian, waktu harus dimanfaatkan. Apabila tidak diisi, yang bersangkutan sendiri yang akan rugi. Bahkan jika diisi dengan hal-hal yang negatif, manusia tetap diliputi oleh kerugian (Shihab, 2007:739). Perhatikan firman Allah SWT berikut ini:

يٰۤاَيُّهَا الَّذِيْنَ ءَامَنُوا اتَّقُوا اللّٰهَ وَلْتَنْظُرْ نَفْسٌ مَّا قَدَّمَتْ لِغَدٍ ۗ وَاتَّقُوا اللّٰهَ ۗ اِنَّ اللّٰهَ خَبِيْرٌۢ بِمَا تَعْمَلُوْنَ



Artinya:

*“Hai orang-orang yang beriman, bertakwalah kepada Allah dan hendaklah setiap diri memperhatikan apa yang telah diperbuatnya untuk hari esok (akhirat); dan bertakwalah kepada Allah, Sesungguhnya Allah Maha mengetahui apa yang kamu kerjakan”* (QS. Al-Hasyr:18).

Ayat tersebut menjelaskan bahwa setiap sesuatu yang dilakukan waktu demi waktu merupakan langkah menuju kematian. Waktu yang dijalani hidup di dunia ini sangat singkat, karena itu betapa meruginya apabila dijalani dengan sesuatu yang tidak berharga. Menyia-nyiakan waktu dan kesempatan hidup di dunia ini, dengan melakukan hal-hal yang tidak membawa kemaslahatan dunia akhirat, atau waktu hanya digunakan untuk kemaslahatan dunia saja dan melupakan kemaslahatan akhirat.



## BAB III

### PEMBAHASAN

#### 3.1 Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic*

Model kontinu penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* adalah sebagai berikut

$$\frac{dx}{d\tau} = x(1 - (x + y)) - \frac{\beta xy}{x + y} \quad (3.1)$$

$$\frac{dy}{d\tau} = \gamma y(1 - (x + y)) + \frac{\beta xy}{x + y} - \delta y \quad (3.2)$$

dengan

$x$  : populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*

$y$  : populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic*

$\beta$  : daya dukung lingkungan dari laju penggandaan virus dengan sel tumor tidak terinfeksi virus *oncolytic*

$\delta$  : laju kematian alami sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*

$\gamma$  : laju pertumbuhan sel tumor tidak terinfeksi virus *oncolytic* dengan sel tumor terinfeksi virus *oncolytic*.

##### 3.1.1 Diskritisasi Model

Pertama dilakukan diskritisasi model pada persamaan (3.1). Prosesnya adalah sebagai berikut:

$$\frac{dx}{d\tau} = x(1 - (x + y)) - \frac{\beta xy}{x + y}$$

$$\lim_{\Delta\tau \rightarrow 0} \frac{x(\tau + \Delta\tau) - x(\tau)}{\Delta\tau} = x(1 - (x + y)) - \left( \frac{\beta xy}{x + y} \right) \quad (3.3)$$

Jika dinyatakan dalam persamaan beda, maka persamaan (3.3) dapat dinyatakan sebagai berikut

$$\frac{x(\tau + \Delta\tau) - x(\tau)}{\Delta\tau} = x(\tau)(1 - (x(\tau) + y(\tau))) - \frac{\beta x(\tau)y(\tau)}{x(\tau) + y(\tau)} \quad (3.4)$$

Karena  $\Delta\tau = h$  maka persamaan (3.4) dapat ditulis menjadi

$$\begin{aligned} \frac{x(\tau + h) - x(\tau)}{h} &= x(\tau)(1 - (x(\tau) + y(\tau))) - \frac{\beta x(\tau)y(\tau)}{x(\tau) + y(\tau)} \\ x(\tau + h) - x(\tau) &= h \left( x(\tau)(1 - (x(\tau) + y(\tau))) - \frac{\beta x(\tau)y(\tau)}{x(\tau) + y(\tau)} \right) \end{aligned} \quad (3.5)$$

Selanjutnya mentransformasikan persamaan (3.5) ke dalam fungsi diskrit, yaitu dengan  $x(\tau) = x_n$  dan  $x(\tau + h) = x_{n+1}$ , sehingga persamaan (3.5) dapat ditulis sebagai

$$\begin{aligned} x_{n+1} - x_n &= h \left( x_n(1 - (x_n + y_n)) - \frac{\beta x_n y_n}{x_n + y_n} \right) \\ x_{n+1} &= x_n + h x_n(1 - (x_n + y_n)) - \frac{\beta h x_n y_n}{x_n + y_n} \\ x_{n+1} &= x_n(1 + h(1 - (x_n + y_n)) - \frac{\beta h y_n}{x_n + y_n}) \end{aligned} \quad (3.6)$$

Selanjutnya dilakukan diskritisasi pada persamaan (3.2). Prosesnya sama dengan diskritisasi pada persamaan (3.1), yakni sebagai berikut

$$\begin{aligned} \frac{dy}{d\tau} &= \gamma y(1 - (x + y)) + \frac{\beta xy}{x + y} - \delta y \\ \lim_{\Delta\tau \rightarrow 0} \frac{y(\tau + \Delta\tau) - y(\tau)}{\Delta\tau} &= \gamma y(1 - (x + y)) + \frac{\beta xy}{x + y} - \delta y \end{aligned} \quad (3.7)$$

Jika dinyatakan dalam persamaan beda, maka persamaan (3.7) dapat dinyatakan sebagai berikut

$$\frac{y(\tau + \Delta\tau) - y(\tau)}{\Delta\tau} = \gamma y(\tau) \left(1 - (x(\tau) + y(\tau))\right) + \frac{\beta x(\tau)y(\tau)}{x(\tau) + y(\tau)} - \delta y(\tau) \quad (3.8)$$

Karena  $\Delta\tau = h$  maka persamaan (3.8) dapat ditulis menjadi

$$\begin{aligned} \frac{y(\tau + h) - y(\tau)}{h} &= \gamma y(\tau) \left(1 - (x(\tau) + y(\tau))\right) + \frac{\beta x(\tau)y(\tau)}{x(\tau) + y(\tau)} - \delta y(\tau) \\ y(\tau + h) - y(\tau) &= h \left( \gamma y(\tau) \left(1 - (x(\tau) + y(\tau))\right) + \frac{\beta x(\tau)y(\tau)}{x(\tau) + y(\tau)} - \delta y(\tau) \right) \end{aligned} \quad (3.9)$$

Selanjutnya mentransformasikan persamaan (3.9) kedalam fungsi diskrit, yaitu dengan  $y(\tau) = y_n$  dan  $y(\tau + h) = y_{n+1}$ , sehingga persamaan (3.9) dapat ditulis sebagai

$$\begin{aligned} y_{n+1} - y_n &= h \left( \gamma y_n (1 - (x_n + y_n)) + \frac{\beta x_n y_n}{x_n + y_n} - \delta y_n \right) \\ y_{n+1} &= y_n + h \gamma y_n (1 - (x_n + y_n)) + \frac{\beta h x_n y_n}{x_n + y_n} - \delta h y_n \\ y_{n+1} &= y_n (1 + h \gamma (1 - (x_n + y_n)) + \frac{\beta h x_n}{x_n + y_n} - \delta h) \end{aligned} \quad (3.10)$$

Dengan demikian, dari transformasi model kontinu ke dalam bentuk model diskrit dari model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* diperoleh model diskrit sebagai berikut:

$$x_{n+1} = x_n (1 + h(1 - (x_n + y_n))) - \frac{\beta h y_n}{x_n + y_n} \quad (3.11)$$

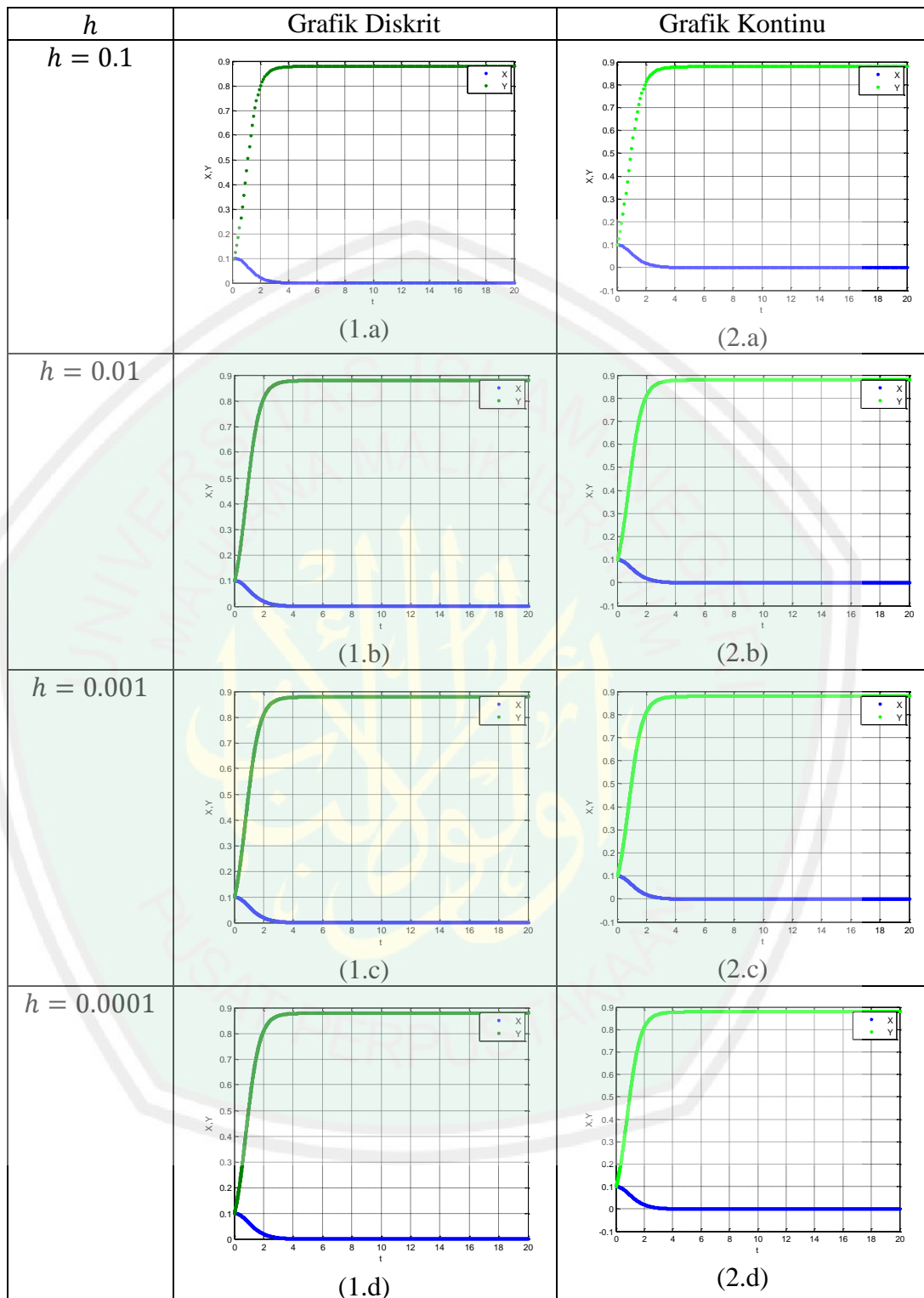
$$y_{n+1} = y_n (1 + h \gamma (1 - (x_n + y_n)) + \frac{\beta h x_n}{x_n + y_n} - \delta h) \quad (3.12)$$

dengan  $n = 1, 2, 3, \dots, k$  untuk  $k \in N$  dan  $h \rightarrow 0$ .

### 3.1.2 Analisis Perbandingan Pola Perkembangan Variabel pada Model Diskrit dan Model Kontinu

Analisis perbandingan pola perkembangan variabel pada model diskrit dan model kontinu dilakukan untuk validasi model diskrit yang telah dikonstruksikan oleh model kontinunya. Model kontinu dengan selang waktu tertentu akan didekati oleh model diskrit dengan membagi selang waktu tersebut dengan titik-titik diskrit yang berinterval tetap ( $h$ ).

Interval  $h$  yang diberikan nilainya mendekati nol, yaitu  $h = 0.1, 0.01, 0.001, 0.0001$  dengan selang waktu kontinu  $0 \leq t \leq 20$  hari. Parameter yang digunakan adalah  $\beta = 1.5$ ;  $\delta = 0.3$  dan  $\gamma = 2.5$  dengan pemberian nilai awal  $X_0 = 0.1$  dan  $Y_0 = 0.1$ . Perbandingan perkembangan variabel pada model kontinu persamaan (3.1) dan (3.2) dengan model diskrit persamaan (3.11) dan (3.12) dapat dilihat pada gambar 3.1 berikut ini



Gambar 3.1 Grafik Diskrit dan Kontinu Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic* dengan Parameter  $\beta = 1.5$ ;  $\delta = 0.3$ ,  $\gamma = 2.5$ , Nilai Awal  $(X_0, Y_0) = (0.1, 0.1)$  dan  $0 \leq t \leq 20$ .  
(Hasil olahan Matlab R2008a)

Perkembangan variabel pada model diskrit ditunjukkan oleh Gambar 3.1 bagian (1.a), (1.b), (1.c) dan (1.d). Dari grafik tersebut terlihat bahwa terdapat beberapa perilaku dari setiap variabel. Perkembangan  $X$  menunjukkan bahwa dalam selang waktu  $0 \leq t \leq 20$  hari populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* mengalami penurunan yang sangat signifikan dari hari ke hari hingga menuju ke nilai kestabilannya yaitu nol. Sedangkan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* ( $Y$ ) langsung naik hingga mencapai titik maksimumnya kemudian stabil di titik kesetimbangannya. Hal ini terjadi karena pada saat dilakukannya terapi pengobatan dengan virus *oncolytic*, virus tersebut sudah dapat menginfeksi sel tumor dengan jumlah sel tumor yang terinfeksi semakin banyak hingga mencapai nilai maksimumnya dan kemudian stabil di titik kesetimbangannya.

Selanjutnya untuk perkembangan variabel model kontinu ditunjukkan oleh Gambar 3.1 bagian (2.a), (2.b), (2.c) dan (2.d) dengan waktu pengamatan 20 hari. Grafik model kontinu juga menunjukkan beberapa perilaku dari setiap variabelnya. Sebagaimana perkembangan variabel yang ditunjukkan dalam model diskrit. Hal yang sama juga ditunjukkan pada perkembangan variabel pada model kontinu. Yaitu perkembangan  $X$  menunjukkan bahwa dalam selang waktu  $0 \leq t \leq 20$  hari populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic* mengalami penurunan yang sangat signifikan dari hari ke hari hingga menuju ke nilai kestabilannya yaitu nol. Sedangkan populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* ( $Y$ ) langsung naik hingga mencapai titik maksimumnya kemudian stabil di titik kesetimbangannya. Hal ini terjadi karena pada saat dilakukannya terapi pengobatan dengan virus *oncolytic*,

virus tersebut sudah dapat menginfeksi sel tumor dengan jumlah sel tumor yang terinfeksi semakin banyak hingga mencapai nilai maksimumnya dan kemudian stabil dititik kesetimbangannya.

Grafik tersebut juga menunjukkan bahwa dengan pemberian interval sebesar  $h = 0.1$  grafik model diskrit sudah menunjukkan adanya osilasi meskipun lintasannya masih menyebar, kemudian dengan pemberian  $h = 0.01$  titik-titik pengamatan semakin banyak dan semakin sempit sehingga dapat mewakili keadaan model kontinunya. Begitu juga dengan pemberian interval  $h = 0.001$  dan  $h = 0.0001$  grafik model diskrit lebih dapat mewakili keadaan model kontinunya. Jadi, dengan pemberian interval yang semakin kecil maka titik-titik pengamatan semakin banyak dan sempit sehingga lebih dapat mewakili keadaan model kontinunya.

### 3.1.3 Analisis Perbandingan Pengaruh Infeksi Virus *Oncolytic* terhadap Sel Tumor pada Model Diskrit dan Kontinu

Penginfeksian virus *oncolytic* terhadap sel tumor pada model diskrit dan kontinu dapat diamati di sekitar titik kesetimbangannya. Pertama menganalisis titik kesetimbangan pada model kontinu, kemudian menganalisis infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor pada model kontinu dan menganalisis infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor pada model diskrit. Langkah tersebut dilakukan untuk membandingkan infeksi virus *oncolytic* pada model diskrit dan model kontinu.

Titik kesetimbangan persamaan (3.1) dan (3.2) diperoleh pada saat sistem dalam keadaan setimbang, yaitu pada saat  $\frac{dx}{d\tau} = 0$  dan  $\frac{dy}{d\tau} = 0$ . Sehingga diperoleh

$$x(1 - (x + y)) - \frac{\beta xy}{x + y} = 0$$

$$\Leftrightarrow x = 0 \text{ atau} \tag{3.13}$$

$$1 - x - y - \frac{\beta y}{x + y} = 0 \tag{3.14}$$

$$\gamma y(1 - (x + y)) + \frac{\beta xy}{x + y} - \delta y = 0$$

$$\Leftrightarrow y = 0 \text{ atau} \tag{3.15}$$

$$\gamma - \gamma x - \gamma y + \frac{\beta x}{x + y} - \delta = 0 \tag{3.16}$$

Kemudian dengan mensubstitusikan persamaan (3.13) pada persamaan (3.16) maka diperoleh

$$\begin{aligned} x = 0 \Rightarrow \gamma - \gamma(0) - \gamma y + \frac{\beta(0)}{0 + y} - \delta &= 0 \\ -\gamma y &= -\gamma + \delta \\ y &= \frac{\gamma - \delta}{\gamma} \end{aligned}$$

Lalu mensubstitusikan persamaan (3.15) pada persamaan (3.14) diperoleh

$$\begin{aligned} y = 0 \Rightarrow 1 - x - (0) - \frac{\beta(0)}{x + 0} &= 0 \\ x &= 1 \end{aligned}$$

Dengan demikian diperoleh titik kesetimbangan  $E_1 = (0,0)$ ,  $E_2 = \left(0, \frac{\gamma - \delta}{\gamma}\right)$ ,  $E_3 = (1,0)$ .

Dengan nilai parameter yang dibatasi pada  $\beta = 1.5$ ;  $\delta = 0.3$  dan  $\gamma = 2.5$ , maka titik kesetimbangan pada persamaan (3.1) dan (3.2) diperoleh  $E_1 = (0,0)$ ,  $E_2 = (0, 0.88)$ ,  $E_3 = (1, 0)$ .

Selanjutnya menganalisis kestabilan pada titik kesetimbangan yang telah diperoleh. Untuk titik kesetimbangan yang pertama yaitu  $E_1 = (0,0)$  maka diperoleh matriks *Jacobian* sebagai berikut

$$J = \begin{pmatrix} 1 - 2x - y - \frac{\beta y}{(x+y)^2} & x(-1 - \frac{\beta}{(x+y)^2}) \\ -\gamma y + \frac{\beta y}{(x+y)^2} & \gamma - \gamma x - 2\gamma y + \frac{\beta x}{(x+y)^2} - \delta \end{pmatrix}$$

$$J_{(0,0)} = \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \gamma - \delta \end{pmatrix} \quad (3.17)$$

Kestabilan titik kesetimbangan  $E_1$  dapat diperoleh dengan mengamati nilai eigen pada matriks  $J_{(0,0)}$  dengan persamaan karakteristik  $|J_{(0,0)} - \lambda I| = 0$ , yaitu

$$\left| \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \gamma - \delta \end{pmatrix} - \lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \right| = 0$$

$$\left| \begin{pmatrix} 1 & 0 \\ 0 & \gamma - \delta \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} \right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} 1 - \lambda & 0 \\ 0 & \gamma - \delta - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

sehingga diperoleh persamaan karakteristik

$$(1 - \lambda)(\gamma - \delta - \lambda) = 0 \quad (3.18)$$

Dari persamaan tersebut diperoleh nilai eigen  $\lambda_1 = 1$  atau  $\lambda_2 = \gamma - \delta$ .

Untuk nilai parameter  $\beta = 1.5$ ,  $\delta = 0.3$  dan  $\gamma = 2.5$  maka diperoleh nilai eigen  $\lambda_1 = 1$  dan  $\lambda_2 = 0$ . Berdasarkan teorema kestabilan, nilai eigen yang diperoleh memiliki dua kemungkinan yaitu  $\lambda_1 = 1 > 0$  dan  $\lambda_2 = 0$  maka  $E_1$  tak stabil.

Kemudian untuk titik kesetimbangan yang kedua  $E_2 = (0,0.88)$  diperoleh matriks *Jacobian* sebagai berikut

$$J_{(0,0.88)} = \begin{pmatrix} -1.2 & 0 \\ 3.52 & -2.2 \end{pmatrix}$$

Kestabilan titik tetap  $E_2$  diperoleh dengan mengamati nilai eigen pada matriks  $J_{(0,0.88)}$  dengan persamaan karakteristik  $|J_{(0,0.88)} - \lambda I| = 0$ , yaitu

$$\begin{aligned} \left| \begin{pmatrix} -1.2 & 0 \\ 3.52 & -2.2 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{pmatrix} \right| &= 0 \\ \begin{vmatrix} -1.2 - \lambda & 0 \\ 3.52 & -2.2 - \lambda \end{vmatrix} &= 0 \end{aligned}$$

Sehingga diperoleh persamaan karakteristik

$$(-1.2 - \lambda)(-2.2 - \lambda) = 0 \quad (3.19)$$

Dari persamaan tersebut diperoleh nilai eigen  $\lambda_1 = -1.2$  dan  $\lambda_2 = -2.2$ . Berdasarkan teorema kestabilan, nilai eigen yang diperoleh memiliki kemungkinan yaitu  $\lambda_1 = -1.2 < 0$  dan  $\lambda_2 = -2.2 < 0$  maka  $E_2$  bersifat stabil.

Analisis selanjutnya pada titik kesetimbangan  $E_3 = (1, 0)$ , diperoleh matriks *Jacobian* sebagai berikut

$$J_{(1,0)} = \begin{pmatrix} -1 & -2.5 \\ 0 & 1.2 \end{pmatrix}$$

Kestabilan titik tetap  $E_3$  diperoleh dengan mengamati nilai eigen pada matriks  $J_{(1,0)}$  dengan persamaan karakteristik  $|J_{(1,0)} - \lambda I| = 0$ , yaitu

$$\begin{vmatrix} -1 & -2.5 \\ 0 & 1.2 \end{vmatrix} - \begin{vmatrix} \lambda & 0 \\ 0 & \lambda \end{vmatrix} = 0$$

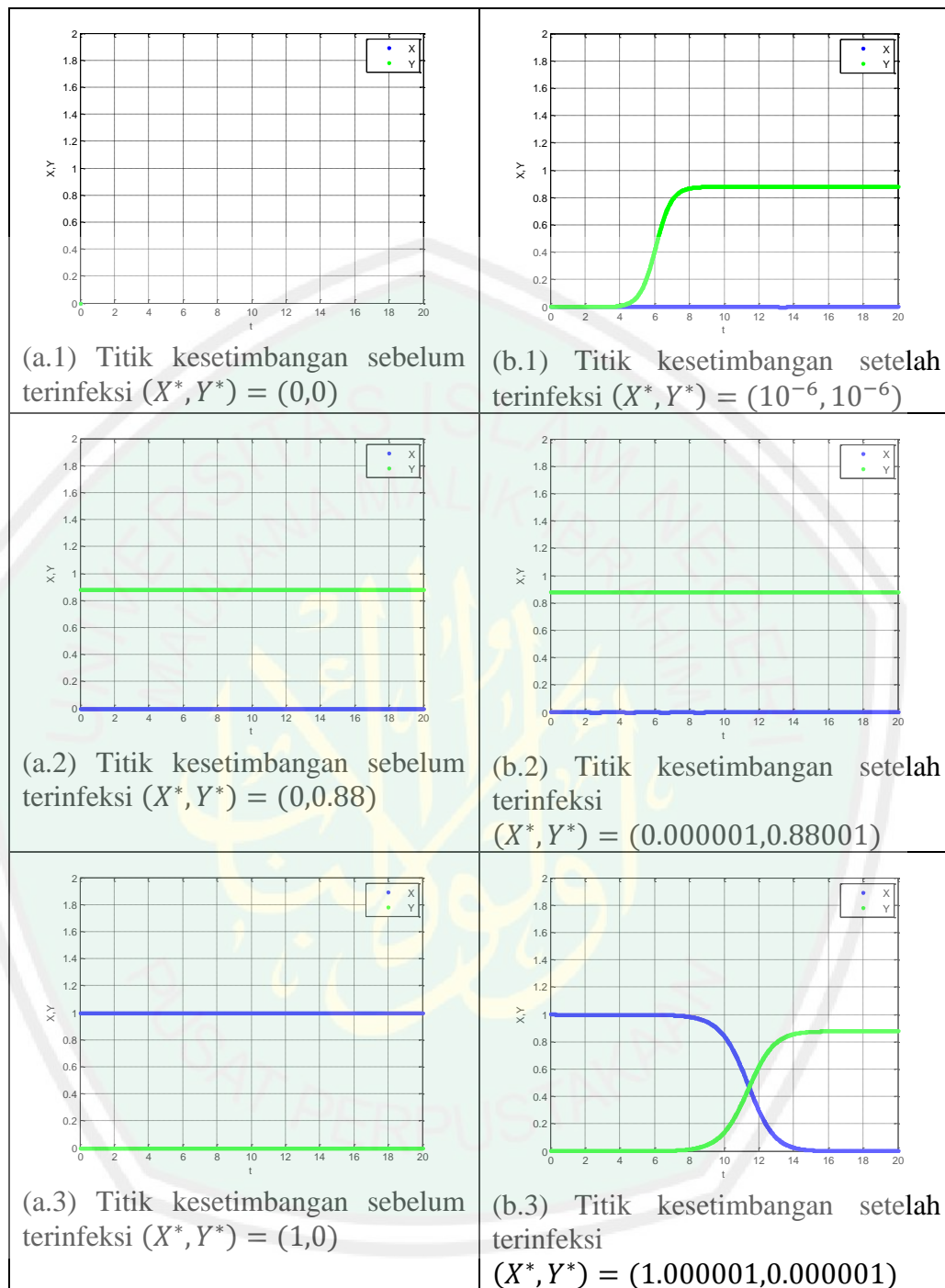
$$\begin{vmatrix} -1 - \lambda & -2.5 \\ 0 & 1.2 - \lambda \end{vmatrix} = 0$$

Sehingga diperoleh persamaan karakteristik

$$(-1 - \lambda)(1.2 - \lambda) = 0 \quad (3.20)$$

Dari persamaan tersebut diperoleh nilai eigen  $\lambda_1 = -1$  dan  $\lambda_2 = 1.2$ . Berdasarkan teorema kestabilan, nilai eigen yang diperoleh memiliki kemungkinan yaitu  $\lambda_1 = -1 < 0$  dan  $\lambda_2 = 1.2 > 0$  maka  $E_3$  bersifat sadel.

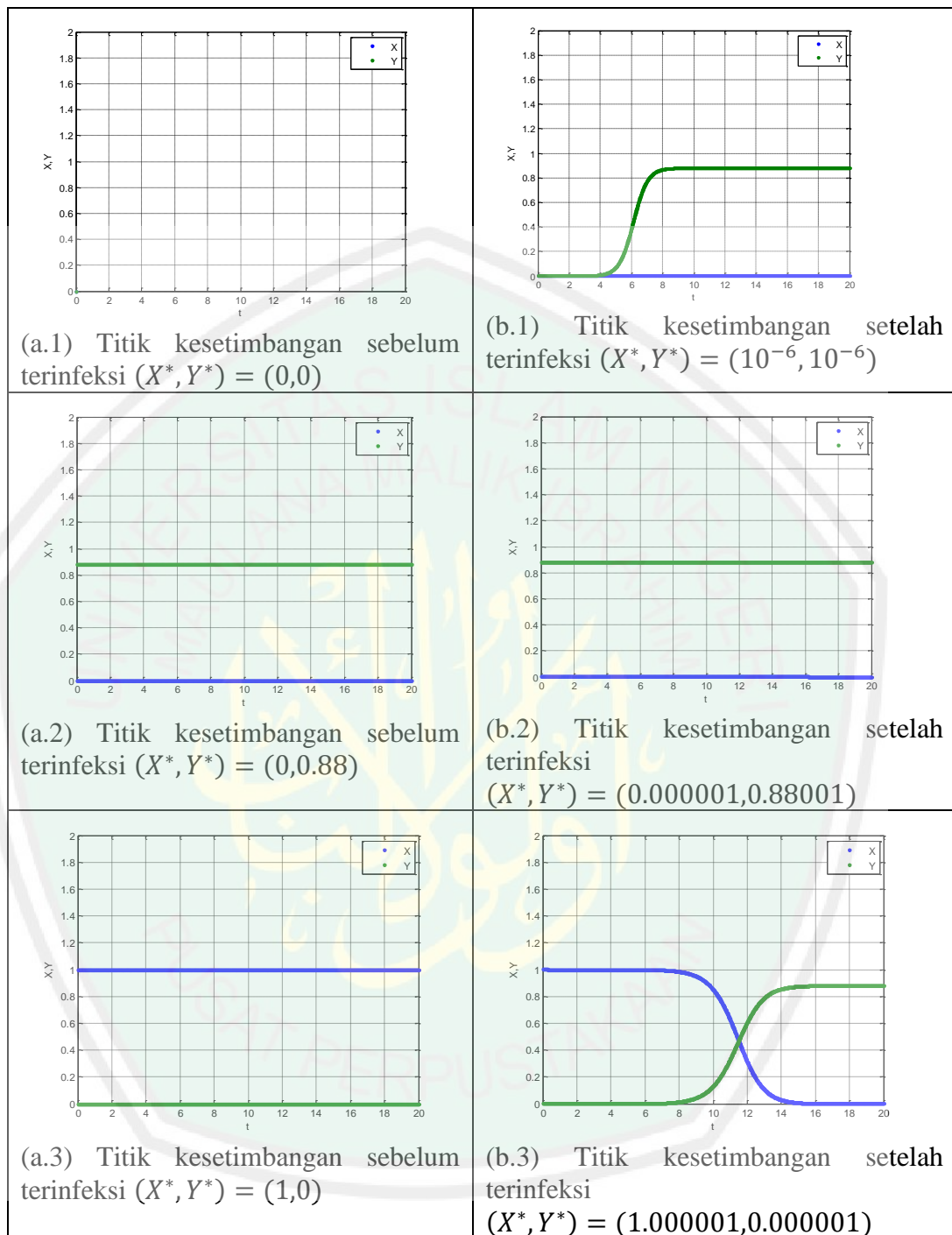
Selanjutnya menganalisis pengaruh infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor di sekitar titik kesetimbangan pada model kontinu. Dengan memberikan infeksi virus *oncolytic*  $\alpha \rightarrow 0$  pada variabel  $X$  dan  $Y$  sehingga titik kesetimbangan baru diperoleh  $(X^* + \alpha, Y^* + \alpha)$ . Titik kesetimbangan sebelum dan sesudah terinfeksi *oncolytic* ditunjukkan pada Gambar 3.2 berikut ini.



Gambar 3.2 Grafik Dinamika Populasi Model Kontinu Sel tumor Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus *Oncolytic* di Sekitar Titik Kesetimbangan.  
(Hasil olahan Matlab R2008a)

Berdasarkan Gambar 3.2 di atas, dapat diketahui bahwa dengan memberikan infeksi virus yang sangat kecil dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic*. Gejala ini dapat dilihat pada titik kesetimbangan  $(X^*, Y^*) = (0,0)$  dan  $(X^*, Y^*) = (1,0)$  dengan pemberian infeksi virus yang sangat kecil dapat memberikan pengaruh yang cukup signifikan. Hal ini karena pada saat pemberian infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor, virus dapat menginfeksi sel tumor hingga mencapai jumlah yang maksimum kemudian akan stabil di titik kesetimbangannya. Sedangkan untuk titik kesetimbangan kedua yaitu  $(X^*, Y^*) = (0,0.88001)$  pemberian infeksi virus tidak memberikan pengaruh yang cukup berarti karena pada saat tersebut penginfeksian virus terhadap sel tumor sudah mencapai titik maksimum dan sistem sudah dalam keadaan stabil sehingga pemberian tambahan virus tidak cukup berpengaruh.

Selanjutnya akan dianalisis penginfeksian virus *oncolytic* terhadap sel tumor di sekitar titik kesetimbangan pada model diskrit. Perbandingan dinamika populasi sebelum terinfeksi virus dan setelah terinfeksi virus *oncolytic* ditunjukkan pada Gambar 3.3 berikut ini



Gambar 3.3 Grafik Dinamika Populasi Model Diskrit Sel Tumor Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus *Oncolytic* di Sekitar Titik Kesetimbangan.  
(Sumber: Hasil olahan Matlab R2008a)

Berdasarkan Gambar 3.3 di atas, dapat diketahui bahwa dengan memberikan infeksi virus yang sangat kecil dapat memberikan pengaruh yang signifikan terhadap populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic*. Gejala yang sama juga ditunjukkan pada model diskrit sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* dengan pemberian interval sebesar  $h = 0.01$ . Gejala ini dapat dilihat pada titik kesetimbangan  $(X^*, Y^*) = (0,0)$  dan  $(X^*, Y^*) = (1,0)$  dengan pemberian infeksi virus yang sangat kecil dapat memberikan pengaruh yang cukup signifikan. Hal ini karena pada saat pemberian infeksi virus *oncolytic* terhadap sel tumor, virus dapat menginfeksi sel tumor hingga mencapai jumlah yang maksimum kemudian akan stabil di titik kesetimbangannya. Sedangkan untuk titik kesetimbangan kedua yaitu  $(X^*, Y^*) = (0,0.88001)$  pemberian infeksi virus tidak memberikan pengaruh yang cukup berarti karena pada saat tersebut penginfeksian virus terhadap sel tumor sudah mencapai titik maksimum dan sistem sudah dalam keadaan stabil sehingga pemberian tambahan virus tidak cukup berpengaruh.

## BAB IV

### PENUTUP

#### 4.1 Kesimpulan

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa dari proses diskritisasi model diperoleh model diskrit dari penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic*:

$$x_{n+1} = x_n \left( 1 + h(1 - (x_n + y_n)) - \frac{\beta h y_n}{x_n + y_n} \right)$$

$$y_{n+1} = y_n \left( 1 + h\gamma(1 - (x_n + y_n)) + \frac{\beta h x_n}{x_n + y_n} - \delta h \right)$$

dengan  $n \in N$  dan  $h \rightarrow 0$ . Untuk menganalisis model kontinu dan model diskrit pada model penyebaran sel tumor dengan terapi virus *oncolytic* diperoleh tiga titik kesetimbangan yaitu  $E_1 = (0,0), E_2 = \left(0, \frac{\gamma - \delta}{\gamma}\right), E_3 = (1, 0)$ . Dengan mensubstitusikan parameter  $\beta = 1.5; \delta = 0.3$  dan  $\gamma = 2.5$ , maka diperoleh titik kesetimbangan  $E_1 = (0,0), E_2 = (0, 0.88), E_3 = (1, 0)$ . Titik kesetimbangan yang pertama bersifat tak stabil, titik kesetimbangan kedua bersifat stabil sedangkan untuk titik kesetimbangan yang ketiga bersifat sadel. Kecenderungan kurva perkembangan dinamika populasi pada model kontinu dan diskrit hampir sama, yaitu saat kondisi tidak adanya terapi semua populasi beresilasi stabil. Sedangkan saat kondisi adanya terapi yang sempurna, populasi sel tumor yang terinfeksi virus *oncolytic* pada awalnya meningkat kemudian mencapai titik kesetimbangannya seiring dengan menurunnya jumlah populasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *oncolytic*.

#### 4.2 Saran

Bagi penelitian selanjutnya, disarankan untuk dapat melanjutkan studi diskritisasi model pada model matematika yang lain.



## DAFTAR PUSTAKA

- An-Najjar, Zaghlul. 2011. *Sains dalam Hadis Mengungkap Fakta Ilmiah dari Kemukjizatan Hadis Nabi*. Jakarta: Azmah.
- Azizah, Siti Shifatul. 2012. *Diskretisasi Model Lorenz dengan Analogi Persamaan Beda*. Skripsi Tidak Diterbitkan. Malang: Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Cervantes, Daniel dkk. 2008. Oncolytic Virotherapy. *Jurnal of Hepatology*, 7: 34-45.
- Chen, W W L. 2008. *Linier Angebra Chapter 7 Eigenvalues and Eigenvector*. London: University of London.
- Finizio dan Ladas. 1988. *Persamaan Diferensial Biasa Dengan Penerapan Modern*. Jakarta: Erlangga.
- Meyer, Walter J. 1985. *Concept of Mathematical Modeling*. New York: Mc Graw-Hill Book Company.
- Nashiruddin A, Muhammad. 2006. *Ringkasan Shahih Muslim*. Jakarta: Pustaka Azzam.
- Novozhilov AS. 2006. Mathematical Modeling of Tumor Therapy with Oncolytic Viruses. *Jurnal of Biology Direct*. 5: 1-18.
- Palm, William J. 2000. *Modeling, Analysis, and Control of Dynamic Systems*. New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Pratama, Febrian. 2008. *Perbandingan Pendekatan Model Diskrit dan Kontinu pada Model Penyebaran Virus AIDS dan Terapinya*. Skripsi Tidak Diterbitkan. Bogor: Departemen Matematika F-MIPA Institut Pertanian Bogor.
- Purwanto, 1998. *Matematika Diskrit*. Malang: IKIP Malang.
- Rahmah, Hikmah. 2009. *Model Dinamika Sel Tumor dengan Terapi Pengobatan Menggunakan Virus Oncolytic*. Skripsi Tidak Diterbitkan. Bogor: Departemen Matematika F-MIPA Institut Pertanian Bogor.
- Ross, Shepley L. 1984. *Differential Equations Third Edition*. New York: John Wiley & Son.
- Sihab, Quraish. 2007. *Wawasan Al-Quran Tafsir Tematik atas Pelbagai Persoalan Umat*. Bandung: Mizan Pustaka.
- Soularto, Dirwan Suryo. 2010. *Petunjuk Kesehatan dalam Al-Qur'an dan Sunnah*. Yogyakarta: Kuliah Kedokteran Islam. 6 April 2010.
- Varberg, Purcell dan Rigdon. 2007. *Calculus Ninth Edition*. Terjemahan I Nyoman Susila. Jakarta: Erlangga.



**KEMENTERIAN AGAMA RI  
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI  
MAULANA MALIK IBRAHIM MALANG  
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI  
Jl. Gajayana No. 50 Dinoyo Malang (0341)551345  
Fax. (0341)572533**

### **BUKTI KONSULTASI SKRIPSI**

Nama : Risyah Umami Muad  
NIM : 08610077  
Fakultas/ Jurusan : Sains dan Teknologi/ Matematika  
Judul Skripsi : Analisis Perbandingan Perilaku Model Penyebaran Sel Tumor dengan Terapi Virus *Oncolytic* secara Diskrit dan Kontinu  
Pembimbing I : Dr. Usman Pagalay, Drs., M.Si  
Pembimbing II : Abdul Aziz, M.Si

No	Tanggal	Hal	Tanda Tangan
1.	11 April 2012	Konsultasi Permasalahan	1.
2.	04 Juni 2012	Revisi BAB I Agama	2.
3.	11 Juni 2012	Revisi BAB I dan II	3.
4.	04 Agustus 2012	Revisi BAB III	4.
5.	06 Agustus 2012	Revisi BAB III	5.
6.	11 Agustus 2012	Konsultasi Permasalahan	6.
7.	13 Agustus 2012	Konsultasi Program	7.
8.	03 September 2012	Revisi BAB I dan III	8.
9.	10 September 2012	Revisi BAB II Agama	9.
10.	11 September 2012	Tambahan BAB III	10.
11.	24 September 2012	Revisi Penulisan Agama	11.
12.	27 September 2012	ACC Keseluruhan Agama	12.
13.	27 September 2012	ACC Keseluruhan	13.

Malang, 28 September 2012  
Mengetahui,  
Ketua Jurusan Matematika

Abdussakir, M.Pd  
NIP. 19751006 200312 1 001

## LAMPIRAN

### Lampiran 1

Program MATLAB untuk Grafik Diskrit pada Gambar 3.1 bagian (1.a), (1.b), (1.c),

(1.d):

```

clc,clear
format short
f1=inline('1+h*(1-(x+y))-1.5*h*y/(x+y)*x');
f2=inline('1+2.5*h*(1-(x+y))+1.5*h*x/(x+y)-0.3*h*y');

tn=20;
h=...; % beda h yang diberikan={0.1, 0.01, 0.001, 0.0001}
x(1)=0.1;
y(1)=0.1;

for i=1:tn/h-1
    h1=f1(h,x(i),y(i));
    h2=f2(h,x(i),y(i));
    x(i+1)=h1;
    y(i+1)=h2;
end
disp(' iterasi      Nilai X      Nilai Y')
disp([[1:i+1]      int64(x)      int64(y)'])
disp([[1:i+1]      x          y'])

i=h:h:tn;
plot(i,x,'.',i,y,'.')
grid on

xlabel('t');ylabel('X,Y');
legend('X','Y')

```

## Lampiran 2

Program MATLAB untuk Grafik Kontinu pada Gambar 3.1 bagian (2.a), (2.b), (2.c), (2.d):

```

function kontinu
t=0:0.1:20
initialx=0.1;
initialy=0.1;
[t,x]=ode45(@kk,t,[initialx;initialy]);

plot(t,x(:,1),'b.',t,x(:,2),'g. ');
legend('X','Y')
xlabel('t');ylabel('X,Y');
grid on

function dxdt=kk(t,x)
dxdt1=(1-(x(1)+x(2)))*x(1)-1.5*x(1)*x(2)/(x(1)+x(2));
dxdt2=2.5*x(2)*(1-(x(1)+x(2)))+1.5*x(1)*x(2)/(x(1)+x(2))-0.3*x(2);

dxdt=[dxdt1;dxdt2];
end
end

```

## Lampiran 3

Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Kontinu Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus *Oncolytic* di Sekitar Titik Kesetimbangan pada Gambar 3.2

(a.1) dan (b.1):

```
function kontinu
t=0:0.01:20
initialx=...; %untuk Gambar 3.2 bagian (a.1) isikan initialx=0 dan bagian (b.1) isikan initialx=10^-6
initialy=...; %untuk Gambar 3.2 bagian (a.1) isikan initialy=0 dan bagian (b.1) isikan initialy=10^-6
[t,x]=ode45(@kk,t,[initialx;initialy]);

plot(t,x(:,1),'b.',t,x(:,2),'g. ');
legend('X','Y')
xlabel('t');ylabel('X,Y');
grid on
axis ([0 20 0 2])

function dxdt=kk(t,x)
dxdt1=(1-(x(1)+x(2)))*x(1)-1.5*x(1)*x(2)/(x(1)+x(2));
dxdt2=2.5*x(2)*(1-(x(1)+x(2)))+1.5*x(1)*x(2)/(x(1)+x(2))-0.3*x(2);

dxdt=[dxdt1;dxdt2];
end
end
```

## Lampiran 4

Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Kontinu Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus *Oncolytic* di Sekitar Titik Kesetimbangan pada Gambar 3.2 (a.2) dan (b.2):

```
function kontinu
t=0:0.01:20
initialx=...; %untuk Gambar 3.2 bagian (a.2) isikan initialx=0 dan bagian (b.2) isikan initialx=10^-6
initialy=...; %untuk Gambar 3.2 bagian (a.2) isikan initialy=0.88 dan bagian (b.2) isikan initialy=0.880001
[t,x]=ode45(@kk,t,[initialx;initialy]);

plot(t,x(:,1),'b.',t,x(:,2),'g. ');
legend('X','Y')
xlabel('t');ylabel('X,Y');
grid on
axis ([0 20 0 2])

function dxdt=kk(t,x)
dxdt1=(1-(x(1)+x(2)))*x(1)-1.5*x(1)*x(2)/(x(1)+x(2));
dxdt2=2.5*x(2)*(1-(x(1)+x(2)))+1.5*x(1)*x(2)/(x(1)+x(2))-0.3*x(2);

dxdt=[dxdt1;dxdt2];
end
end
```

## Lampiran 5

Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Kontinu Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus *Oncolytic* di Sekitar Titik Kesetimbangan pada Gambar 3.2 (a.3) dan (b.3):

```
function kontinu
t=0:0.01:20
initialx=...; %untuk Gambar 3.2 bagian (a.3) isikan initialx=1 dan bagian (b.3) isikan initialx=1.000001
initialy=...; %untuk Gambar 3.2 bagian (a.3) isikan initialy=0 dan bagian (b.3) isikan initialy=10^-6
[t,x]=ode45(@kk,t,[initialx;initialy]);

plot(t,x(:,1),'b.',t,x(:,2),'g. ');
legend('X','Y')
xlabel('t');ylabel('X,Y');
grid on
axis([0 20 0 2])

function dxdt=kk(t,x)
dxdt1=(1-(x(1)+x(2)))*x(1)-1.5*x(1)*x(2)/(x(1)+x(2));
dxdt2=2.5*x(2)*(1-(x(1)+x(2)))+1.5*x(1)*x(2)/(x(1)+x(2))-0.3*x(2);

dxdt=[dxdt1;dxdt2];
end
end
```

## Lampiran 6

Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Diskrit Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus *Oncolytic* di Sekitar Titik Kesetimbangan dengan  $h = 0.01$  pada Gambar 3.3 (a.1) dan (b.1):

```

clc,clear
format short
f1=inline(' (1+h*(1-(x+y)))-1.5*h*y/(x+y) *x');
f2=inline(' (1+2.5*h*(1-(x+y)))+1.5*h*x/(x+y)-0.3*h *y');

tn=20;
h=0.01;
x(1)=...; %untuk Gambar 3.3 bagian (a.1) isikan x(1)=0 dan bagian (b.1) x(1)=10^-6
y(1)=...;%untuk Gambar 3.3 bagian (a.1) isikan y(1)=0 dan bagian (b.1) y(1)=10^-6

for i=1:tn/h-1
    h1=f1(h,x(i),y(i));
    h2=f2(h,x(i),y(i));
    x(i+1)=h1;
    y(i+1)=h2;
end
disp(' iterasi      Nilai X      Nilai Y')
disp([[1:i+1] '      int64(x) '      int64(y)'])
disp([[1:i+1] '      x'          y'])

i=h:h:tn;
plot(i,x,'.',i,y,'.')
grid on
axis ([0 20 0 2])
xlabel('t');ylabel('X,Y');
legend('X','Y')

```

## Lampiran 7

Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Diskrit Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus *Oncolytic* di Sekitar Titik Kesetimbangan dengan  $h = 0.01$  pada Gambar 3.3 (a.2) dan (b.2):

```

clc,clear
format short
f1=inline(' (1+h*(1-(x+y)))-1.5*h*y/(x+y) *x');
f2=inline(' (1+2.5*h*(1-(x+y))+1.5*h*x/(x+y)-0.3*h) *y');

tn=20;
h=0.01;
x(1)=...; %untuk Gambar 3.3 bagian (a.2) isikan x(1)=0 dan bagian (b.2) x(1)=10^-6
y(1)=...;%untuk Gambar 3.3 bagian (a.2) isikan y(1)=0.88 dan bagian (b.2) y(1)=0.880001

for i=1:tn/h-1
    h1=f1(h,x(i),y(i));
    h2=f2(h,x(i),y(i));
    x(i+1)=h1;
    y(i+1)=h2;
end
disp(' iterasi      Nilai X      Nilai Y')
disp([[1:i+1]'      int64(x)'      int64(y)'])
disp([[1:i+1]'      x'            y'])

i=h:tn;
plot(i,x,'.',i,y,'.')
grid on
axis ([0 20 0 2])
xlabel('t');ylabel('X,Y');
legend('X','Y')

```

## Lampiran 8

Program MATLAB untuk Grafik Dinamika Populasi Model Diskrit Sebelum dan Sesudah Terinfeksi Virus *Oncolytic* di Sekitar Titik Kesetimbangan dengan  $h = 0.01$  pada Gambar 3.3 (a.3) dan (b.3):

```

clc,clear
format short
f1=inline('(1+h*(1-(x+y))-1.5*h*y/(x+y))*x');
f2=inline('(1+2.5*h*(1-(x+y))+1.5*h*x/(x+y)-0.3*h)*y');

tn=20;
h=0.01;
x(1)=...;%untuk Gambar 3.3 bagian (a.3) isikan x(1)=1 dan bagian (b.2) x(1)=1.000001
y(1)=...;%untuk Gambar 3.3 bagian (a.3) isikan y(1)=0 dan bagian (b.2) y(1)=10^-6

for i=1:tn/h-1
    h1=f1(h,x(i),y(i));
    h2=f2(h,x(i),y(i));
    x(i+1)=h1;
    y(i+1)=h2;
end
disp(' iterasi      Nilai X      Nilai Y')
disp(['[1:i+1]'      int64(x)'      int64(y)'])
disp(['[1:i+1]'      x'          y'])

i=h:tn;
plot(i,x,'.',i,y,'.')
grid on
axis ([0 20 0 2])
xlabel('t');ylabel('X,Y');
legend('X','Y')

```