

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA PENGOBATAN KANKER
KOLOREKTUM MENGGUNAKAN IMUNOTERAPI DAN
KEMOTERAPI**

SKRIPSI

Oleh:
SITI KHAMIDATUZ ZAHRO'
NIM. 09610014



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2014**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA PENGOBATAN KANKER
KOLOREKTUM MENGGUNAKAN IMUNOTERAPI DAN
KEMOTERAPI**

SKRIPSI

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

**Oleh:
SITI KHAMIDATUZ ZAHRO'
NIM. 09610014**

**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS SAINS DAN TEKNOLOGI
UNIVERSITAS ISLAM NEGERI MAULANA MALIK IBRAHIM
MALANG
2014**

**ANALISIS MODEL MATEMATIKA PADA PENGOBATAN KANKER
KOLOREKTUM MENGGUNAKAN IMUNOTERAPI DAN
KEMOTERAPI**

SKRIPSI

**Oleh:
SITI KHAMIDATUZ ZAHRO'
NIM. 09610014**

Telah Diperiksa dan Disetujui untuk Diuji:
Tanggal: 9 Juni 2014

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Usman Pagalay, M.Si
NIP. 19650414 200310 1 001

Dr. Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

Mengetahui,
Ketua Jurusan Matematika

Dr. Abdussakir, M.Pd
NIP. 19751006 200312 1 001

PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN

Saya yang bertanda tangan di bawah ini:

Nama : Siti Khamidatuz Zahro'
NIM : 09610014
Jurusan : Matematika
Fakultas : Sains dan Teknologi
Judul : Analisis Model Matematika pada Pengobatan Kanker
Kolorektum Menggunakan Imunoterapi dan Kemoterapi

menyatakan dengan sebenarnya bahwa skripsi yang saya tulis ini benar-benar merupakan hasil karya saya 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, 9 Juni 2014
Yang membuat pernyataan,

Siti Khamidatuz Zahro'
NIM. 09610014

MOTTO

Menggerakkan Budaya, Membudayakan Gerakan

Bermimpilah, maka Tuhan akan merangkul mimpi itu –Arai Edensor-



PERSEMBAHAN

Tulisan ini penulis persembahkan kepada orang yang sangat istimewa:

Kedua orang tua penulis

Bapak Mulyono dan Ibu Siti Ngaropah yang tanpa lelah memberikan kasih sayang dan doa kepada penulis.

Terima kasih atas segalanya, kalian sangat berarti buat penulis, semoga Allah SWT membalas semua kebaikan yang kalian berikan kepada penulis.



KATA PENGANTAR



Assalamu'alaikum Wr. Wb.

Syukur alhamdulillah penulis panjatkan ke hadirat Allah Swt. yang telah melimpahkan rahmat, taufik, hidayah dan inayah-Nya, sehingga penulis dapat menyelesaikan studi di Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sekaligus menyelesaikan skripsi ini dengan baik.

Keberhasilan penulisan skripsi ini tidak lepas dari bantuan, arahan dan bimbingan dari berbagai pihak, baik berupa pikiran, motivasi, tenaga, maupun doa dan restu. Karena itu penulis mengucapkan terima kasih kepada:

1. Prof. Dr. H. Mudjia Rahardjo, selaku rektor Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, yang telah banyak memberikan pengetahuan dan pengalaman yang berharga.
2. Dr. Hj. Bayyinatul M, M.Si, selaku dekan Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.
3. Dr. Abdussakir, M.Pd, selaku ketua Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang sekaligus selaku dosen pembimbing agama yang telah memberikan banyak arahan dan bimbingannya.
4. Dr. Usman Pagalay, M,Si, selaku dosen pembimbing skripsi yang dengan sabar telah meluangkan waktunya demi memberikan bimbingan dan arahan dalam penyelesaian skripsi ini.

5. Segenap sivitas akademika Jurusan Matematika, terutama seluruh dosen, terima kasih atas segenap ilmu dan bimbingannya.
6. Bapak, Ibu, dan segenap keluarga tercinta yang senantiasa memberikan doa restunya kepada penulis dalam menuntut ilmu.
7. Ahmad Muhajir yang selalu memberikan semangat dan doa kepada penulis, terima kasih atas cinta dan kesabarannya semoga Allah Swt. selalu memberikan ridho-Nya.
8. Sahabat-sahabati PMII Rayon “pencerahan” Galileo, khususnya Syaifie A.Z dan A. Wahyudi, terima kasih atas pengalaman indah selama berjuang dan mengabdikan bersama.
9. Teman-teman penulis senasib seperjuangan mahasiswa Jurusan Matematika 2009, khususnya Arini H, Eva A, Ifa N, L. Fitriah, dan Rina F, terima kasih atas segala pengalaman berharga dan kenangan terindah saat menuntut ilmu bersama.
10. Sahabat-sahabati di Teater Galileo (TEGAL), HMJ Matematika 2010, Dema-F Saintek 2011, Sema-F Saintek 2012, Sema-U 2013, dan seluruh warga 146.
11. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu persatu yang turut mendukung kelancaran penyempurnaan skripsi ini.

Semoga skripsi ini dapat memberikan manfaat kepada pembaca, dan khususnya bagi penulis secara pribadi. *Amin Ya Rabbal Alamin.*

Wallahul Muwafiq ilaa 'aqwamitthoriq

Wassalamu'alaikum Wr. Wb.

Malang, Juni 2014

Penulis

DAFTAR ISI

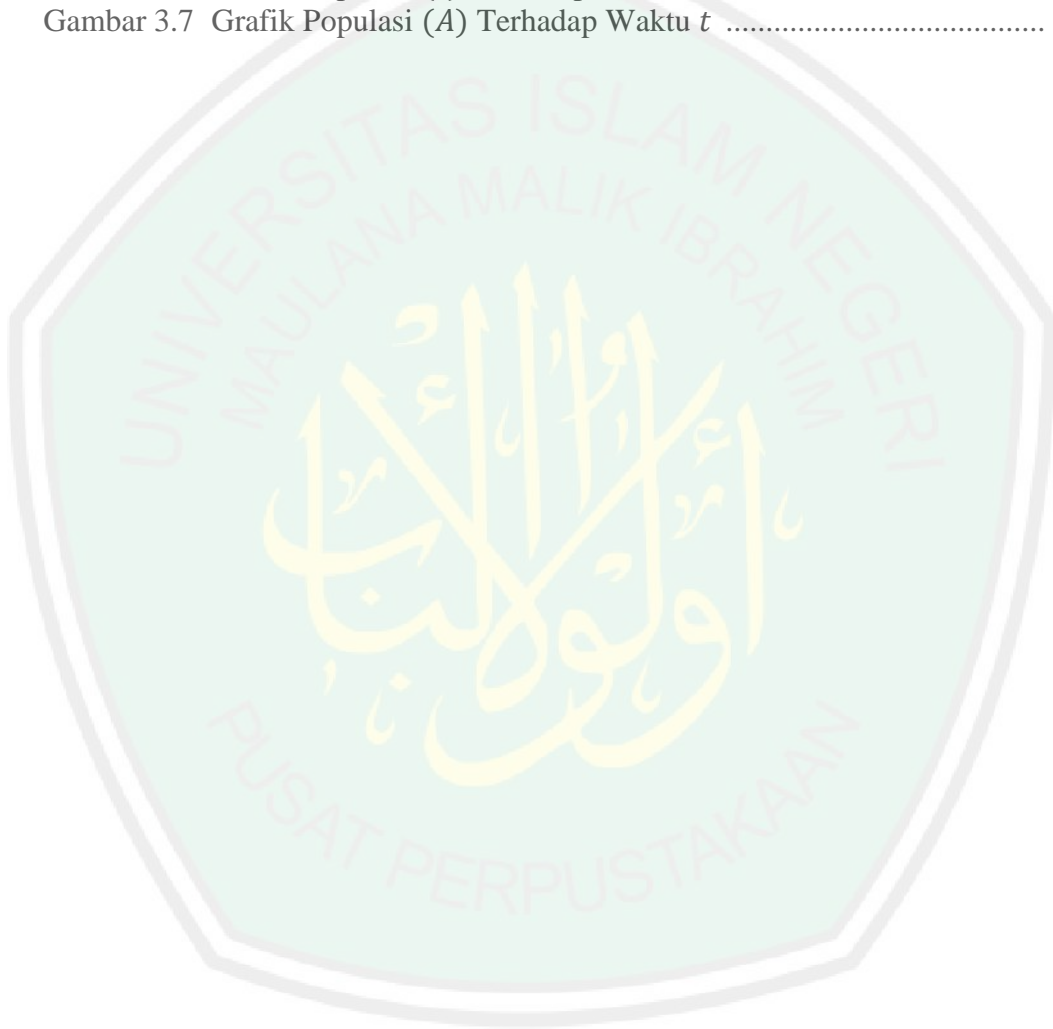
HALAMAN JUDUL	
HALAMAN PENGAJUAN	
HALAMAN PERSETUJUAN	
HALAMAN PENGESAHAN	
HALAMAN PERNYATAAN KEASLIAN TULISAN	
HALAMAN MOTTO	
HALAMAN PERSEMBAHAN	
KATA PENGANTAR	viii
DAFTAR ISI	x
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR TABEL	xiii
ABSTRAK	xiv
ABSTRACT	xv
المخلص	xvi
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	4
1.3 Tujuan Penelitian	4
1.4 Batasan Masalah	4
1.5 Manfaat Penelitian	5
1.6 Metode Penelitian	5
1.7 Sistematika Penulisan	6
BAB II KAJIAN PUSTAKA	
2.1 Sistem Persamaan Diferensial	7
2.2 Sistem Persamaan Diferensial Biasa Nonlinier	8
2.3 Titik Tetap	9
2.4 Nilai Eigen dan Karakteristik	10
2.5 Jenis-jenis Kestabilan	12
2.6 Pemodelan Matematika	13
2.7 Sistem Persamaan Diferensial pada Pengobatan Kanker	16
2.8 Kanker Kolorektum	18
2.9 Imunoterapi	19
2.10 Kemoterapi	20
2.11 Mengkaji Ilmu dalam Pandangan Islam	21
BAB III PEMBAHASAN	
3.1 Variabel dan Parameter yang Digunakan pada Pengobatan Kanker ...	24
3.2 Alur Pembentukan Model	29
3.3 Interpretasi Model Matematika	32
3.4 Menentukan Titik Tetap	35
3.5 Kestabilan Titik Tetap	41
3.5.1 Matriks Jacobian pada Titik Tetap Pertama	41

3.5.2 Nilai Eigen dari Matriks Jacobian untuk Titik Tetap Pertama ...	42
3.5.3 Matriks Jacobian pada Titik Tetap Kedua	44
3.5.4 Nilai Eigen dari Matriks Jacobian untuk Titik Tetap Kedua	45
3.6 Solusi Numerik dan Interpretasi Grafik	46
3.7 Kajian Al-Qur'an Tentang Analisis Pemodelan pada Pengobatan Kanker	53
BAB IV PENUTUP	
4.1 Kesimpulan	56
4.2 Saran	57
DAFTAR PUSTAKA	58
LAMPIRAN - LAMPIRAN	



DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Langkah-langkah Pemodelan	15
Gambar 3.1	Grafik Populasi (T) Terhadap Waktu t	46
Gambar 3.2	Grafik Populasi (N) Terhadap Waktu t	47
Gambar 3.3	Grafik Populasi (L) Terhadap Waktu t	48
Gambar 3.4	Grafik Populasi (C) Terhadap Waktu t	49
Gambar 3.5	Grafik Populasi (M) Terhadap Waktu t	50
Gambar 3.6	Grafik Populasi (I) Terhadap Waktu t	51
Gambar 3.7	Grafik Populasi (A) Terhadap Waktu t	52



DAFTAR TABEL

Tabel 3.1 Nilai Parameter yang Digunakan pada Model	24
---	----



ABSTRAK

Zahro', Siti Khamidatuz. 2014. **Analisis Model Matematika pada Pengobatan Kanker Kolorektum Menggunakan Imunoterapi dan Kemoterapi**. Skripsi. Jurusan Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang.

Pembimbing: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si
(II) Dr. Abdussakir, M.Pd

Kata Kunci: Model matematika, kanker kolorektum, imunoterapi, kemoterapi.

Model matematika adalah jembatan antara dunia nyata dengan dunia berpikir untuk memecahkan suatu masalah, salah satu permasalahan yang dapat dimodelkan adalah proses pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi. Proses pengobatan kanker kolorektum ini, diformulasikan dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa non linier dengan tujuh variabel.

Penelitian ini bertujuan untuk mempelajari secara mendalam asal mula pembentukan model matematika pada pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi, mengetahui titik tetap, analisis kestabilan model, dan grafik simulasi solusi numerik. Penelitian ini menggunakan penelitian kepustakaan dengan mengkaji hasil penelitian mengenai permasalahan model matematika pada pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi, dan menampilkan argumentasi penalaran keilmuan yang memaparkan hasil kajian literatur.

Hasil dari penelitian ini didapatkan bahwa model matematika pada pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi memiliki dua titik tetap, yaitu:

$$E_1 = (T(t)_1, N(t)_1, L(t)_1, C(t)_1, M(t)_1, I(t)_1, A(t)_1) = (0, 3303137397, 3 \times 10^9, 0, 45, 0)$$

$$E_2 = (T(t)_2, N(t)_2, L(t)_2, C(t)_2, M(t)_2, I(t)_2, A(t)_2)$$

$$= \left(1,331418372 \times 10^{17}, 9,5551593 \times 10^{10}, 6,697202408 \times 10^{10}, 3,279542 \times 10^{10}, \right. \\ \left. 14 \times 10^8, 4,4941668 \times 10^{10}, 80740,00000 \right)$$

dan dalam hasil penelitian ini menunjukkan bahwa titik tetap pada model tersebut bersifat stabil. Grafik hasil simulasi solusi numerik diperoleh dengan bantuan program matlab menggunakan metode ODE 45, dari hasil tersebut didapatkan bahwa adanya pengobatan imunoterapi dan kemoterapi secara bersamaan dapat menekan pertumbuhan kanker kolorektum.

ABSTRACT

Zahro', Siti Khamidatuz. 2014. **Analysis of Mathematical Model of Colorectal Cancer Treatment using Immunotherapy and Chemotherapy.** Thesis. Department of Mathematics, Faculty of Science and Technology, State Islamic University Maulana Malik Ibrahim Malang.

Advisers: (I) Dr. Usman Pagalay, M.Si

(II) Dr. Abdussakir, M.Pd

Keywords: Mathematical model, cancer colorectal, immunotherapy, chemotherapy.

Mathematical model is a bridge between the reality world and the intellectual world and it functions to reveal, decode, and solve the problems, one of the problems which can be construct to the mathematical models is about the treatment process of colorectal cancer using immunotherapy and chemotherapy. Colorectal cancer treatment process has formulated in a system of differential equation consist of seven nonlinear variable.

The study aimed to dig more deeply about initial formation of mathematical model of colorectal cancer treatment using immunotherapy and chemotherapy, find the equilibrium point, analyze the model stability, and graphic of numerical solution. Since the author is examining the result of research on mathematical model of colorectal cancer treatment using immunotherapy and chemotherapy, and presenting the scientific reasoning argument which describing the result of literature review, then the study is classified into literature study.

The study reveals that mathematical model of coloretal cancer treatment using immunotherapy and chemotherapy has two the equilibrium point that is:

$$E_1 = (T(t)_1, N(t)_1, L(t)_1, C(t)_1, M(t)_1, I(t)_1, A(t)_1) = (0, 3303137397, 3 \times 10^9, 0, 45, 0)$$

$$E_2 = (T(t)_2, N(t)_2, L(t)_2, C(t)_2, M(t)_2, I(t)_2, A(t)_2)$$

$$= \left(1,331418372 \times 10^{17}, 9,5551593 \times 10^{10}, 6,697202408 \times 10^{10}, 3,279542 \times 10^{10}, \right. \\ \left. 14 \times 10^8, 4,4941668 \times 10^{10}, 80740,00000 \right)$$

the study shown that the equalibrium point of the model is stable. Graphic result of the numerical solution obtained by Matlab program with ODE 45 method, it is found that the immunotherapy and chemoterapy treatment which are injected simultaneously can suppress the colorectal cancer growth.

الملخص

زهراً، ستي خدمة. ٢٠١٤. تحليل النمذجة الرياضية في علاج سرطان القولون باستخدام العلاج المناعي والعلاج الكيميائي. الأطروحة. قسم الرياضيات، كلية العلوم والتكنولوجيا. جامعة الاسلامية الحكيمة مولانامالك ابرهم مالانج.

مستشار: (١) عثمان فاغلي، الدكاترة. الماجستير

(٢) عبدالشاکر، الدكاترة. الماجستير

كلماتالبحث: النمذجة الرياضية، سرطان القولون، المناعي، الكيميائي.

النموذج الرياضي هو جسر بين العالم الحقيقي إلى العالم يفكر حل مشكلة, واحدة من المشاكل التي يمكن أن تكون على غرار هو علاج سرطان القولون باستخدام العلاج المناعي والعلاج الكيميائي. عملية علاج سرطان القولون، صياغتها في شكل نظام من المعادلات التفاضلية العادية غير الخطية مع سبعة متغيرات. يهدف هذا البحث إلى دراسة متعمقة في أصول النمذجة الرياضية في علاج سرطان القولون والمستقيم باستخدام العلاج المناعي والعلاج الكيميائي، مع العلم نقطة ثابتة، تحليل استقرار النموذج، ومحاكاة الرسم الحلول العددية. يستخدم هذه الدراسة الأدبيات البحثية من خلال مراجعة نتائج البحوث على مشاكل النمذجة الرياضية في علاج سرطان القولون والمستقيم باستخدام العلاج المناعي والعلاج الكيميائي, وتقديم حجة المنطق العلمي الذي يصف نتيجة لاستعراض الأدبيات، ثم يتم تصنيف هذه الدراسة إلى دراسة علمية. وتكشف الدراسة أن نموذج رياضي للعلاج سرطان القولون باستخدام العلاج المناعي والعلاج الكيميائي لديه اثنين من نقطة التوازن التي هو :

$$E_1 = (T(t)_1, N(t)_1, L(t)_1, C(t)_1, M(t)_1, I(t)_1, A(t)_1) = (0, 3303137397, 3 \times 10^9, 0, 45, 0)$$

$$E_2 = (T(t)_2, N(t)_2, L(t)_2, C(t)_2, M(t)_2, I(t)_2, A(t)_2)$$

$$= \left(1,331418372 \times 10^{17}, 9,5551593 \times 10^{10}, 6,697202408 \times 10^{10}, 3,279542 \times 10^{10}, 14 \times 10^8, 4,4941668 \times 10^{10}, 80740,00000 \right)$$

ونتايج هذه الدراسة تشير إلى أن نقطة ثابتة على نموذج مستقر. نتيجة الرسم من الحل العددية التي حصل عليها برنامج MATLAB مع ODE 45 الأسلوب، أظهرت النتائج أن وجود العلاجات العلاج المناعي والعلاج الكيميائي في وقت واحد يمكن قمع نمو سرطان القولون.

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Model merupakan suatu representasi dari suatu sistem yang sedang dipelajari dan sebagai alat untuk meramalkan dan mengontrol sistem tersebut. Fungsi utama dari model adalah untuk menjelaskan sistem yang akan dikaji. Model merupakan suatu kesatuan yang terdiri dari bagian atau komponen-komponen yang satu sama lain saling berkaitan (Supranto, 1988).

Pemodelan matematika merupakan suatu proses yang menjalani tiga tahap yaitu perumusan model matematika, penyelesaian analisis model matematika dan interpretasi hasil model. Secara umum model matematika adalah representasi perilaku suatu sistem ke dalam bentuk persamaan atau sekumpulan persamaan diferensial. Kecocokan model matematika terhadap fenomena alam tergantung dari ketetapan formulasi persamaan matematis dalam mendeskripsikan fenomena alam tersebut (Pagalay, 2009).

Dalam perkembangan sains, model matematika telah banyak digunakan dalam berbagai fenomena seperti dalam ilmu kedokteran, biologi, fisika, dan ilmu-ilmu sosial. Salah satu fenomena yang dapat dimodelkan ke dalam matematika adalah pengobatan penyakit kanker. Kanker adalah sel abnormal yang pertumbuhannya tidak dapat dikontrol di dalam tubuh (Pagalay, 2009).

Pertumbuhan sel-sel kanker akan menyebabkan jaringan menjadi besar dan disebut sebagai tumor. Tumor merupakan istilah yang dipakai untuk semua bentuk perkembangan atau benjolan dalam tubuh. Sel-sel kanker tumbuh cepat dan menyebar melalui pembuluh darah dan pembuluh getah bening, dan

perjalanannya ke jaringan lain itu disebut sebagai metastasis. Kanker mempunyai karakteristik yang berbeda-beda, ada yang tumbuh secara cepat dan ada yang tumbuh tidak terlalu cepat (Savage, 2010).

Menurut data WHO pada tahun 2009, kanker adalah penyebab utama kematian di seluruh dunia, diperhitungkan 7,4 juta kematian (sekitar 13% dari semua kematian) pada tahun 2004. Kematian akibat kanker ini diproyeksikan akan terus meningkat dengan perkiraan 12 juta kematian di tahun 2030. Di Indonesia, kanker pada usia anak 0-17 tahun dijumpai Leukimia 33,7%, Neuroblastoma 7%, Retinoblastoma 5,3%, Osteosarcoma 4,8%, dan Lyphoma Non Hodgkin 4,8%. Dari semua usia, kanker pada anak dijumpai 4,9% di mana kanker pada anak laki-laki lebih banyak (53,5%) dibandingkan dengan anak perempuan (46,5%) (Pasila, 2010).

Dalam skripsi ini, akan dibahas tentang model matematika pada pengobatan kanker kolorektum atau biasa disebut dengan kanker usus besar, di mana pengobatan kanker ini menggunakan imunoterapi dan kemoterapi. Model ini digambarkan dalam suatu sistem persamaan matematika. Model ini juga menjelaskan efek interleukin dan antibodi monoklon terhadap dinamika sel kanker kolorektum.

Sistem persamaan diferensial dalam skripsi ini digambarkan sebagai pertumbuhan tingkat populasi sel dengan adanya sel kanker, serta proses penyembuhan kanker kolorektum dengan pengobatan imunoterapi dan kemoterapi. Terdapat tujuh persamaan matematika yang digunakan dalam model ini, yang terdiri dari empat populasi sel dan tiga konsentrasi obat, yaitu populasi sel tumor ($T(t)$), populasi sel pembunuh alami atau sel NK ($N(t)$), populasi sel

CD8+T ($L(t)$), populasi sirkulasi sel limfosit ($C(t)$), konsentrasi obat kemoterapi ($M(t)$), konsentrasi interleukin ($I(t)$), dan konsentrasi antibodi monoklon ($A(t)$). Melalui simulasi numerik yang terdapat pada persamaan matematika yang disajikan dalam model, akan diberikan variasi parameter yang terdapat pada penelitian Hannah Savage (2010).

Pada tujuh model matematika yang digunakan tersebut, proses pengobatan yang digunakan pada kemoterapi yaitu pengobatan irinotecan yang merupakan pengobatan baru dalam mengobati kanker, dimana cara kerja pengobatan ini mencegah sintesis dan perbaikan DNA melalui penghambatan enzim-enzim. Selain itu pada model ini juga menyertakan pengobatan dengan antibodi monoklon, pengobatan ini diperoleh dari fusi dua sel yaitu sel yang dapat membentuk antibodi dan sel yang dapat hidup terus menerus dalam biakan hingga antibodi tersebut dapat dihasilkan dalam jumlah yang besar. Antibodi monoklon dapat mengikat komplemen dan membunuh sel kanker pada manusia (Savage, 2010).

Dalam Islam diajarkan agar setiap manusia mencari ilmu atau berilmu sebelum berkata dan berbuat, karena ilmu merupakan pondasi sebelum berkata dan berbuat, seperti yang dijelaskan dalam Al-Qur'an surat Al-Israa' ayat 36 yang berbunyi :

وَلَا تَقْفُ مَا لَيْسَ لَكَ بِهِ عِلْمٌ إِنَّ السَّمْعَ وَالْبَصَرَ وَالْفُؤَادَ كُلُّ أُولَٰئِكَ كَانَ عَنْهُ مَسْئُولًا ﴿٣٦﴾

Artinya: “*dan janganlah kamu mengikuti apa yang kamu tidak mempunyai pengetahuan tentangnya. Sesungguhnya pendengaran, penglihatan dan hati, semuanya itu akan diminta pertanggung jawaban.*”

Di dalam ayat tersebut sudah dijelaskan bahwa tidak boleh beramal tanpa ilmu. Dari sini dapat diambil kesimpulan bahwa Islam mewajibkan ilmu terlebih

dahulu sebelum berkata dan berbuat. Seperti pada proses pengobatan kanker ini, sebelum penulis menentukan cara yang paling efektif untuk pengobatan kanker, maka akan dikaji lebih dalam tentang model persamaan matematika pada pengobatan kanker tersebut.

Berdasarkan uraian tersebut, penulis tertarik untuk membahas dan mengkaji tentang model matematika dalam proses pengobatan kanker dan menyajikannya dalam judul “*Analisis Model Matematika pada Pengobatan Kanker Kolorektum Menggunakan Imunoterapi dan Kemoterapi*”.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka permasalahan dalam penelitian ini adalah bagaimana analisis model matematika pada pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah di atas, maka tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui analisis model matematika pada pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi.

1.4 Batasan Masalah

Dalam penelitian ini, penulis memberikan batasan masalah sebagai berikut:

1. Dalam karya tulis Hannah Savage (2010) diberikan parameter $d \in \{1,3,1,6,1,9,2,1\}$, $l \in \{1,1,1,4,1,7,2,0\}$, dan $s \in \{4 \times 10^{-3}, 7 \times 10^{-3}, 9 \times 10^3 3 \times 10^{-2}\}$, di mana d merupakan koefisien kekuatan sistem imun, l merupakan koefisien skala kekuatan sistem imun, dan s merupakan nilai kebutuhan untuk memaksimalkan sel CD8+T, namun pada penelitian ini

penulis menggunakan parameter d, l , dan s berturut-turut yaitu 1,9, 1,7, dan 7×10^{-3} .

2. Pengobatan kemoterapi yang digunakan yaitu pengobatan irinotecan, dimana cara kerja pengobatan ini mencegah sintesis dan perbaikan DNA melalui penghambatan enzim-enzim.
3. Diberikan nilai parameter pengobatan $v_M(t)$, $v_L(t)$, dan $v_A(t)$ bernilai konstan, berturut-turut yaitu 57,947 mg/L/hari, $4,248 \times 10^{11}$ IU/L/hari, dan 139,072 mg/L/hari.

1.5 Manfaat Penelitian

Pembahasan, pengetahuan, dan informasi dalam penelitian ini diharapkan dapat memberikan manfaat mengenai pengobatan kanker kolorektum pada bidang kesehatan, serta mengetahui analisis model matematika pada tujuh persamaan berupa sistem persamaan diferensial biasa orde satu non linier.

1.6 Metode Penelitian

Metode penelitian yang digunakan dalam penelitian ini adalah kajian kepustakaan, yaitu melakukan penelitian untuk memperoleh data-data dan informasi yang digunakan dalam pembahasan masalah tersebut. Adapun langkah-langkah yang dilakukan penulis dalam membahas penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Analisis model, meliputi:
 - a) Analisis model matematika pada pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi.
 - b) Analisis parameter
2. Interpretasi dan solusi numerik model matematika.

1.7 Sistematika Penulisan

Untuk mempermudah dalam memahami penelitian ini penulis menggunakan sistematika penulisan empat bab, masing-masing bab akan dijelaskan sebagai berikut:

Bab I Pendahuluan

Berisi tentang latar belakang, rumusan masalah, tujuan penelitian, batasan masalah, manfaat penelitian, metode penelitian, dan sistematika penulisan.

Bab II Kajian Pustaka

Kajian pustaka tentang sistem persamaan diferensial, sistem persamaan diferensial biasa non linier, titik tetap, nilai eigen dan karakteristik, jenis-jenis kestabilan, pemodelan matematika, kanker kolorektum, imunoterapi, kemoterapi, dan mengkaji ilmu dalam pandangan Al-Qur'an.

Bab III Pembahasan

Akan membahas tentang variabel dan parameter yang digunakan pada model, pembentukan model matematika, interpretasi persamaan model matematika, analisis titik tetap pada model, melakukan simulasi numerik dan interpretasi grafik.

Bab IV Penutup

Berisi kesimpulan dari penelitian yang telah dilakukan dan saran-saran yang sesuai dengan hasil penelitian.

BAB II

KAJIAN PUSTAKA

2.1 Sistem Persamaan Diferensial

Persamaan diferensial adalah persamaan yang memuat suatu fungsi yang tidak diketahui dan derivatif-derivatifnya. Berdasarkan jumlah variabel bebas, persamaan diferensial dibagi menjadi dua, yaitu persamaan diferensial biasa dan persamaan diferensial parsial. Persamaan diferensial biasa adalah sebuah persamaan yang memuat derivatif atau diferensial dari satu atau lebih variabel terikat terhadap satu atau lebih variabel bebas, jika hanya memuat satu variabel bebas disebut persamaan diferensial biasa (Kartono, 2012).

Bentuk umum dari persamaan diferensial biasa adalah:

$$F(x, y, y', y'', y''', \dots, y^n) = 0 \quad (2.1)$$

pada persamaan tersebut mengatakan bahwa terdapat hubungan antara variabel bebas x dan variabel terikat y beserta derivatif-derivatifnya dalam bentuk himpunan persamaan yang secara identik sama dengan nol yang menyatakan model matematika dari fenomena perubahan yang terjadi (Kartono, 2012).

Sistem persamaan diferensial adalah suatu sistem yang memuat n fungsi yang tidak diketahui. Sistem persamaan diferensial biasa muncul secara alamiah dalam masalah yang melibatkan beberapa variabel bebas (misalnya x_1, x_2, \dots, x_n), yang masing-masing darinya merupakan suatu fungsi dari satu variabel bebas (misalnya t) (Kartono, 2012).

2.2 Sistem Persamaan Diferensial Biasa Non linier

Persamaan diferensial biasa memiliki dua tipe, yaitu berupa linier dan non linier. Persamaan diferensial linier adalah persamaan diferensial yang berpangkat satu dalam peubah bebas dan turunan-turunannya. Bentuk umum persamaan diferensial linier sebagai berikut:

$$a_n(x) \frac{d^n y}{dx^n} + a_{n-1}(x) \frac{d^{n-1} y}{dx^{n-1}} + \dots + a_1(x) \frac{dy}{dx} + a_0(x)y = f(x) \quad (2.2)$$

dengan a_0, a_1, \dots, a_n dan $f(x)$ adalah fungsi-fungsi yang kontinu pada suatu selang I dan koefisien pertama $a_n(x) \neq 0, \forall x \in I$ (Waluya, 2006).

Bentuk umum dari suatu sistem n persamaan diferensial biasa non linier orde pertama sebagai berikut:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n, t) \end{aligned} \right\} \quad (2.3)$$

dengan x_1, x_2, \dots, x_n adalah variabel bebas dan t adalah variabel terikat, sehingga

$x_1 = x_1(t), x_2 = x_2(t), \dots, x_n = x_n(t)$, di mana $\frac{dx_n}{dt}$ merupakan derivatif fungsi

x_n terhadap t (Kartono, 2012).

Persamaan diferensial non linier adalah persamaan diferensial yang bukan persamaan diferensial linier (Ross, 1984). Persamaan berikut adalah contoh persamaan diferensial non linier:

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_1 I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)}$$

Persamaan tersebut adalah persamaan diferensial biasa non linier karena ada variabel terikat $L(t)$ pada bentuk $\frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)}$ yang merupakan perkalian variabel terikat dengan variabel terikat lainnya.

Dalam menyelesaikan sistem persamaan diferensial biasa linier dan sistem persamaan diferensial biasa non linier dapat menggunakan metode eksplisit yang diperluas sesuai dengan tingkat kesukaran, yaitu dengan metode eliminasi (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial biasa dalam dua fungsi yang tak diketahui dan koefisien konstan) dan metode matriks (metode penyelesaian sistem persamaan diferensial biasa dalam n fungsi yang tak diketahui dan dengan koefisien konstan). Persamaan diferensial biasa non linier sering kali muncul dalam penerapan. Tetapi, hanya beberapa tipe persamaan diferensial biasa linier dan persamaan diferensial biasa non linier yang dapat diselesaikan secara eksplisit, sebagai contoh: persamaan diferensial biasa terpisah, homogen, dan eksak (Aliyah, 2007).

2.3 Titik Tetap

Misal diberikan sistem persamaan diferensial sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = g(x, y) \quad (2.4)$$

dengan f dan g merupakan fungsi kontinu dari x dan y , serta derivatif parsial pertamanya juga kontinu. Titik kritis sistem (2.4) adalah titik $\bar{x} = (x, y)$ sedemikian hingga $f(\bar{x}) = g(\bar{x}) = 0$. Titik kritis \bar{x} merupakan solusi dari sistem persamaan diferensial (2.4) yang bernilai konstan, sebab $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$.

Keadaan yang menyebabkan $\frac{dx}{dt} = 0$ dan $\frac{dy}{dt} = 0$ disebut keadaan setimbang, sehingga titik kritis tersebut juga titik kesetimbangan (Edward dan Penney, 2001). Titik kesetimbangan juga disebut sebagai titik stasioner (tetap) atau suatu posisi yang mantap (*steady state*) dari variabel, maka $\bar{x} = (x, y)$ adalah titik kesetimbangan (Robinson, 2004).

2.4 Nilai Eigen dan Karakteristik

Jika A adalah sebuah matriks $n \times n$, maka suatu vektor tidak nol x pada R^n disebut vektor eigen (*eigen vektor*) dari A , jika Ax adalah suatu kelipatan skalar dari x , yaitu $Ax = \lambda x$ untuk sebarang skalar λ . Skalar λ disebut nilai eigen (*eigen value*) dari A , dan x disebut sebagai vektor eigen dari A yang terkait dengan λ (Anton dan Rorres, 2004).

Misalkan λ adalah nilai eigen dari matriks A , dan x adalah vektor eigen yang terkait dengan nilai eigen λ . Maka $Ax = \lambda x = Ix$, di mana I adalah matriks identitas $n \times n$, sedemikian hingga $(A - I)x = 0$ karena $x \in R^n$ tidak kosong, maka:

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.5)$$

atau dengan kata lain

$$\det \begin{bmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{bmatrix} = 0 \quad (2.6)$$

Persamaan (2.6) adalah persamaan polynomial. Untuk menyelesaikan persamaan tersebut, diberikan nilai eigen dari matriks A . Atau sebarang nilai

eigen λ dari matriks A , himpunan $\{x \in \mathbb{R}^n : (A - I)x = 0\}$ adalah ruang nul dari matriks $(A - \lambda I)$ (Chen, 2008).

Persamaan (2.8) disebut persamaan karakteristik (*characteristic equation*) matriks A . Skalar-skalar yang memenuhi persamaan ini adalah nilai-nilai eigen A . Apabila diperluas lagi, determinan $(A - \lambda I)$ adalah sebuah polinomial p dalam variabel λ yang disebut sebagai polinomial karakteristik matriks A .

Jika A adalah matriks $n \times n$, maka polinomial karakteristik A memiliki derajat n dan koefisien variabel λ^n adalah 1. Secara umum, polinomial karakteristik $p(x)$ dari sebuah matriks $n \times n$ memiliki bentuk

$$p(x) = \det (A - I) = \lambda^n + c_1 \lambda^{n-1} + \dots + c_n \quad (2.7)$$

Berdasarkan teorema dasar Aljabar, bahwa persamaan karakteristik

$$\lambda^n + c_1 \lambda^{n-1} + \dots + c_n = 0 \quad (2.8)$$

memiliki sebanyak-banyaknya n solusi yang berbeda, sehingga sebuah matriks $n \times n$ memiliki sebanyak-banyaknya n nilai eigen yang berbeda (Anton dan Rorres, 2004).

Untuk setiap pasangan nilai eigen dan vektor eigen $(\lambda_i, \lambda x^i)$ maka ada suatu vektor solusi yang bersesuaian $x^i e^{\lambda_i t}$ untuk matriks A . Jika nilai eigennya adalah $\lambda_1, \lambda_2, \dots, \lambda_n$ dan semuanya berbeda, maka akan ada n solusi yaitu:

$$x^1 e^{\lambda_1 t}, x^2 e^{\lambda_2 t}, \dots, x^n e^{\lambda_n t} \quad (2.9)$$

Pada kasus ini, solusi umum dari matriks A adalah kombinasi linier dari

$$x = C_1 v^1 e^{\lambda_1 t} + C_2 v^2 e^{\lambda_2 t} + \dots + C_n v^n e^{\lambda_n t} \quad (2.10)$$

di mana konstanta C_1, C_2, \dots, C_n dapat diperoleh dengan memberikan sebuah nilai awal (Boyce dan Dilprima, 1999).

2.5 Jenis-jenis Kestabilan

Sifat dan jenis kestabilan hampir seluruhnya bergantung pada akar-akar karakteristik (Hariyanto, 1992). Menurut Ross (1984), misal diberikan sistem tak linier

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= ax + by + f_1(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= cx + dy + g_1(x, y)\end{aligned}\tag{2.11}$$

di mana:

1. a, b, c dan d konstan real dan $\begin{vmatrix} a & b \\ c & d \end{vmatrix} \neq 0$.
2. $f_1(x, y)$ dan $g_1(x, y)$ mempunyai derivatif parsial kontinu untuk semua (x, y)

dan memenuhi

$$\lim_{(x,y) \rightarrow (0,0)} \frac{f_1(x, y)}{\sqrt{x^2 + y^2}} = \lim_{(x,y) \rightarrow (0,0)} \frac{g_1(x, y)}{\sqrt{x^2 + y^2}} = 0.$$

jika $f_1(x, y)$ dan $g_1(x, y)$ pada persamaan (2.11) dapat diekspansikan menurut deret kuasa di $(0,0)$ maka sistem (2.11) berubah bentuk menjadi:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= \left[\frac{\partial f}{\partial x} \right]_{(0,0)} x + \left[\frac{\partial f}{\partial y} \right]_{(0,0)} y + a_{12}x^2 + a_{22}xy + a_{21}y^2 + \dots \\ \frac{dy}{dt} &= \left[\frac{\partial g}{\partial x} \right]_{(0,0)} x + \left[\frac{\partial g}{\partial y} \right]_{(0,0)} y + b_{12}x^2 + b_{22}xy + b_{21}y^2 + \dots\end{aligned}\tag{2.12}$$

bentuk sistem liniernya dari sistem persamaan (2.12) berbentuk $\frac{dx}{dt} = ax + by$ dan

$\frac{dy}{dt} = cx + dy$ yang ditentukan dari sistem (2.12) dengan menghilangkan bagian

non linier $f_1(x, y)$ dan $g_1(x, y)$. Kedua sistem mempunyai titik kritis di $(0,0)$.

Misalkan λ_1 dan λ_2 akar-akar dari persamaan karakteristik berbentuk

$$\lambda^2 - (a + d)\lambda + (ad - bc) = 0$$

bentuk akar-akar dari persamaan tersebut merupakan dari sistem linier.

Untuk menentukan stabilitas dari titik stabilitas maka titik kritis $(0,0)$ dari sistem linier maupun sistem non linier dapat ditinjau dari ketentuan-ketentuan sebagai berikut:

1. Jika kedua akar persamaan karakteristik dari sistem linier adalah real, negatif atau kompleks sekawan dengan bagian real negatif maka titik kritis $(0,0)$ merupakan titik kritis stabil asimtotik dari sistem linier maupun sistem non linier.
2. Jika akar-akar persamaan karakteristik imajiner murni maka titik kritis $(0,0)$ adalah titik kritis stabil pada sistem linier tetapi bukan titik kritis stabil pada sistem non linier. Titik kritis $(0,0)$ pada sistem tak linier dapat berbentuk stabil asimtotik, stabil tetapi tidak asimtot, atau tidak stabil.
3. Jika salah satu atau kedua akar dari persamaan karakteristik adalah real dan positif atau berupa akar-akar kompleks sekawan dengan bagian real positif maka titik kritis $(0,0)$ merupakan titik kritis tidak stabil pada sistem linier maupun sistem non linier (Ross, 1984).

2.6 Pemodelan Matematika

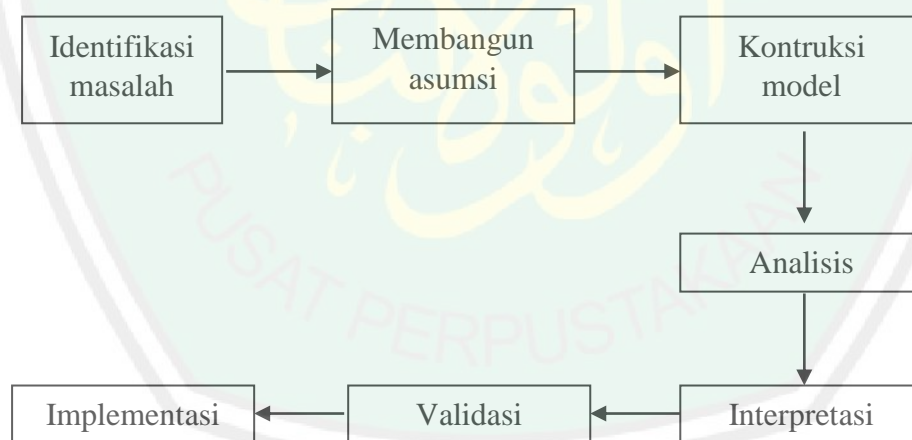
Model adalah representasi suatu realitas dari seorang pemodel atau dengan kata lain model adalah jembatan antara dunia nyata (*real world*) dengan dunia berpikir (*thinking*) untuk memecahkan suatu masalah. Proses penjabaran atau

merepresentasikan ini disebut sebagai *modeling* atau pemodelan yang tidak lain merupakan proses berpikir melalui sekuen yang logis (Pagalay, 2009).

Pemodelan matematika adalah suatu proses yang menjalani tiga tahap berikut:

- a. Perumusan model matematika.
- b. Penyelesaian dan analisis model matematika.
- c. Penginterpretasian hasil ke intuisi nyata (Pagalay, 2009).

Dalam membangun sebuah model diperlukan beberapa tahapan agar dihasilkan model realibel. Secara umum tahapan-tahapan tersebut meliputi identifikasi masalah, membangun asumsi, membuat konstruksi model, menganalisis, interpretasi model, validasi model, dan implementasi (Pagalay, 2009).



Gambar 2.1 Langkah-langkah pemodelan

1. Identifikasi masalah

Pemodelan harus memahami kemampuan masalah yang akan dirumuskan sehingga dapat ditranslasikan ke dalam bahasa matematika.

2. Membangun asumsi-asumsi

Hal ini diperlukan karena model adalah penyederhanaan realitas yang kompleks. Oleh karena itu, setiap penyederhanaan memerlukan asumsi, sehingga ruang lingkup model berada dalam koridor permasalahan yang akan dicari solusi atau jawabannya.

3. Membuat konstruksi model

Hal ini dapat dilakukan melalui hubungan fungsional dengan cara membuat diagram, alur, ataupun persamaan-persamaan matematika. Konstruksi ini dapat dilakukan baik dengan bantuan *software* komputer maupun secara analitik.

4. Analisis

Inti tahap ini adalah mencari solusi yang sesuai untuk menjawab pertanyaan yang dibangun pada tahap identifikasi. Di dalam pemodelan, analisis ini dilakukan dengan dua cara, pertama dengan melakukan optimalisasi, kedua dengan melakukan simulasi. Optimalisasi dirancang untuk mencari solusi “*what should*” (apa yang seharusnya terjadi), sementara simulasi dirancang untuk mencari solusi “*what would happen*” (apa yang akan terjadi).

5. Interpretasi

Interpretasi ini penting dilakukan untuk mengetahui apakah hasil tersebut memang masuk akal atau tidak. Interpretasi juga diperlukan untuk mengkomunikasikan keinginan si pemodel dengan hasil analisis yang dilakukan oleh komputer ataupun alat pemecah model lainnya.

6. Validasi

Pada tahap ini melakukan verifikasi keabsahan model yang dirancang dengan asumsi yang dibangun sebelumnya. Model yang valid tidak hanya mengikuti

langkah-langkah teoritis yang shahih, namun juga memberikan interpretasi atas hasil yang diperoleh mendekati kesesuaian dalam hal besaran, uji-uji standar seperti statistik, dan prinsip-prinsip matematika lainnya, seperti *first order conditional*, *second order conditional*, dan sebagainya. Jika sebagian besar standar verifikasi ini bisa dilakukan, model dapat diimplementasikan. Sebaliknya, jika tidak maka konstruksi model harus dirancang ulang.

7. Implementasi

Jika hasil validasi memenuhi syarat, baru kemudian dilakukan implementasi komputasi melalui “*hard system*” seperti komputer maupun alat bantu lainnya. Keseluruhan hasil implementasi komputer lebih melalui optimisasi maupun simulasi, harus diverifikasi terlebih dahulu sebelum diinterpretasikan dan diimplementasikan. Setelah itu, keseluruhan proses tersebut baru bisa digunakan untuk mengimplementasikan permasalahan awal yang telah dibangun sebelumnya.

2.7 Sistem Persamaan Diferensial pada Pengobatan Kanker

Berikut ini adalah model matematika pada pengobatan kanker yang menggunakan dua cara pengobatan yaitu imunoterapi dan kemoterapi:

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} = & aT(t)(1 - bT(t)) - \left(c + \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t)T(t) - DT(t) \\ & - (K_T + K_{AT}A(t))(1 - e^{-\delta_T M})T(t) - \psi A(t)T(t) \end{aligned} \quad (2.14)$$

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} = & f \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) - \left(p + p_A \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} \\ & - K_N(1 - e^{-\delta_N M})N(t) \end{aligned} \quad (2.15)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} = & -mL(t) + j \frac{D^2 T(t)^2}{k + D^2 T(t)^2} L(t) - qL(t)T(t) + (r_1 N(t) + r_2 C(t))T(t) \\ & - uN(t)L(t)^2 - K_L(1 - e^{-M(t)})L(t) + \frac{piL(t)I(t)}{gi} + v_L(t) \end{aligned} \quad (2.16)$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t) \right) - K_C(1 - e^{-\delta_c M})C(t) \quad (2.17)$$

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma M(t) + v_M(t) \quad (2.18)$$

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_I I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} \quad (2.19)$$

$$\frac{dA(t)}{dt} = -\eta A(t) - \lambda T(t) \frac{A(t)}{h_2 + A(t)} + v_A(t) \quad (2.20)$$

di mana, $D = d \frac{(L(t)/T(t))^l}{s + (L(t)/T(t))^l}$

Pada model tersebut terdapat beberapa variabel yang akan dijelaskan sebagai berikut:

1. $T(t)$ adalah populasi sel tumor pada saat t .
2. $N(t)$ adalah populasi sel pembunuh alami atau sel NK pada saat t .
3. $L(t)$ adalah populasi sel CD8+T pada saat t .
4. $C(t)$ adalah sirkulasi sel limfosit pada saat t .
5. $M(t)$ adalah konsentrasi obat kemoterapi pada saat t .
6. $I(t)$ adalah konsentrasi interleukin pada saat t .
7. $A(t)$ adalah konsentrasi antibodi monoklon pada saat t .

Dari tujuh persamaan di atas, persamaan tersebut menurut Kartono (2012) merupakan persamaan diferensial karena persamaan tersebut mengandung satu turunan dengan variabel bebas t . Selain itu, menurut Kartono (2012) persamaan

tersebut merupakan sistem persamaan diferensial karena pada persamaan tersebut memuat n persamaan diferensial dengan n fungsi.

Persamaan diferensial pada model matematika tersebut menurut Kartono (2012) merupakan persamaan diferensial biasa (PDB) non linier, karena memiliki satu variabel bebas yang terdapat pada persamaan tersebut yaitu t , dan memiliki lebih dari satu variabel terikat yaitu $T(t), N(t), L(t), C(t), M(t), I(t)$, dan $A(t)$, dan dikatakan non linier karena terdapat perkalian antara variabel terikat dengan variabel terikat yang lain.

2.8 Kanker Kolorektum

Kolon dan rektum berada di akhir traktus gastrointestinal, yang berfungsi untuk mencerna makanan dan menyerap gizi. Permukaan kolon kita dilindungi oleh satu lapisan sel epitelium dan dilapisi dengan lubang kecil yang disebut kriptus. Sel di kolon dan rektum kita berusia kurang dari satu minggu, dan secara terus menerus digantikan oleh penyebaran sel induk yang dapat memproduksi ulang. Sel induk ini berada di dasar kriptus, dan saat sel tersebut membuat sel epitelium baru, sel yang lama di dorong ke permukaan dan dihilangkan. Pada kolon yang sehat, penyebaran sel induk dikendalikan dengan hati-hati, dan hanya memproduksi sel epitelium yang cukup untuk menggantikan sel yang telah mati. Namun, jika terjadi mutasi di sistem pengendalian pertumbuhan sel epitelium, pengendalian yang sangat hati-hati tersebut dapat menghilang bagian kecil dari rektum sehingga terbentuklah tumor (Savage, 2010).

Jika terjadi mutasi, sistem pengendali sel yang normal dapat menjadi rusak atau hilang. Mutasi yang memengaruhi sistem pengendali pertumbuhan seringkali terjadi di sel epitelium kolon seiring bertambahnya usia, yang menyebabkan “jari-

” sel yang disebut polips tumbuh keluar dari dinding kolon. Pembuluh darah baru akan berkembang di dalam polips ini, sehingga memungkinkan sel untuk meluas keluar lebih jauh. Sebagian besar mutasi yang menyebabkan pembentukan polips hanya sedikit yang memberi manfaat penyebaran pada sel. Akan tetapi, kira-kira 1% dari polips ini akan menjadi kanker dan akan memiliki penyebaran yang tidak teratur. Sebagian besar polips tersebut juga memiliki mutasi-mutasi lain yang menghancurkan kemampuan sel untuk membagi diri sendiri dengan benar dan kemampuan untuk memeriksa kesalahan saat membagi diri sendiri yang menyebabkan mutasi lebih banyak lagi. Jika hal ini terjadi, tumor tersebut telah bermetastasi, dan tidak dapat dihilangkan dengan pembedahan saja (Savage, 2010).

2.9 Imunoterapi

Sebagian besar sel di dalam tubuh kita bergantung pada faktor pertumbuhan epidermal atau Epidemal Growth Factor (EGF) untuk membantu memutuskan kapan saat untuk berkembang biak. Pengikatan EGF pada reseptor faktor pertumbuhan epidermal atau Epidemal Growth Factor Reseptor (EGFR) memicu kaskade yang memberi sinyal di dalam sel yang menghasilkan perkembangbiakan sel. Sebagian besar tumor memiliki mutasi yang mengatur atau meningkatkan jumlah reseptor faktor pertumbuhan epitelial. Karena begitu banyak sel kanker yang memiliki mutasi ini, EGFR menjadi target pengobatan kanker yang baru dan salah satu pengobatan EGFR adalah antibodi monoklon (Savage, 2010).

Antibodi monoklon (MAB) adalah antibodi kecil yang dibuat untuk mengikat protein tertentu. Beberapa antibodi monoklon yang bersaing dengan

EGF untuk terikat ke domain ekstraselular EGFR, bagian dari reseptor yang menonjol dari sel, menunggu EGF terikat. Antibodi monoklon memiliki daya tarik-menarik dengan EGFR, oleh karena itu antibodi monoklon mampu mencegah EGF terikat pada EGFR dan mencegah terpicunya kaskade yang memberi sinyal perkembangbiakan. Ketika sel yang memiliki jumlah EGFR tinggi tidak lagi berkembangbiak dengan cepat, sistem imun memiliki kesempatan yang lebih baik untuk mematikan sel tersebut sebelum dapat berkembangbiak (Savage, 2010).

Tujuan dari imunoterapi adalah untuk menguatkan kemampuan alami tubuh dalam melawan kanker dengan meningkatkan keefektifan sistem imun. Terdapat tiga kategori utama dari imunoterapi, yaitu pengubah respon imun (sitokin), antibodi monoklon dan faksin, sitokin adalah bahan kimia yang dibuat oleh sel sistem imun yang memiliki peran penting dalam mengatur pertumbuhan aktivasi sel sistem imun dan sel darah lain (Kartono, dkk., 2013).

2.10 Kemoterapi

Pembedahan terkadang menjadi opsi perawatan efektif untuk kanker kolorektum. Namun, jika tumor telah bermetastasi atau jika ahli onkologi ingin memastikan apakah semua sel kanker telah terangkat, maka opsi perawatan lain dapat digunakan. Pengobatan kemoterapi yaitu menyebarkan bahan kimia ke dalam darah yang mengarah pada pembagian sel. Sehingga, sel di dalam tubuh yang umumnya memiliki laju peremajaan yang tinggi (seperti sel kanker yang ada) tidak lagi mampu untuk bereproduksi. Obat kemoterapi yang dikombinasikan dengan obat lainnya ditujukan untuk menguatkan respon sistem imun (Savage, 2010).

Pengobatan kemoterapi dapat dibagi menjadi dua kategori, yaitu siklus sel spesifik dan sel non-spesifik. Obat siklus sel spesifik hanya dapat membunuh sel dalam tahap siklus tertentu, sedangkan obat non-spesifik dapat membunuh sel dalam semua tahap pembagian sel. Perbedaan antara pengobatan kemoterapi spesifik dan non-spesifik sangat penting dalam mempertimbangkan cara populasi tumor merespon obat. Umumnya, pengobatan kemoterapi yaitu dengan membunuh sel yang terbagi dengan cepat, salah satu sifat utama pada sebagian kanker (Kartono, dkk., 2013).

2.11 Mengkaji Ilmu dalam Pandangan Islam

Yusuf (2009) menyatakan bahwa Islam memiliki perhatian yang sangat besar terhadap ilmu pengetahuan. Al-Qur'an dan Hadits sebagai pedoman umat Islam banyak sekali mendeskripsikan tentang ilmu pengetahuan serta pentingnya memperoleh ilmu baik dengan membaca, menganalisis maupun menuliskannya (mengamalkannya). Setiap proses dalam mendapatkan ilmu pengetahuan amatlah berharga dalam pandangan Islam, karena beberapa ayat dalam Al-Qur'an menjelaskan tentang pentingnya hal ini, sehingga hasil dan manfaat yang amat besar akan diperoleh manusia yang berilmu baik dalam kehidupannya di dunia (bermasyarakat) maupun di akhirat kelak, seperti yang dijelaskan dalam Al-Qur'an surat Al-Mujadalah ayat 11 yang berbunyi:

يَتَأْتِيهَا الَّذِينَ ءَامَنُوا إِذَا قِيلَ لَكُمْ تَفَسَّحُوا فِي الْمَجَالِسِ فَافْسَحُوا يَفْسَحِ اللَّهُ لَكُمْ وَإِذَا قِيلَ
 أَنْشُرُوا فَأَنْشُرُوا يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ ءَامَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ ۗ وَاللَّهُ بِمَا تَعْمَلُونَ
 خَبِيرٌ

Artinya: *"Hai orang-orang beriman apabila kamu dikatakan kepadamu: "Berlapang-lapanglah dalam majlis", Maka lapangkanlah niscaya Allah*

akan memberi kelapangan untukmu. dan apabila dikatakan: "Berdirilah kamu", Maka berdirilah, niscaya Allah akan meninggikan orang-orang yang beriman di antaramu dan orang-orang yang diberi ilmu pengetahuan beberapa derajat. dan Allah Maha mengetahui apa yang kamu kerjakan."

Kata ilmu biasa disepadankan dengan kata arab lainnya, yaitu ma'rifah (pengetahuan), fiqh (pemahaman), hikmah (kebijaksanaan), dan syu'ur (perasaan). Ma'rifah adalah padanan kata yang paling sering digunakan. Ada dua jenis pengetahuan yaitu pengetahuan biasa dan pengetahuan ilmiah. Pengetahuan biasa diperoleh dari keseluruhan bentuk upaya kemanusiaan seperti perasaan, pikiran, pengalaman, panca indra, dan intuisi untuk mengetahui sesuatu tanpa memperhatikan obyek, cara dan kegunaannya. Dalam bahasa Inggris, jenis pengetahuan ini disebut *knowledge*. Pengetahuan ilmiah merupakan keseluruhan bentuk upaya kemanusiaan untuk mengetahui sesuatu, tetapi dengan memperhatikan obyek yang ditelaah, cara yang digunakan, dan kegunaan pengetahuan tersebut. Dengan kata lain, pengetahuan ilmiah memperhatikan obyek ontologis (sumber ilmu), landasan epistemologis (pengembangan ilmu), dan landasan aksiologis (pemanfaatan ilmu) dari pengetahuan itu sendiri. jenis pengetahuan ini dalam bahasa Inggris disebut *science* (Nata, 2008).

Secara epistemologis, Al-Ghozali membagi ilmu menjadi dua, yaitu ilmu syari'at ialah ilmu yang diperoleh dari para Nabi seperti Al-Qur'an, Hadits, maupun dari para sahabat seperti Ijma'. Sedangkan yang ghairu syari'at ialah ilmu-ilmu yang bersifat duniawi seperti ilmu kedokteran, matematika, geografi, astrologi, dan lain-lain. Secara ontologis, Al-Ghozali menjelaskannya sebagai ilmu yang berhubungan dengan tugas dan tujuan hidup manusia. Ada yang bersifat fardlu 'ain yaitu yang dibutuhkan untuk melaksanakan tugas-tugas akhirat

dengan baik seperti ilmu tauhid dan ilmu syari'at maupun tasawuf. Ada yang bersifat kifayah yakni ilmu-ilmu yang berkaitan dengan urusan keduniaan yang perlu diketahui manusia, seperti ilmu-ilmu arsitektur Islam, bahasa sastra, filsafat, psikologi, antropologi, dan lain-lain (Abidin dan Rusdi, 1998).



BAB III

PEMBAHASAN

3.1 Variabel dan Parameter yang Digunakan pada Model Matematika Pengobatan Kanker

Pada bagian ini akan dibahas model matematika pada pengobatan kanker menggunakan imunoterapi dan kemoterapi berdasarkan studi yang dilakukan oleh Hannah Savage (2010). Variabel yang digunakan adalah:

1. $T(t)$: jumlah populasi sel tumor
2. $N(t)$: jumlah populasi sel NK per liter darah (sel/m^3)
3. $L(t)$: jumlah populasi sel CD8+ T per liter darah (sel/m^3)
4. $C(t)$: jumlah populasi sirkulasi sel limfosit per liter darah (sel/m^3)
5. $M(t)$: konsentrasi obat kemoterapi per liter darah (mg/m^3)
6. $I(t)$: konsentrasi interleukin per liter darah (IU/m^3)
7. $A(t)$: konsentrasi antibodi monoklon per liter darah (mg/m^3)

Dengan nilai awal pada variabel yang digunakan pada model yaitu:

$$T(0) = 1,1 \times 10^4, N(0) = 9 \times 10^4, L(0) = 50, C(0) = 10^6, M(0) = 0, I(0) = 1,173, A(0) = 0$$

Sedangkan parameter-parameter yang digunakan yaitu:

Tabel 3.1. Nilai Parameter yang Digunakan pada Model

Parameter	Nilai	Deskripsi Parameter	Satuan
a	$2,31 \times 10^{-1}$	Laju pertumbuhan tumor	Per hari
b	$2,146 \times 10^{-10}$	Kapasitas angkut tumor	Per sel
c	$5,156 \times 10^{-14}$	Pecahan sel tumor yang disebabkan oleh sel pembunuh alami atau sel NK	$\frac{\text{L}}{\text{sel}}$ perhari

ζ	$6,5 \times 10^{-10}$	Pecahan sel tumor yang disebabkan oleh ADCC	$\frac{L}{\text{sel}}$ perhari
h_1	$1,25 \times 10^{-6}$	Konsentrasi MAB untuk laju pertambahan pada ADCC	$\frac{\text{mg}}{\text{Liter}}$
K_T	$8,1 \times 10^{-1}$	Terbunuhnya bagian sel tumor oleh kemoterapi	Per hari
K_{AT}	4×10^{-4}	Laju pertambahan kemoterapi yang menyebabkan matinya sel tumor.	$\frac{L}{\text{mg}}$ perhari
$\delta_T = \delta_N = \delta_L = \delta_C$	2×10^{-1}	Koefisien obat	$\frac{L}{\text{mg}}$
ψ	$2,28 \times 10^{-2}$	Nilai MAB yang menyebabkan matinya sel tumor	$\frac{L}{\text{mg}}$ perhari
$\frac{e}{f}$	$\frac{1}{9}$	Perbandingan nilai sel pembunuh alami atau sel NK dengan nilai pergantiannya.	-
f	1×10^{-2}	Nilai pergantian sel pembunuh alami atau sel NK.	Per hari
p	$5,156 \times 10^{-14}$	Laju kematian sel pembunuh alami atau sel NK yang disebabkan interaksi dengan sel tumor.	$\frac{L}{\text{sel}}$ perhari
p_A	$6,5 \times 10^{-10}$	Laju kematian sel pembunuh alami atau sel NK yang disebabkan oleh sel tumor yang berinteraksi dengan MAB	$\frac{L}{\text{sel}}$ perhari
p_N	$5,13 \times 10^{-2}$	Laju pertumbuhan IL-2 yang berimbas perkembangbiakan sel pembunuh alami atau sel NK.	Per hari
g_N	$2,5036 \times 10^5$	Konsentrasi IL-2 untuk perkembangbiakan maksimal sel pembunuh alami atau sel NK.	$\frac{\text{IU}}{\text{L}}$
K_N	$9,048 \times 10^{-1}$	Terbunuhnya bagian dari sel pembunuh alami atau sel NK oleh kemoterapi	Per hari
m	5×10^{-3}	Nilai pergantian sel CD8+T yang teraktifasi.	Per hari
θ	$2,5036 \times 10^{-3}$	Konsentrasi pergantian IL-2 pada CD8+T	$\frac{\text{IU}}{\text{L}}$
q	$5,156 \times 10^{-17}$	Laju kematian sel CD8+T yang disebabkan adanya interaksi dengan sel tumor.	Per sel per hari
r_1	$5,156 \times 10^{-12}$	Nilai sel NK yang terlisiskan dengan sel tumor sehingga menyebabkan sel CD8+T teraktifasi.	Per sel per hari

r_2	1×10^{-15}	Laju pertumbuhan sel CD8+T yang diproduksi oleh sirkulasi limfosit.	Per sel per hari
p_1	2,4036	Laju pertumbuhan IL-2 karena sel CD8+T yang teraktifasi.	Per hari
g_1	$2,5036 \times 10^3$	Konsentrasi IL-2 untuk teraktifasi secara maksimal sel CD8+T	$\frac{IU}{\text{hari}}$
u	$3,1718 \times 10^{-14}$	Koefisien pengaruh sel CD8+T pada dirinya sendiri.	$\frac{L^2}{\text{sel}^2}$ perhari
k	$2,5036 \times 10^3$	Konsentrasi IL-2 pada besarnya peraturan sel CD8+T.	$\frac{IU}{L}$
j	$1,245 \times 10^{-4}$	Nilai sel CD8+T terlisis oleh sel tumor yang telah teraktifasi oleh dirinya sendiri.	Per hari
κ	$2,019 \times 10^7$	Ukuran sel tumor pada sel CD8+T yang terlisis oleh dirinya sendiri.	Sel
K_L	$4,524 \times 10^{-1}$	Terbunuhnya bagian dari sel CD8+T oleh kemoterapi	Per hari
$\frac{\alpha}{\beta}$	3×10^9	Perbandingan sirkulasi limfosit dengan laju kematiannya.	$\frac{\text{sel}}{L}$
β	$6,3 \times 10^{-3}$	Laju kematian sel limfosit.	Per hari
K_C	$5,7 \times 10^{-1}$	Terbunuhnya bagian dari sel limfosit oleh kemoterapi	Per hari
γ	$4,077 \times 10^{-1}$	Nilai pengeluaran dan penyisihan obat kemoterapi.	Per hari
μ_1	11,7427	Nilai pengeluaran dan penyisihan IL-2	Per hari
ω	$7,88 \times 10^{-2}$	Laju pertumbuhan IL-2 yang diproduksi oleh sel CD8+T.	$\frac{IU}{\text{sel}}$ perhari
ϕ	$1,788 \times 10^{-7}$	Laju pertumbuhan IL-2 yang diproduksi oleh sel CD4+/sel CD8+T yang tak dibuat-buat.	$\frac{IU}{\text{sel}}$ perhari
ζ	$2,5036 \times 10^3$	Konsentrasi IL-2 untuk memproduksi sel CD8+T.	$\frac{IU}{L}$
η	$1,386 \times 10^{-1}$	Laju kematian dan pengeluaran MAB.	Per hari
λ	$8,3 \times 10^{-14}$	Nilai formasi sel tumor dengan MAB.	$\frac{\text{mg}}{\text{sel}}$ per L per hari
h_2	4×10^{-5}	Konsentrasi MAB untuk pengikatan EFGR.	$\frac{\text{mg}}{L}$
d	1,9	Koefisien kekuatan sistem imun.	Per hari

l	1,7	Koefisien skala kekuatan sistem imun.	-
s	7×10^{-3}	Nilai kebutuhan untuk memaksimalkan sel CD8+T.	Per L
$v_M(t)$	57,947	Jumlah sel CD8+ T yang aktif karena tumor yang diinjeksikan per hari per liter darah.	mg/L/hari
$v_L(t)$	$4,248 \times 10^{11}$	Jumlah irinotecan yang diinjeksikan per hari per liter darah.	IU/L/hari
$v_A(t)$	139,072	Jumlah antibodi monoklon yang diinjeksikan per hari per liter darah.	mg/L/hari

3.2 Alur Pembentukan Model

Bentuk $aT(t)(1-bT(t))$ pada persamaan (3.1) menunjukkan bahwa pertumbuhan tumor diasumsikan menjadi logistik berdasarkan pada data yang diperoleh dari tikus yang kekurangan imun. Bentuk $eC(t) - fN(t)$ pada persamaan (3.2) menunjukkan pertumbuhan dari sel pembunuh alami atau sel NK. Bentuk $\beta\left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t)\right)$ pada persamaan (3.4) menunjukkan sirkulasi Limfosit menghasilkan laju konstan dan tiap sel memiliki jangka hidup. Diasumsikan bahwa obat kemoterapi akan rusak secara eksponen dalam tubuh pada laju yang konstan. Hal ini memunculkan bentuk $-\gamma M(t)$ pada persamaan (3.5).

Bentuk pembunuhan pecahan sel ini menunjukkan interaksi negatif antara dua populasi. Interaksi antara sel tumor dan sel pembunuh alami atau sel NK mengambil bentuk $-cN(t)T(t)$ pada persamaan (3.1). Penonaktifan tumor oleh sel CD8+ T memiliki bentuk $d \frac{(L(t)/T(t))^l}{s + (L(t)/T(t))^l} T(t)$, diambil

$D = d \frac{(L(t)/T(t))^l}{s + (L(t)/T(t))^l}$. Sehingga, terdapat $-DT(t)$ pada persamaan (3.1). Untuk

menjelaskan efek dari kemoterapi, pada model ditambahkan istilah pembunuhan melalui obat kemoterapi untuk tiap populasi sel. Obat kemoterapi hanya efektif saat tahap-tahap siklus pembagian sel tertentu, sehingga bentuk saturasi $1 - e^{-\delta_i M(t)}$ digunakan untuk pembunuhan pecahan sel. Istilah pembunuhan melalui obat kemoterapi ditunjukkan oleh $K_i(1 - e^{-\delta_i M(t)})i$ untuk $i = T(t), N(t), L(t), C(t)$. Selain itu, pada model menyertakan sel CD8+ T aktif yang ditambahkan dari obat imunoterapi yaitu IL-2. Dengan adanya IL-2 maka dapat merangsang pembentukan sel CD8+ T, dan ditunjukkan oleh $\frac{p_i L(t) I(t)}{g_i}$ yang terdapat pada persamaan (3.3). Bentuk $-p_A \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t) T(t)$ pada persamaan (3.2) menunjukkan laju kematian sel pembunuh alami atau sel NK karena interaksi ADCC dengan sel tumor dan antibodi monoklon. diasumsikan aktifitas ADCC meningkat dengan konsentrasi MAB hingga menjadi jenuh. Seperti pada bentuk $-pN(t)T(t)$ pada persamaan (3.2), sel pembunuh alami atau sel NK akan mengalami penurunan daya untuk membunuh tumor setelah berinteraksi dengan sel tumor.

Terdapat tiga faktor yang menyebabkan adanya sel CD8+ T. Pengaruh pertama adalah interaksi sel CD8+ T dan tumor yang ditunjukkan dengan

$j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t)$ pada persamaan (3.3). Pengaruh kedua disebabkan oleh bekas dari

sel tumor yang mengalami lisis karena sel pembunuh alami atau sel NK. Bentuk pengerahan ini ditunjukkan dengan $r_1 N(t) T(t)$ pada persamaan (3.3). Pengaruh terakhir adalah adanya sel tumor untuk menghasilkan sel CD8+T yang lebih banyak. Kesadaran untuk mengetahui adanya sel tumor sebanding dengan jumlah

perkiraan pertemuan antara sirkulasi Limfosit dan tumor. Oleh karena itu, bentuk pengerahan ditunjukkan dengan $r_2 C(t)T(t)$ pada persamaan (3.3).

Terdapat tiga jalur kematian sel tumor yang disebabkan oleh MAB.

Bentuk $-\zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t)T(t)$ pada persamaan (3.1) menunjukkan laju kematian

sel tumor yang disebabkan oleh ADCC. Beberapa antibodi monoklon memiliki susunan protein yang ketika terikat pada sel tumor, susunan tersebut dapat mengaktifkan sel pembunuh alami atau sel NK dan mengarahkannya ke penyerbu secara serentak. Sehingga ketika MAB/kompleks sel tumor dan sel pembunuh alami atau sel NK bertemu, kemungkinan besar sel tumor akan dimatikan ketika sel pembunuh alami atau sel NK bertemu sel tumor yang tidak terikat. Cetuximab memiliki konsentrasi ambang lebih tinggi sehingga aktifitas ADCC tidak meningkat lagi. Jadi, diasumsikan bahwa aktifitas ADCC akan meningkat dengan konsentrasi MAB hingga menjadi jenuh, dan diperagakan dengan fungsi sigmoid.

Bentuk $-K_{AT} A(t)(1 - e^{-\delta_T M})T(t)$ pada persamaan (3.1) menunjukkan laju kematian sel tumor sebab kemoterapi yang dibantu oleh antibodi monoklon.

Ketika sel tumor tidak mampu untuk menyebar maka lebih mudah mati yang disebabkan oleh kemoterapi. Jadi, ketika MAB terikat pada sel tumor dan menghalangi EGFR sel tumor sehingga mencegah penyebaran sel tumor, MAB

akan meningkatkan kematian sel tumor yang disebabkan oleh kemoterapi. Bentuk

$-\psi A(t)T(t)$ pada persamaan (3.1) menunjukkan laju kematian sel tumor yang disebabkan oleh interaksi sel tumor dengan MAB saja. Istilah ini akan mencakup kematian sel tumor dari CDC, dari pengurangan dalam pengikatan EGF dan laju pertumbuhan tumor dan dari jalur lain yang saat ini belum diketahui.

Bentuk $v_A(t)$ pada persamaan (3.7) menunjukkan perawatan MAB. Karena MAB tidak diproduksi secara alami di dalam tubuh, maka istilah pertumbuhan tambahan tidak diperlukan. Bentuk $-\eta A(t)$ pada persamaan (3.7) menunjukkan penurunan alami protein MAB di tubuh. Bentuk $-\lambda T(t) \frac{A(t)}{h_2 + A(t)}$ pada persamaan (3.7) menunjukkan hilangnya MAB yang ada karena terikat pada sel tumor. Selama kematian sel tumor sebab kemoterapi dan sel pembunuh alami atau sel NK di MAB/kompleks sel tumor.

H_L adalah fungsi waktu yang dinyatakan dengan $v_L = v_L(t)$. Demikian juga istilah intervensi obat pada persamaan untuk $\frac{dM(t)}{dt}$ dan $\frac{dA(t)}{dt}$ merefleksikan jumlah obat kemoterapi, dan perawatan MAB yang diberikan pada waktu ke waktu. Oleh karena itu, bentuk intervensi obat H_M dan H_A juga merupakan fungsi yang masing-masing dinyatakan dengan $v_M = v_M(t)$, $v_L = v_L(t)$ dan $v_A = v_A(t)$.

3.3 Interpretasi Model Matematika

Berdasarkan studi yang dilakukan oleh Hannah Savage (2010), diperoleh persamaan model matematikanya berupa sistem persamaan diferensial biasa sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} = & aT(t)(1 - bT(t)) - \left(c + \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t)T(t) - DT(t) \\ & - (K_T + K_{AT}A(t))(1 - e^{-\delta_T M})T(t) - \psi A(t)T(t) \end{aligned} \quad (3.1)$$

Perubahan jumlah populasi sel tumor terhadap waktu sebanding dengan laju pertumbuhan sel tumor dikurangi dengan kapasitas angkut tumor dikurangi interaksi antara sel tumor dan sel pembunuh alami atau sel NK dikurangi laju

penonaktifan tumor oleh sel CD8+T yang memiliki bentuk

$$D = d \frac{(L(t)/T(t))^l}{s + (L(t)/T(t))^l} \text{ dikurangi laju pembunuhan melalui obat kemoterapi}$$

dikurangi laju kematian sel tumor sebab kemoterapi yang dibantu oleh antibodi monoklon dan dikurangi dengan laju kematian sel tumor yang disebabkan oleh interaksi sel tumor dengan MAB.

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} = & f \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) - \left(p + p_A \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t) + \frac{p_N N(t) I(t)}{g_N + I(t)} \\ & - K_N (1 - e^{-\delta_N M}) N(t) \end{aligned} \quad (3.2)$$

Perubahan jumlah populasi sel pembunuh alami atau sel NK terhadap waktu sebanding dengan laju pertumbuhan dari sel pembunuh alami atau sel NK yang dipengaruhi dengan pecahan sirkulasi limfosit yang telah menjadi sel pembunuh alami ditambah laju pengerahan sel pembunuh alami atau sel NK yang dibantu dengan IL-2 dikurangi laju penonaktifan sel pembunuh alami atau sel NK karena sel tumor dikurangi laju pembunuhan melalui obat kemoterapi.

$$\begin{aligned} \frac{dL(t)}{dt} = & \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L - q L(t) T(t) + (r_1 N(t) + r_2 C(t)) T(t) \\ & - \frac{u L(t)^2 C(t) I(t)}{\kappa + I(t)} - K_L (1 - e^{-\delta_L M}) L(t) + \frac{p_I L(t) I(t)}{g_I + I(t)} + v_L(t) \end{aligned} \quad (3.3)$$

Perubahan jumlah populasi sel CD8+T terhadap waktu sebanding dengan laju pertumbuhan pergantian sel CD8+T ditambah dengan perangsangan sel CD8+T oleh dirinya sendiri yang terlis oleh sel tumor dikurangi dengan laju penonaktifan sel CD8+ T karena sel tumor ditambah bekas dari sel tumor yang mengalami lisis karena sel pembunuh alami atau sel NK dan sel tumor untuk menghasilkan sel CD8+ T yang lebih banyak dikurangi laju penurunan kelebihan sel CD8+T pada adanya IL-2 dikurangi dengan laju pembunuhan melalui obat

kemoterapi ditambah sel CD8+ T aktif yang diberikan dari obat imunoterapi yaitu IL-2 ditambah sel CD8+ T yang dikuatkan oleh sel imun citolik antigen-spesifik.

$$\frac{dC(t)}{dt} = \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t) \right) - K_c (1 - e^{-\delta_c M}) C(t) \quad (3.4)$$

Perubahan jumlah populasi sel limfosit terhadap waktu sebanding dengan sumber konstan dari sirkulasi limfosit dikurangi kematian alami dan diferensiasi dari sirkulasi limfosit dikurangi laju pembunuhan melalui obat kemoterapi.

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma M(t) + v_M(t) \quad (3.5)$$

Perubahan jumlah konsentrasi obat kemoterapi terhadap waktu dipengaruhi oleh rusaknya obat kemoterapi secara eksponen dalam tubuh pada laju yang konstan ditambah intervensi obat kemoterapi terhadap waktu t .

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)} \quad (3.6)$$

Perubahan jumlah konsentrasi Interleukin-2 (IL-2) terhadap waktu dipengaruhi oleh rusaknya obat IL-2 ditambah laju pertumbuhan IL-2 ditambah laju pertumbuhan IL-2 yang dipengaruhi oleh sel CD8+T yang tak dibuat-buat dan ditambah laju pertumbuhan IL-2 dari sel CD8+T yang teraktifasi.

$$\frac{dA(t)}{dt} = -\eta A(t) - \lambda T(t) \frac{A(t)}{h_2 + A(t)} + v_A(t) \quad (3.7)$$

Perubahan jumlah konsentrasi antibodi monoklon terhadap waktu dipengaruhi oleh laju kematian antibodi monoklon yang disebabkan oleh MAB dikurangi laju kematian sel antibodi monoklon yang ada karena terikat pada sel tumor ditambah intervensi obat kemoterapi terhadap waktu t .

3.4 Menentukan Titik Tetap

Hubungan antara imunoterapi dan kemoterapi dalam pengobatan kanker juga pengaruh interleukin dan antibodi monoklon yang dimasukkan dalam tubuh terhadap dinamika sel tumor ditunjukkan dalam model yang berbentuk sistem persamaan diferensial berikut:

$$\begin{aligned}
 \frac{dT(t)}{dt} &= aT(t)(1-bT(t)) - \left(c + \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t)T(t) - DT(t) \\
 &\quad - (K_T + K_{AT}A(t))(1 - e^{-\delta_r M})T(t) - \psi A(t)T(t) \\
 \frac{dN(t)}{dt} &= f \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) - \left(p + P_A \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t)T(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} \\
 &\quad - K_N(1 - e^{-\delta_r M})N(t) \\
 \frac{dL(t)}{dt} &= \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) - qL(t)T(t) + (r_1 N(t) + r_2 C(t))T(t) \\
 &\quad - \frac{uL(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} - K_L(1 - e^{-\delta_r M})L(t) + \frac{p_L L(t)I(t)}{g_L + I(t)} + v_L(t) \\
 \frac{dC(t)}{dt} &= \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t) \right) - K_N(1 - e^{-\delta_r M})C(t) \\
 \frac{dM(t)}{dt} &= -\gamma M(t) + v_M(t) \\
 \frac{dI(t)}{dt} &= -\mu_1 I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} \\
 \frac{dA(t)}{dt} &= -\eta A(t) - \lambda T(t) \frac{A(t)}{h_2 + A(t)} + v_A(t)
 \end{aligned} \tag{3.8}$$

di mana, $D = d \frac{(L(t)/T(t))^l}{s + (L(t)/T(t))^l}$

Titik tetap dari sistem persamaan (3.8) akan diperoleh jika $\frac{dT}{dt} = 0$,

$\frac{dN}{dt} = 0$, $\frac{dL}{dt} = 0$, $\frac{dC}{dt} = 0$, $\frac{dM}{dt} = 0$, $\frac{dI}{dt} = 0$, $\frac{dA}{dt} = 0$. Pada saat titik tetap diraih

maka laju pertumbuhan dari tiap persamaan akan tetap. Dengan kata lain, tidak

terdapat perubahan jumlah populasi lagi. Terdapat 2 macam titik tetap, yaitu titik tetap bebas penyakit dan titik tetap dengan terinfeksi penyakit.

1. Titik tetap pertama (titik tetap bebas penyakit)

Pada kasus ini, merupakan kasus titik tetap bebas penyakit yang menyatakan bahwa dalam keadaan setimbang pada saat belum terinfeksi $T(t) = 0$, sehingga tidak ada pengaruh imunoterapi dan kemoterapi pada tubuh yang menyebabkan $M(t) = A(t) = 0$. Secara analitik untuk mencari titik tetap pertama adalah sebagai berikut:

Ketika $T(t) = 0$, maka persamaan 3.8 menjadi:

$$\left. \begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= f\left(\frac{e}{f}C(t) - N(t)\right) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} \\ \frac{dL(t)}{dt} &= \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} - \frac{u L(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I L(t)I(t)}{g_I + I(t)} \\ \frac{dC(t)}{dt} &= \beta\left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t)\right) \\ \frac{dI(t)}{dt} &= -\mu_I I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} \end{aligned} \right\} \quad (3.9)$$

Berikut adalah perhitungan manual dari persamaan (3.9) untuk menemukan titik tetap bebas penyakit:

$$\frac{dN(t)}{dt} = f \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) + \frac{p_N N(t) I(t)}{g_N + I(t)}$$

$$0 = f \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) + \frac{p_N N(t) I(t)}{g_N + I(t)}$$

$$- \frac{p_N N(t) I(t)}{g_N + I(t)} = f \cdot \frac{e}{f} C(t) - fN(t)$$

$$- p_N N(t) I(t) = (g_N + I(t))(eC(t) - fN(t))$$

$$- p_N N(t) I(t) = g_N eC(t) + eC(t)I(t) - g_N fN(t) - fN(t)I(t)$$

$$- g_N eC(t) - eC(t)I(t) = p_N N(t) I(t) - g_N fN(t) - fN(t)I(t)$$

$$- g_N eC(t) - eC(t)I(t) = N(t)(p_N I(t) - g_N f - fI(t))$$

$$N(t) = \frac{-g_N eC(t) - eC(t)I(t)}{p_N I(t) - g_N f - fI(t)}$$

$$\frac{dL(t)}{dt} = \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} - \frac{u L(t)^2 C(t) I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I L(t) I(t)}{g_I + I(t)}$$

$$0 = \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} - \frac{u L(t)^2 C(t) I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I L(t) I(t)}{g_I + I(t)}$$

$$0 = L(t) \left(\frac{\theta m}{\theta + I(t)} - \frac{u L(t) C(t) I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I I(t)}{g_I + I(t)} \right)$$

$$L(t) = 0$$

$$\frac{dC(t)}{dt} = \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t) \right)$$

$$0 = \beta \cdot \frac{\alpha}{\beta} - \beta C(t)$$

$$\beta C(t) = \alpha$$

$$C(t) = \frac{\alpha}{\beta}$$

$$\begin{aligned} \frac{dI(t)}{dt} &= -\mu_1 I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} \\ 0 &= -\mu_1 I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} \\ -\frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} &= -\mu_1 I(t) + \phi C(t) \\ -\omega L(t)I(t) &= (\zeta + I(t))(-\mu_1 I(t) + \phi C(t)) \\ -\omega L(t)I(t) &= -\zeta \mu_1 I(t) - \mu_1 I(t)^2 + \zeta \phi C(t) + \phi C(t)I(t) \\ \zeta \phi C(t) &= \omega L(t)I(t) - \zeta \mu_1 I(t) - \mu_1 I(t)^2 + \phi C(t)I(t) \\ \zeta \phi C(t) &= I(t)(\omega L(t) - \zeta \mu_1 - \mu_1 I(t) + \phi C(t)) \\ I(t) &= \frac{\zeta \phi C(t)}{\omega L(t) - \zeta \mu_1 - \mu_1 I(t) + \phi C(t)} \end{aligned}$$

Jadi, titik tetap pertama pada saat $T(t) = 0$ diperoleh sebagai berikut:

$$\begin{aligned} E_1 &= (T(t), N(t), L(t), C(t), M(t), I(t), A(t)) \\ &= \left(0, \frac{-g_N eC(t) - eC(t)I(t)}{p_N I(t) - g_N f - fI(t)}, 0, \frac{\alpha}{\beta}, 0, \frac{\zeta - \phi C(t)}{-\mu_1 + \omega L(t) - 1}, 0 \right) \end{aligned}$$

dengan mensubstitusikan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1 dan dengan menggunakan bantuan MATLAB seperti yang terlampir pada lampiran 2, maka titik tetap pertama menjadi:

$$\begin{aligned} T(t)_1 &= 0 \\ N(t)_1 &= \frac{-g_N eC(t) - eC(t)I(t)}{p_N I(t) - g_N f - fI(t)} = 3303137397 \\ L(t)_1 &= 0 \\ C(t)_1 &= \frac{\alpha}{\beta} = 3 \times 10^9 \\ M(t)_1 &= 0 \\ I(t)_1 &= \frac{\zeta - \phi C(t)}{-\mu_1 + \omega L(t) - 1} = 45 \\ A(t)_1 &= 0 \end{aligned}$$

2. Titik tetap kedua (titik tetap dengan terinfeksi penyakit)

Pada kasus ini, sel tumor mulai menginfeksi tubuh, Sel CD8+ T telah ada dan aktif dalam tubuh, begitu juga dengan sel pembunuh alami atau sel NK yang semula tidak terinfeksi dan tidak teraktifasi berubah menjadi sel pembunuh alami atau sel NK yang terinfeksi dan teraktifasi.

Perhitungan secara analitik titik tetap kedua secara detail sebagaimana disajikan pada lampiran 2. Sehingga didapatkan hasil titik tetap dengan terinfeksi penyakit seperti berikut:

$$E_2 = (T(t), N(t), L(t), C(t), M(t), I(t), A(t))$$

$$= \left(\frac{a - cN(t) - \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t) - D - K_T(1 - e^{-\delta_T M}) - K_{AT} A(t)(1 - e^{-\delta_T M}) - \psi A(t)}{ab}, \frac{eC(t)}{eC(t) - f - pT(t) - \frac{P_A A(t)T(t)}{h_1 + A(t)} + \frac{p_N I(t)}{g_N + I(t)} - K_N(1 - e^{-\delta_T M})}, \right.$$

$$\left. \frac{\theta m}{\theta + I(t)} + \frac{jT(t)}{k + T(t)} - qT(t) - \frac{uL(t)C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I I(t)}{g_I + I(t)}, \frac{\alpha}{\beta - K_N(1 - e^{-\delta_T M})}, \right.$$

$$\left. \frac{v_M(t)}{\gamma}, \frac{-\phi C(t)}{-\mu_I + \frac{\omega L(t)}{\zeta + I(t)}}, \frac{v_A(t)}{\eta + \frac{\lambda T(t)}{h_2 + A(t)}} \right)$$

dengan substitusi nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel 3.1 dan dengan menggunakan bantuan MATLAB seperti yang terlampir pada lampiran 4, maka titik tetap kedua menjadi:

$$T(t)_2 = \frac{a - cN(t) - \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t) - D - K_T(1 - e^{-\delta_T M}) - K_{AT} A(t)(1 - e^{-\delta_T M}) - \psi A(t)}{ab}$$

$$= 1,331418372 \times 10^{17}$$

$$N(t)_2 = \frac{eC(t)}{eC(t) - f - pT(t) - \frac{P_A A(t)T(t)}{h_1 + A(t)} + \frac{p_N I(t)}{g_N + I(t)} - K_N(1 - e^{-\delta_T M})}$$

$$= 9,5551593 \times 10^{10}$$

$$L(t)_2 = \frac{-r_1 N(t)T(t) - r_2 C(t)T(t) - v_L(t)}{\frac{\theta m}{\theta + I(t)} + \frac{jT(t)}{k + T(t)} - qT(t) - \frac{uL(t)C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I I(t)}{g_I + I(t)}} = 6,697202408 \times 10^{10}$$

$$C(t)_2 = \frac{\alpha}{\beta - K_N(1 - e^{-\delta_T M})} = 3,279542 \times 10^{10}$$

$$M(t)_2 = \frac{v_M(t)}{\gamma} = 14 \times 10^8$$

$$I(t)_2 = \frac{-\phi C(t)}{-\mu_I + \frac{\omega L(t)}{\zeta + I(t)}} = 4,4941668 \times 10^{10}$$

$$A(t)_2 = \frac{v_A(t)}{\eta + \frac{\lambda T(t)}{h_2 + A(t)}} = 80740,00000$$

3.5 Kestabilan Titik Tetap

Linierisasi sistem persamaan (3.8) menggunakan matriks Jacobian, di mana perhitungan secara analitik matriks Jacobian sebagaimana terlampir pada lampiran 5.

Untuk memeriksa kestabilan titik tetap pertama dan kedua pada sistem persamaan (3.8) yaitu dengan substitusi titik tetap pertama dan titik tetap kedua pada matriks Jacobian.

3.5.1 Matriks Jacobian pada Titik Tetap Pertama

Perhitungan manual matriks Jacobian seperti pada lampiran 5, sehingga diperoleh:

$$J_1 = \begin{bmatrix} \alpha_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \alpha_3 & 0 & \alpha_6 & \alpha_9 & \alpha_{12} & 0 \\ \alpha_2 & 0 & \alpha_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \alpha_7 & \alpha_{10} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{11} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_5 & \alpha_8 & 0 & \alpha_{13} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \alpha_{14} \end{bmatrix}$$

Setelah substitusi nilai parameter pada Tabel 3.1 diperoleh:

$$\alpha_1 = -cN = -1,7031 \times 10^{10}$$

$$\alpha_2 = r_1N + r_2C = 0,017$$

$$\alpha_3 = -f + \frac{p_N I}{g_N + I} - K_N (1 - e^{-\delta_N M}) = -0,01$$

$$\alpha_4 = \frac{\theta m}{\theta + I} + \frac{p_I I}{g_I + I} = -0,424$$

$$\alpha_5 = \frac{\omega I}{\xi + I} = 0,0014$$

$$\alpha_6 = \frac{e}{f} = \frac{1}{9}$$

$$\alpha_7 = -\beta - K_C (1 - e^{-\delta M}) = -0,0063$$

$$\alpha_8 = \phi = 1,788 \times 10^{-7}$$

$$\alpha_9 = -K_N e^{-\delta_N M} \delta_N \ln eN = -0,1810 \ln e3303137397$$

$$\alpha_{10} = -K_C e^{-\delta_C M} \delta_C \ln eC = -0,1140 \ln e3 \times 10^9$$

$$\alpha_{11} = -\gamma = -4,077 \times 10^{-1}$$

$$\alpha_{12} = \frac{p_N N}{g_N + I} - \frac{p_N NI}{(g_N + I)^2} = 676,5859$$

$$\alpha_{13} = -\mu_I = -11,7427$$

$$\alpha_{14} = -\eta = -1,386 \times 10^{-1}$$

3.5.2 Nilai Eigen dari Matriks Jacobian untuk Titik Tetap Pertama

Nilai eigen diperoleh dengan cara menyelesaikan $\det(J_1 - \lambda I) = 0$, dengan mensubstitusikan nilai α pada matriks Jacobian pertama, maka perhitungan nilai eigen untuk titik tetap pertama adalah sebagai berikut:

$$\det \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_3 & 0 & \alpha_6 & \alpha_9 & -\alpha_{12} & 0 & 0 \\ \alpha_2 & 0 & -\alpha_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_7 & \alpha_{10} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_{11} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_5 & \alpha_8 & 0 & -\alpha_{13} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_{14} & 0 \end{pmatrix} - \lambda \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} -\alpha_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_3 & 0 & \alpha_6 & \alpha_9 & -\alpha_{12} & 0 & 0 \\ \alpha_2 & 0 & -\alpha_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_7 & \alpha_{10} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_{11} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_5 & \alpha_8 & 0 & -\alpha_{13} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_{14} & 0 \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{pmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} -\alpha_1 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & -\alpha_3 - \lambda & 0 & \alpha_6 & \alpha_9 & -\alpha_{12} & 0 & 0 \\ \alpha_2 & 0 & -\alpha_4 - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\alpha_7 - \lambda & \alpha_{10} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_{11} - \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_5 & \alpha_8 & 0 & -\alpha_{13} - \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\alpha_{14} - \lambda & 0 \end{pmatrix} = 0$$

Untuk mencari determinan dari matriks tersebut, penulis menggunakan bantuan program Maple yang sebagaimana terlampir pada lampiran 6, maka diperoleh nilai eigen sebagai berikut:

$$(-\alpha_1 - \lambda)(-\alpha_3 - \lambda)(-\alpha_4 - \lambda)(-\alpha_7 - \lambda)(-\alpha_{11} - \lambda)(-\alpha_{13} - \lambda)(-\alpha_{14} - \lambda) = 0$$

sehingga didapatkan $\lambda_1 = -1,7031 \times 10^{10}$, $\lambda_2 = -0,01$, $\lambda_3 = -0,424$, $\lambda_4 = -0,0063$,

$\lambda_5 = -4,077 \times 10^{-1}$, $\lambda_6 = -11,7427$ dan $\lambda_7 = -1,386 \times 10^{-1}$, di mana semua nilai

eigen bernilai negatif, maka dapat dikatakan bahwa titik tetap yang pertama bersifat stabil.

3.5.3 Matriks Jacobian pada Titik Tetap Kedua

Matriks Jacobian pada titik tetap kedua setelah substitusi nilai parameter pada Tabel 3.1 di mana perhitungan manualnya terdapat pada lampiran 5, adalah:

$$J_2 = \begin{bmatrix} \beta_1 & \beta_5 & \beta_8 & 0 & \beta_{15} & 0 & \beta_{23} \\ \beta_2 & \beta_6 & 0 & \beta_{11} & \beta_{16} & \beta_{20} & \beta_{24} \\ \beta_3 & \beta_7 & \beta_9 & \beta_{12} & \beta_{17} & \beta_{21} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \beta_{13} & \beta_{18} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{19} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{10} & \beta_{14} & 0 & \beta_{22} & 0 \\ \beta_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \beta_{25} \end{bmatrix}$$

di mana,

$$\begin{aligned} \beta_1 &= -6,210853545 \times 10^{21} + \frac{33,106 \times 10^5}{2.718^{28 \times 10^7}} & \beta_{14} &= 1,788 \times 10^{-7} \\ \beta_2 &= -62,11346209 & \beta_{15} &= -\frac{8,815587325 \times 10^{17} \ln e}{2.718^{28 \times 10^7}} \\ \beta_3 &= 0,4926933558 & \beta_{16} &= -\frac{1,729101627 \times 10^{10} \ln e}{2.718^{28 \times 10^7}} \\ \beta_4 &= -8,299999996 \times 10^{-14} & \beta_{17} &= -\frac{6,059628739 \times 10^9 \ln e}{2.718^{28 \times 10^7}} \\ \beta_5 &= -8,654219418 \times 10^{27} & \beta_{18} &= -\frac{3,738677880 \times 10^9 \ln e}{2.718^{28 \times 10^7}} \\ \beta_6 &= -8,654905983 \times 10^7 + \frac{0,9048 \times 10^6}{2.718^{28 \times 10^7}} & \beta_{19} &= -0,4077 \times 10^6 \\ \beta_7 &= 6,864793126 \times 10^5 & \beta_{20} &= 6,076 \times 10^{-7} \\ \beta_8 &= -0,07223087250 & \beta_{21} &= -46596,5 \times 10^4 \\ \beta_9 &= -1,392667258 \times 10^8 + \frac{0,4524 \times 10^6}{2.718^{28 \times 10^7}} & \beta_{22} &= -11,74269999 \\ \beta_{10} &= 0,07879999561 & \beta_{23} &= -3,088890623 \times 10^{15} + \\ & & & \frac{5,325673488 \times 10^{13}}{2.718^{28 \times 10^7}} \\ \beta_{11} &= 0,111 & \beta_{24} &= 0 \\ \beta_{12} &= -1,421992072 \times 10^8 & \beta_{25} &= -0,1386000001 \\ \beta_{13} &= -0,5763 \times 10^6 + \frac{0,57 \times 10^8}{2.718^{28 \times 10^7}} \end{aligned}$$

3.5.4 Nilai Eigen dari Matriks Jacobian untuk Titik Tetap Kedua

Nilai eigen dari matriks Jacobian diperoleh dengan cara menyelesaikan $\det(J_2 - \lambda I) = 0$, dengan mensubstitusikan hasil β pada matriks Jacobian kedua, maka perhitungannya adalah sebagai berikut:

$$\det \begin{pmatrix} -\beta_1 & -\beta_5 & -\beta_8 & 0 & -\beta_{15} & 0 & -\beta_{23} & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_2 & -\beta_6 & 0 & \beta_{11} & -\beta_{16} & \beta_{20} & \beta_{24} & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_3 & \beta_7 & -\beta_9 & -\beta_{12} & -\beta_{17} & -\beta_{21} & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_{13} & -\beta_{18} & 0 & 0 & -\lambda & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{19} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{10} & \beta_{14} & 0 & -\beta_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 & 0 & 0 \\ -\beta_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{25} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} -\beta_1 & -\beta_5 & -\beta_8 & 0 & -\beta_{15} & 0 & -\beta_{23} & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_2 & -\beta_6 & 0 & \beta_{11} & -\beta_{16} & \beta_{20} & \beta_{24} & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_3 & \beta_7 & -\beta_9 & -\beta_{12} & -\beta_{17} & -\beta_{21} & 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_{13} & -\beta_{18} & 0 & 0 & -\lambda & 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{19} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{10} & \beta_{14} & 0 & -\beta_{22} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda & 0 & 0 \\ -\beta_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{25} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda \end{pmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} -\beta_1 - \lambda & -\beta_5 & -\beta_8 & 0 & -\beta_{15} & 0 & -\beta_{23} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_2 & -\beta_6 - \lambda & 0 & \beta_{11} & -\beta_{16} & \beta_{20} & \beta_{24} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \beta_3 & \beta_7 & -\beta_9 - \lambda & -\beta_{12} & -\beta_{17} & -\beta_{21} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -\beta_{13} - \lambda & -\beta_{18} & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{19} - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \beta_{10} & \beta_{14} & 0 & -\beta_{22} - \lambda & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\beta_4 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & -\beta_{25} - \lambda & 0 & 0 \end{pmatrix} = 0$$

Untuk mencari determinan dari matriks tersebut, penulis menggunakan bantuan program Maple yang sebagaimana terlampir pada lampiran 7, sehingga diperoleh nilai eigen pada titik tetap kedua sebagai berikut:

$$\begin{aligned} &(-4,077000000 \times 10^5 - \lambda)(-5,763000000 \times 10^5 - \lambda)(\lambda + 6,210853545 \times 10^{21}) \\ &(\lambda + 1,421992020 \times 10^8)(\lambda + 1,392667308 \times 10^8)(\lambda + 0,9352261575) \\ &(\lambda + 0,1217070012) \end{aligned}$$

sehingga didapatkan: $\lambda_1 = -4,077000000 \times 10^5$

$$\lambda_2 = -5,763000000 \times 10^5$$

$$\lambda_3 = -6,210853545 \times 10^{21}$$

$$\lambda_4 = -1,421992020 \times 10^8$$

$$\lambda_5 = -1,392667308 \times 10^8$$

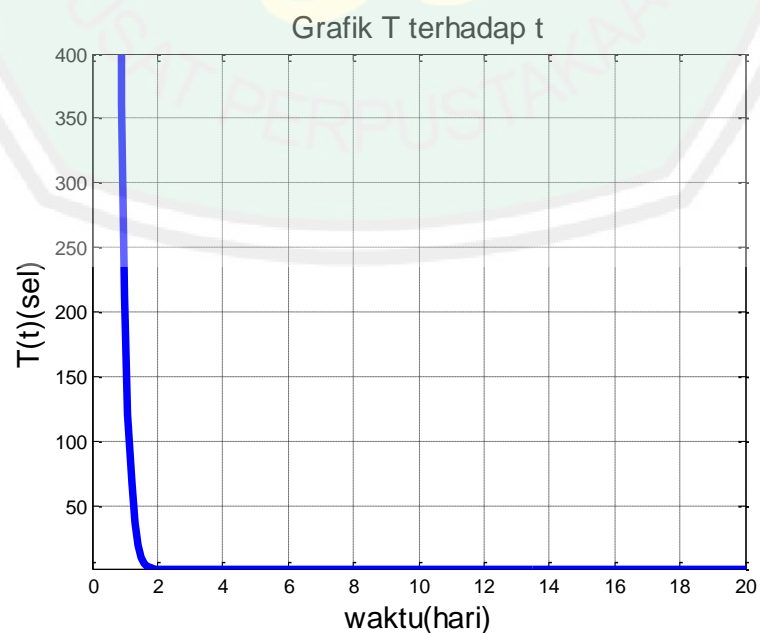
$$\lambda_6 = -0,9352261575$$

$$\lambda_7 = -0,1217070012$$

karena semua nilai eigen akar-akarnya bernilai negatif, maka dapat dikatakan bahwa titik tetap yang kedua stabil. Dengan kata lain bahwa dengan menggunakan parameter yang tertera pada Tabel 3.1, maka infeksi dapat berhenti.

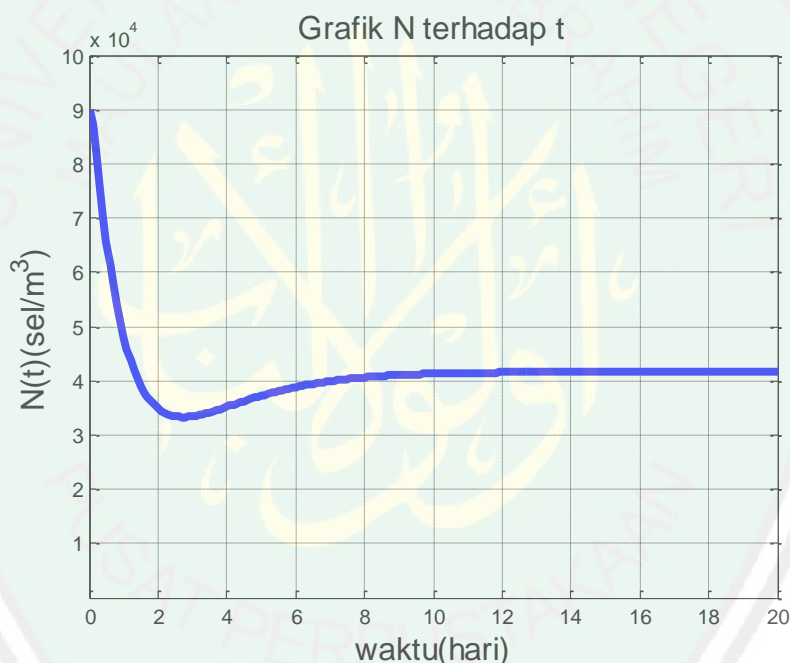
3.6 Solusi Numerik dan Interpretasi Grafik

Berikut ini akan ditampilkan grafik dari sistem persamaan (3.8) dengan menggunakan bantuan program MATLAB seperti yang terlampir pada lampiran 8 dan menggunakan nilai parameter yang telah disajikan pada Tabel (3.1).



Gambar 3.1 Grafik Populasi (T) Terhadap Waktu t

Gambar 3.1 menggambarkan perubahan populasi sel kanker dengan perawatan imunoterapi dan kemoterapi secara bersamaan selama 20 hari. Dengan nilai awal $T(0) = 1,1 \times 10^4$ sel, grafik jumlah populasi T dari puncak maksimal sebesar 400 sel bergerak turun drastis dengan sebesar 0 sel. Kemudian setelah 2 hari, grafik secara berangsur-angsur menjadi konstan sebesar 0 sel, yang artinya laju pertumbuhan populasi sel kanker dengan perawatan imunoterapi dan kemoterapi secara bersamaan sudah tidak terdapat perubahan populasi lagi.



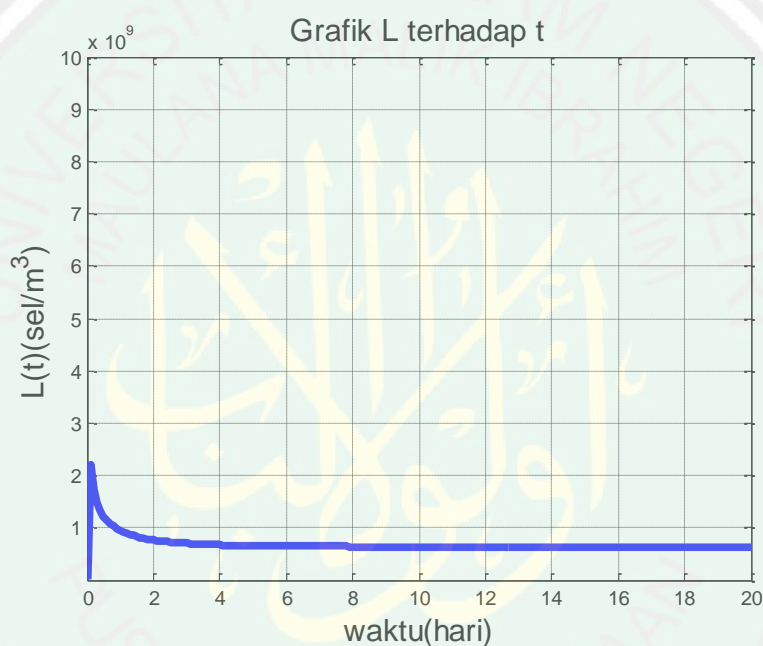
Gambar 3.2 Grafik Populasi (N) Terhadap Waktu t

Gambar 3.2 menggambarkan perubahan populasi sel pembunuh alami atau sel NK yang terinfeksi dan telah teraktifasi selama 20 hari. Dengan nilai awal

$N(0) = 9 \times 10^4 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$, grafik jumlah populasi N dari puncak maksimal sebesar 9 sel

turun secara drastis dengan nilai minimal sebesar $3,3 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$. Kemudian setelah 3

hari, grafik secara berangsur-angsur naik lagi hingga $4 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$, dan pada hari ke 10 nilai menjadi konstan sebanyak $4,1 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$, yang artinya laju pertumbuhan sel pembunuh alami atau sel NK ini sudah tidak terdapat perubahan populasi lagi, hal ini disebabkan karena pecahan sel pembunuh alami atau sel NK yang bersikulasi dapat dimatikan oleh kemoterapi.



Gambar 3.3 Grafik Populasi (L) Terhadap t

Gambar 3.3 menggambarkan perubahan populasi sel CD8+T yang terinfeksi dan telah teraktifasi selama 20 hari. Dengan nilai awal yaitu $L(0) = 50 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$, grafik

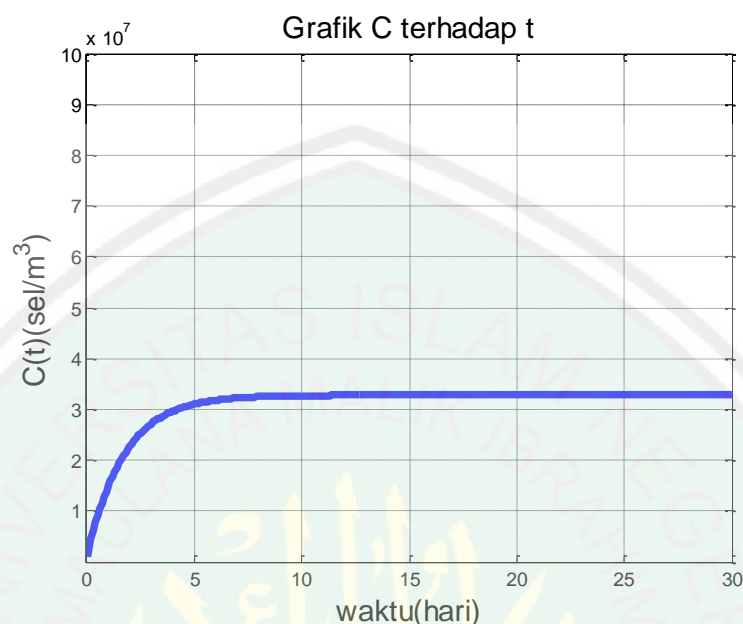
jumlah populasi L naik pada puncak maksimal sebesar $2,2 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$. Kemudian pada

hari berikutnya grafik secara berangsur-angsur turun hingga nilai minimal sebesar

$0,8 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$, dan selanjutnya pada hari ke 7 menjadi konstan dengan nilai $0,6 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$.

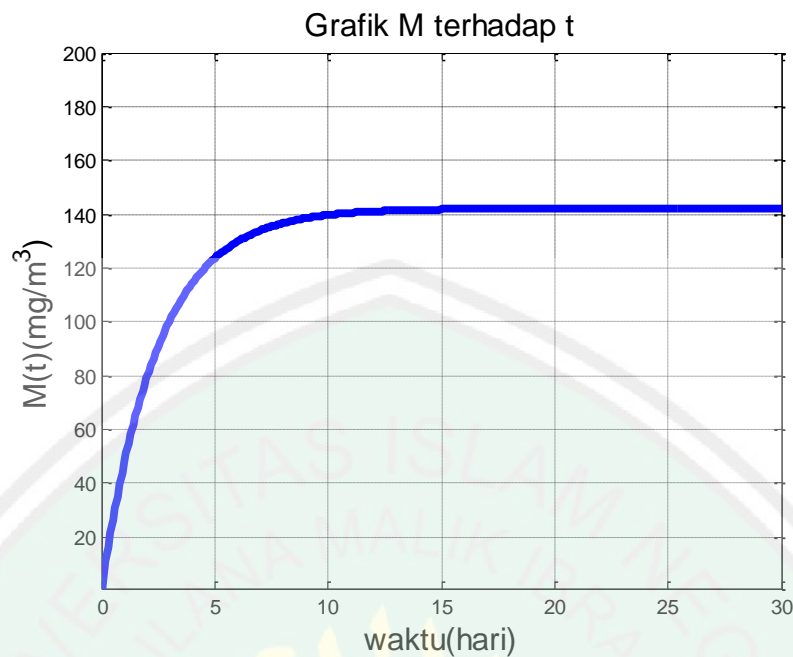
Pada posisi konstan ini, laju pertumbuhan sel CD8+T sudah tidak terdapat

perubahan populasi lagi, sama halnya dengan sel NK, sel CD8+T yang bersirkulasi ini juga dapat dimatikan oleh kemoterapi.



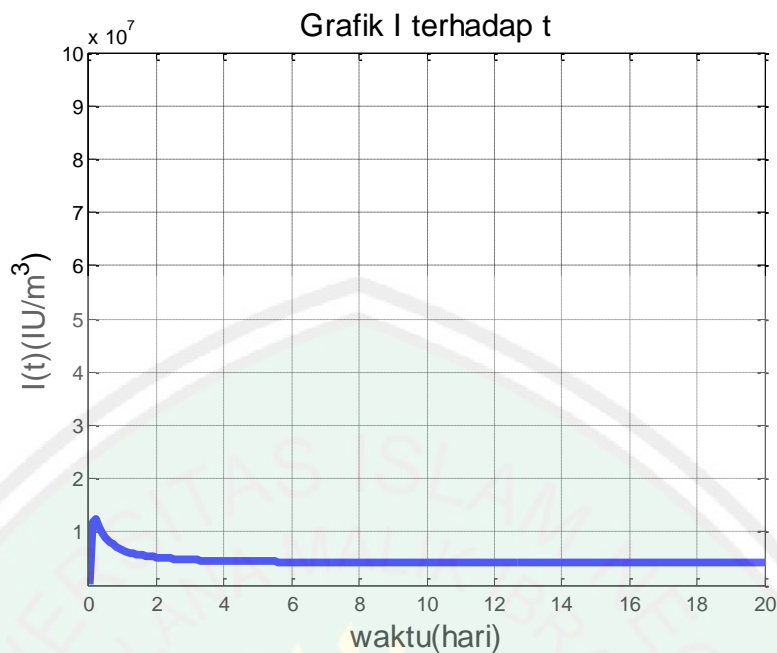
Gambar 3.4 Grafik Populasi (C) Terhadap t

Gambar 3.4 menggambarkan perubahan populasi sel Limfosit yang terinfeksi dan telah teraktifasi selama 30 hari. Dengan nilai awal yaitu $C(0) = 10^6 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$, grafik jumlah populasi sel C naik secara drastis pada nilai maksimal sebesar $3 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$. Kemudian pada hari ke 7, grafik secara berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $3,3 \frac{\text{sel}}{\text{m}^3}$, yang artinya laju pertumbuhan sel limfosit sudah tidak terdapat perubahan populasi lagi, karena sel limfosit yang bersirkulasi dengan sel kanker dapat dimatikan oleh kemoterapi.



Gambar 3.5 Grafik Konsentrasi (M) Terhadap t

Gambar 3.5 menggambarkan laju perubahan konsentrasi obat kemoterapi per Liter darah selama 30 hari. Dengan nilai awal yaitu $M(0) = 0 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$, grafik konsentrasi M bergerak naik pada nilai maksimal sebesar $140 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$. Kemudian pada hari ke 15, grafik secara berangsur-angsur menjadi konstan sebesar $141 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$, yang artinya laju konsentrasi obat kemoterapi sudah tidak terdapat perubahan konsentrasi lagi, maka dengan konsentrasi obat pada laju tersebut dapat menekan pertumbuhan sel kanker.



Gambar 3.6 Grafik Konsentrasi (I) Terhadap t

Gambar 3.6 menggambarkan laju perubahan konsentrasi interleukin per Liter

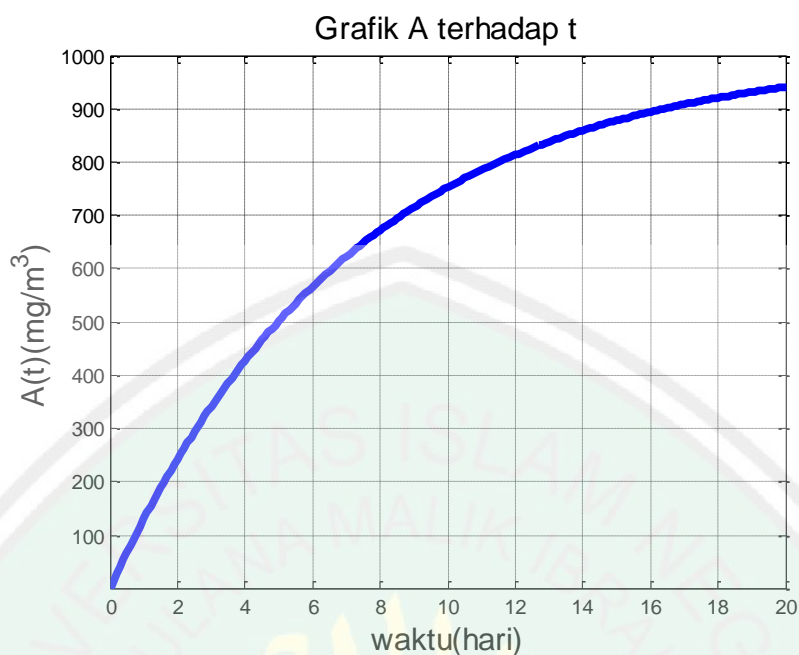
darah selama 20 hari. Dengan nilai awal yaitu $I(0) = 1,173 \frac{\text{IU}}{\text{m}^3}$, grafik konsentrasi

I bergerak naik pada nilai maksimal sebesar $1,2 \frac{\text{IU}}{\text{m}^3}$. Kemudian berangsur-

angsur turun pada nilai minimal sebesar $0,5 \frac{\text{IU}}{\text{m}^3}$, setelah hari ke 6 grafik menjadi

konstan sebesar $0,4 \frac{\text{IU}}{\text{m}^3}$, yang artinya laju konsentrasi interleukin sudah tidak

terdapat perubahan konsentrasi lagi.



Gambar 3.7 Grafik Konsentrasi (A) Terhadap t

Gambar 3.7 menggambarkan laju perubahan konsentrasi antibodi monoklon per Liter darah. Dengan nilai awal yaitu $A(0) = 0 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$, grafik konsentrasi A bergerak naik pada puncak maksimal sebesar $940 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$. Kemudian grafik berhenti pada hari ke 20 dengan nilai sebesar $950 \frac{\text{mg}}{\text{m}^3}$, yang artinya laju konsentrasi antibodi monoklon sudah tidak ada perubahan lagi, hal ini disebabkan karena antibodi monoklon yang terikat pada sel tumor akan ikut mati bersama dengan sel Tumor.

Sehingga, dari gambar 3.1 sampai dengan gambar 3.7 dapat diinterpretasikan bahwa populasi setiap variabel dengan adanya pengobatan kemoterapi dan imunoterapi secara bersamaan tidak akan mengalami perubahan populasi lagi berdasarkan konsentrasi obat yang diberikan seperti pada tabel 3.1. Seperti yang diketahui bahwa obat interleukin tidak akan mengalami perubahan jumlah populasi lagi setelah 6 hari hal ini dimungkinkan karena jumlah populasi

sel tumor yang menyerang tergolong kecil yaitu $1,1 \times 10^4$ sel perhari dan tidak ada perubahan jumlah populasi lagi setelah 2 hari. Obat interleukin yang disuntikkan pada tubuh berfungsi untuk merangsang CD8+T dan sel limfosit agar teraktifasi dengan cepat. Begitu juga dengan konsentrasi antibodi monoklon yang terhenti pada hari ke 20, hal ini karena antibodi monoklon akan membunuh dirinya sendiri bersamaan dengan sel tumor.

Ini menyebabkan sel CD8+T dan sel Limfosit yang setelah 7 hari tidak akan mengalami perubahan populasi lagi, hal ini karena sel CD8+T dan sel limfosit yang berikulasi dengan sel tumor dimatikan oleh obat kemoterapi. sel pertama yang teraktifasi secara alamiah ketika ada sel tumor pada tubuh adalah sel pembunuh alami atau sel NK. seperti pada gambar 3.2 sel pembunuh alami atau sel NK tidak akan mengalami perubahan jumlah populasi lagi setelah 10 hari, hal ini karena sel pembunuh alami atau sel NK yang bersirkulasi dengan sel tumor dapat dimatikan oleh obat kemoterapi yang dimasukkan pada tubuh.

3.7 Kajian Al-Qur'an Tentang Analisis Pemodelan pada Pengobatan Kanker

Analisis Pemodelan berarti mendalami secara lebih tentang memodelkan masalah yang ada di dunia nyata ke dalam bahasa matematika, yang dalam kasus ini memodelkan proses pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi ke dalam bahasa matematika yaitu berupa variabel yang ada pada model. Mencari ilmu suatu kewajiban bagi setiap muslim, begitupun dengan mendalami suatu ilmu juga merupakan kewajiban setiap muslim. Seperti pada Al-Qur'an surat Al-Baqarah ayat 269 yang berbunyi:

يُؤْتِي الْحِكْمَةَ مَنْ يَشَاءُ وَمَنْ يُؤْتَ الْحِكْمَةَ فَقَدْ أُوتِيَ خَيْرًا كَثِيرًا وَمَا يَذَّكَّرُ إِلَّا أُولُو الْأَلْبَابِ

Artinya: “Allah mengmgamugerahkan al-hikmah (kefahaman yang dalam tentang Al-Qur'an dan as-Sunnah) kepada siapa yang Dia kehendaki. Dan

barangsiapa yang dianugerahi al-Hikmah, dia benar-benar telah dianugerahi karunia yang banyak. Dan hanya orang-orang yang berakallah yang dapat mengambil pelajaran.”

Pada ayat tersebut dijelaskan bahwa hikmah itu adalah ilmu-ilmu yang bermanfaat, pengetahuan yang mumpuni, pemikiran yang matang dan terciptanya kebenaran dalam perkataan maupun perbuatan. Inilah terutama-utamanya pemberian dan sebaik-baiknya karunia. Karena manusia telah menyempurnakan dirinya dengan kebajikan yang agung dan bermanfaat untuk makhluk dengan manfaat yang paling besar dalam agama dan dunia. Sama halnya pada analisis model pada pengobatan kanker kolorektum, mempelajari lebih mendalam tentang model matematika ini merupakan suatu hal yang bermanfaat untuk sesama manusia, dan terciptanya suatu kebenaran dalam perkataan pada analisis model matematika ini merupakan sebuah nikmat yang agung dari Allah untuk hambanya.

Pelajaran yang dapat diambil dari ayat tersebut yaitu:

1. Sesungguhnya apa yang ada pada manusia itu berupa ilmu dan petunjuk yang semua itu adakah keutamaan dari Allah, maka jika Allah memberi nikmat kepada seorang hamba berupa ilmu, kemampuan, pendengaran, dan penglihatan janganlah menjadi sombong.
2. Wajib bersyukur bagi orang yang Allah berikan kepadanya Al-hikmah atau sebuah ilmu yang bermanfaat, karena kebaikan yang sangat banyak ini mewajibkan untuk mensyukurinya.
3. Anugrah Al-hikmah diberikan Allah kepada seseorang melalui banyak cara, diantaranya Allah fitrahkan seseorang dengan hal tersebut, atau dapat diraih dengan latihan dan bertemu dengan orang-orang yang arif. Seperti analisis model matematika pada pengobatan kanker kolorektum ini, hasil dari

pengetahuan analisis model ini diperoleh dengan cara latihan dan bertemu dengan orang-orang yang arif.

4. Seseorang yang tidak dapat mengambil pelajaran yang terdapat di alam dan pada syari'at ini menunjukkan adanya kekurangan pada akalnya yaitu akal sehat, akal yang memberikan petunjuk pada dirinya, yang mana dengan akal tersebut seseorang dapat menghayati dan mempelajari apa yang terjadi dari tanda-tanda yang telah lalu dan yang akan datang, sehingga dapat mengambil pelajaran darinya.



BAB IV

PENUTUP

4.1 Kesimpulan

Model matematika pada pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi memiliki titik tetap bebas penyakit tumor dan titik tetap dengan terinfeksi penyakit tumor, titik tetap pada model matematika ini diperoleh jika tidak ada pergerakan pada persamaan tersebut, yang artinya $\frac{dT}{dt} = 0, \frac{dN}{dt} = 0, \frac{dL}{dt} = 0, \frac{dC}{dt} = 0, \frac{dM}{dt} = 0, \frac{dI}{dt} = 0, \frac{dA}{dt} = 0$. Sehingga titik tetap bebas penyakit tumor diperoleh pada $T = 0, N = 3303137397, L = 0, C = 3 \times 10^9, M = 0, I = 45, \text{ dan } A = 0$. Titik tetap pertama ini setelah disubstitusikan pada matriks Jacobian dan dicari nilai eigen bersifat stabil karena semua nilai eigen bernilai negatif.

Sedangkan untuk titik tetap kedua diperoleh pada $T = 1,331418372 \times 10^{17}, N = 9,5551593 \times 10^{10}, L = 6,697202408 \times 10^{10}, C = 3,279542 \times 10^{10}, M = 14 \times 10^8, I = 4,4941668 \times 10^{10}, \text{ dan } A = 80740,00000$. Titik tetap kedua ini setelah disubstitusikan pada matriks Jacobian dan dicari nilai eigen bersifat stabil karena semua nilai eigen bernilai negatif.

Dari hasil interpretasi grafik untuk model matematika pada pengobatan kanker kolorektum menggunakan imunoterapi dan kemoterapi dapat dikatakan bahwa ketika adanya pengobatan imunoterapi dan kemoterapi secara bersamaan pada tubuh, hal ini menyebabkan sel kanker kolorektum tidak akan mengalami perubahan populasi lagi, yang artinya infeksi (kanker kolorektum) dapat hilang dari tubuh.

4.2 Saran

Pada penelitian selanjutnya, skripsi ini dapat dikembangkan dengan menggunakan metode numerik untuk mencari solusi numerik dari persamaan diferensial non linier dan membandingkannya dengan hasil pembahasan pada skripsi ini.



DAFTAR PUSTAKA

- Abidin dan Rusdi, I.. 1998. *Pemikiran Al-Ghazali tentang Pendidikan*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Anton, H dan Rorres, C.. 2004. *Aljabar Linear Elementer versi Aplikasi Jilid 1*. Jakarta: Erlangga.
- Aliyah, I.. 2007. *Analisis Model Matematika Pada Pengaruh Sistem Imun Terhadap Infeksi bakteri Tuberkulosis*. Skripsi tidak dipublikasikan Jurusan Matematika Fakultas Sains dan Teknologi. Malang: UIN Maulana Malik Ibrahim Malang.
- Boyce, W.E. dan Dilprima, R.C.. 1999. *ODE Architect Companion*. New York: John Willey and sons, Inc.
- Chen, L.. 2008. *Linear Algebra*. London: Imperial College.
- Edwards, C.H. dan Penney D.E.. 2001. *Differential Equation and Linear Algebra*. New Jersey: Prentice hall Inc.
- Hariyanto. 1992. *Persamaan Diferensial Biasa Modul 1-9. Cetakan ke-1*. Jakarta: Universitas Terbuka.
- Kartono. 2012. *Persamaan Diferensial Biasa*. Yogyakarta: Graha Ilmu.
- Kartono, A., Mamat, M., dan Subiyanto. 2013. Mathematical Model of Cancer Treatments Using Immunotherapy, Chemoterapy and Biochemotherapy. *Applied Mathematical Sciences*. Vol. 7 Hal. 247-261.
- Nata, A.. 2008. *Al-Qur'an dan Hadits (Dirasah Islamiyah I)*. Jakarta: PT. Raja Grafindo Persada.
- Pagalay, U.. 2009. *Mathematical Modelling Aplikasi pada Kedokteran, Immunologi, Biologi, Ekonomi, dan Perikanan*. Malang: UIN-Maliki Press.
- Pasila, Y.. 2010. *Children in Cancer*. (online) (www.academi.edu) diakses pada tanggal 9 Oktober 2012.
- Robinson, R.C.. 2004. *An Introduction To Dynamical Systems Continuous and Discrete*. New Jersey: Pearson Education Inc.
- Ross, S.L.. 1984. *Differential Equation*. New York: John Willey and Sons, Inc.
- Savage, H.. 2010. *A Nonlinear ODE Model of Tumor Growth and Effect of Immunotherapy and Chemotherapy Treatmnt in Colorectal Cancer*. Claremont: Harvey Mudd College.

Supranto, J.. 1988. *Riset Operasi untuk Pengambilan Keputusan*. Jakarta: Universitas Indonesia.

Yusuf, A.. 2009. *Ensiklopedi Keajaiban Ilmiah Al-Qur'an*. Jakarta: Tausiah.



LAMPIRAN 1

Daftar Istilah

Antibodi monoklon: Antibodi yang dibuat khusus untuk menjadikan sel kanker sebagai sasarannya, dengan mengikat protein pada permukaan sel.

Antigen: Zat yang dapat menimbulkan respon imun bila disuntikkan ke dalam tubuh.

Citokin: Molekul pembawa yang digunakan oleh sel untuk berkomunikasi.

EGF: Epidemal Growth Factor adalah protein yang dibuat di dalam tubuh yang menyebabkan sel dapat tumbuh dan sempurna.

EGFR: Protein yang ada di permukaan beberapa sel yang menjadi tempat terikatnya faktor pertumbuhan epidermal yang menyebabkan penyebaran sel. Protein ini ditemukan pada berbagai jenis sel kanker dengan ketinggian yang tidak normal.

Homeostasis: Status kondisi dalam tubuh yang kuat, sehingga pemusatan (konsentrasi) tetap konstan.

Interleukin-2: Sitokin yang digunakan sebagai komunikasi antara leukosit.

Limfosit: Leukosit yang berinti satu, tidak bersegmen, pada umumnya tidak bergranula, berperan pada imunitas humoral, semacam sel darah putih kelompok agranulosit.

Lisis: Pemecahan/penguraian suatu sel/substansi lain di bawah pengaruh zat yang spesifik.

Metastasis: Ketika tumor telah bermetastasi, berarti sel tumor tersebut telah menyebar ke lokasi baru di dalam tubuh, dan mulai tumbuh tumor baru.

Polyp: Ketika sel di kolon bermutasi dan menyebar terlalu cepat, sel tersebut akan membentuk sel yang banyak sekali yang disebut polyp. Hanya sekitar 1 persen dari polyp yang menjadi kanker metastatis.



LAMPIRAN 2

Program Pencarian Titik Tetap Pertama pada Model dengan Menggunakan Metode Newton dengan Bantuan Program Matlab

```
syms x1 x2 x3 x4
format long
a=2.31*10^-1; b=2.146*10^-10; c=5.156*10^-14;
si=6.5*10^-10; h1=1.25*10^-6; kt=8.1*10^-1; kat=4*10^-4;
delta=2*10^-1; wu=2.28*10^-2; ef=0.11; f=1*10^-2;
gn=2.5036*10^5; pn=5.13*10^-2; p=5.156*10^-14;
pa=6.5*10^-10; kn=9.048*10^-1; m=5*10^-3;
di=2.5036*10^-3; q=5.156*10^-17; r1=5.156*10^-12;
r2=1*10^-15;
pi=2.0436; gi=2.5036*10^3; u=3.1718*10^-14;
ke=2.5036*10^3; j=1.254*10^-4; k=2.019*10^7;
kl=4.524*10^-1; alpha=3*10^9; beta=6.3*10^-3;
kc=5.7*10^-1;
gamma=4.077*10^-1; mu=11.7427; w=7.88*10^-2;
os=1.788*10^-7; su=2.5036*10^3; mi=1.386*10^-1;
xi=8.3*10^-14; h2=4*10^-5; d=1.9; l=1.6; s=7*10^-3;
vl=4.248*10^11;
vm=57.947; va=139.072;
f1=f*(ef*x3-x1)+(pn*x1*x4)/gn+x4;
f2=((di*m*x2)/(di+x4))-
((u*x2^2*x3*x4)/(ke+x4))+((pi*x2*x4)/(gi+x4));
f3=beta*(alpha-x3);
f4=-mu*x4+os*x3+(w*x2*x4)/(su+x4);
X=[x1 x2 x3 x4];
F=[f1,f2,f3,f4];
J=jacobian(F,X)
x=[9*10^7;5*10^4;10^9;1173];

for i=1:30
    x=x-inv(subs(J,X,x))*subs(F,X,x)';
end
x
subs(F,X,x)'
```

LAMPIRAN 3

Perhitungan Secara Analitik Untuk Mencari Titik Tetap Kedua

Ketika $T(t) \neq 0$ maka:

Titik tetap kedua untuk persamaan 1.

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= aT(t)(1-bT(t)) - \left(c + \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t)T(t) - DT(t) \\ &\quad - (K_T + K_{AT}A(t))(1 - e^{-\delta_r M})T(t) - \psi A(t)T(t) \\ 0 &= aT(t) - abT(t)^2 - cN(t)T(t) - \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t)T(t) - DT(t) \\ &\quad - K_T(1 - e^{-\delta_r M})T(t) - K_{AT}A(t)(1 - e^{-\delta_r M})T(t) - \psi A(t)T(t) \\ abT(t)^2 &= aT(t) - cN(t)T(t) - \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t)T(t) - DT(t) \\ &\quad - K_T(1 - e^{-\delta_r M})T(t) - K_{AT}A(t)(1 - e^{-\delta_r M})T(t) - \psi A(t)T(t) \\ T(t)(abT(t)) &= T(t)(a - cN(t) - \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t) - D - K_T(1 - e^{-\delta_r M}) \\ &\quad - K_{AT}A(t)(1 - e^{-\delta_r M}) - \psi A(t)) \\ abT(t) &= a - cN(t) - \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t) - D - K_T(1 - e^{-\delta_r M}) \\ &\quad - K_{AT}A(t)(1 - e^{-\delta_r M}) - \psi A(t) \\ T(t) &= \frac{a - cN(t) - \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t) - D - K_T(1 - e^{-\delta_r M}) - K_{AT}A(t)(1 - e^{-\delta_r M}) - \psi A(t)}{ab} \end{aligned}$$

Titik tetap kedua untuk persamaan 2.

$$\begin{aligned} \frac{dN(t)}{dt} &= f \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) - \left(p + P_A \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t)T(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} \\ &\quad - K_N(1 - e^{-\delta_r M})N(t) \\ 0 &= eC(t) - fN(t) - pN(t)T(t) - P_A \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t)T(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} \\ &\quad - K_N(1 - e^{-\delta_r M})N(t) \end{aligned}$$

$$eC(t) = eC(t) - fN(t) - pN(t)T(t) - P_A \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} N(t)T(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} - K_N(1 - e^{-\delta_T M})N(t)$$

$$eC(t) = N(t) \left(eC(t) - f - pT(t) - \frac{P_A A(t)T(t)}{h_1 + A(t)} + \frac{p_N I(t)}{g_N + I(t)} - K_N(1 - e^{-\delta_T M}) \right)$$

$$N(t) = \frac{eC(t)}{eC(t) - f - pT(t) - \frac{P_A A(t)T(t)}{h_1 + A(t)} + \frac{p_N I(t)}{g_N + I(t)} - K_N(1 - e^{-\delta_T M})}$$

Titik tetap kedua persamaan 3.

$$\frac{dL(t)}{dt} = \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) - qL(t)T(t) + (r_1 N(t) + r_2 C(t))T(t)$$

$$- \frac{uL(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} - K_L(1 - e^{-\delta_T M})L(t) + \frac{p_I L(t)I(t)}{g_I + I(t)} + v_L(t)$$

$$0 = \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} + \frac{jT(t)L(t)}{k + T(t)} - qL(t)T(t) + r_1 N(t)T(t) + r_2 C(t)T(t)$$

$$- \frac{uL(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} - K_L(1 - e^{-\delta_T M})L(t) + \frac{p_I L(t)I(t)}{g_I + I(t)} + v_L(t)$$

$$- r_1 N(t)T(t) - r_2 C(t)T(t) - v_L(t) = \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} + \frac{jT(t)L(t)}{k + T(t)} - qL(t)T(t) - \frac{uL(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I L(t)I(t)}{g_I + I(t)}$$

$$- r_1 N(t)T(t) - r_2 C(t)T(t) - v_L(t) = L(t) \left(\frac{\theta m}{\theta + I(t)} + \frac{jT(t)}{k + T(t)} - qT(t) - \frac{uL(t)C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I I(t)}{g_I + I(t)} \right)$$

$$L(t) = \frac{- r_1 N(t)T(t) - r_2 C(t)T(t) - v_L(t)}{\frac{\theta m}{\theta + I(t)} + \frac{jT(t)}{k + T(t)} - qT(t) - \frac{uL(t)C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} + \frac{p_I I(t)}{g_I + I(t)}}$$

Titik tetap kedua persamaan 4.

$$\frac{dC(t)}{dt} = \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t) \right) - K_N (1 - e^{-\delta_r M}) C(t)$$

$$0 = \alpha - \beta C(t) - K_N (1 - e^{-\delta_r M}) C(t)$$

$$-\alpha = -\beta C(t) - K_N (1 - e^{-\delta_r M}) C(t)$$

$$-\alpha = C(t) \left(-\beta - K_N (1 - e^{-\delta_r M}) \right)$$

$$C(t) = \frac{-\alpha}{-\left(-\beta - K_N (1 - e^{-\delta_r M}) \right)}$$

$$C(t) = \frac{\alpha}{\beta - K_N (1 - e^{-\delta_r M})}$$

Titik tetap kedua persamaan 5.

$$\frac{dM(t)}{dt} = -\gamma M(t) + v_M(t)$$

$$0 = -\gamma M(t) + v_M(t)$$

$$-v_M(t) = -\gamma M(t)$$

$$M(t) = \frac{v_M(t)}{\gamma}$$

Titik tetap kedua persamaan 6.

$$\frac{dI(t)}{dt} = -\mu_I I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)}$$

$$0 = -\mu_I I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)}$$

$$-\phi C(t) = -\mu_I I(t) + \frac{\omega L(t) I(t)}{\zeta + I(t)}$$

$$-\phi C(t) = I(t) \left(-\mu_I + \frac{\omega L(t)}{\zeta + I(t)} \right)$$

$$I(t) = \frac{-\phi C(t)}{-\mu_I + \frac{\omega L(t)}{\zeta + I(t)}}$$

Titik tetap kedua persamaan 7.

$$\frac{dA(t)}{dt} = -\eta A(t) - \lambda T(t) \frac{A(t)}{h_2 + A(t)} + v_A(t)$$

$$0 = -\eta A(t) - \frac{\lambda T(t) A(t)}{h_2 + A(t)} + v_A(t)$$

$$-v_A(t) = -\eta A(t) - \frac{\lambda T(t) A(t)}{h_2 + A(t)}$$

$$-v_A(t) = A(t) \left(-\eta - \frac{\lambda T(t)}{h_2 + A(t)} \right)$$

$$A(t) = \frac{-v_A(t)}{-\eta - \frac{\lambda T(t)}{h_2 + A(t)}}$$

$$A(t) = \frac{v_A(t)}{\eta + \frac{\lambda T(t)}{h_2 + A(t)}}$$

LAMPIRAN 4

Program Pencarian Titik Tetap Kedua pada Model dengan Menggunakan Metode Newton dengan Bantuan Program Matlab

```
syms x1 x2 x3 x4 x5 x6 x7
format long
a=2.31*10^-1; b=2.146*10^-10; c=5.156*10^-14;
si=6.5*10^-10; h1=1.25*10^-6; kt=8.1*10^-1; kat=4*10^-4;
delta=2*10^-1; wu=2.28*10^-2; ef=0.11; f=1*10^-2;
gn=2.5036*10^5; pn=5.13*10^-2; p=5.156*10^-14;
pa=6.5*10^-10; kn=9.048*10^-1; m=5*10^-3;
di=2.5036*10^-3; q=5.156*10^-17; r1=5.156*10^-12;
r2=1*10^-15;
pi=2.0436; gi=2.5036*10^3; u=3.1718*10^-14;
ke=2.5036*10^3; j=1.254*10^-4; k=2.019*10^7;
kl=4.524*10^-1; alpha=3*10^9; beta=6.3*10^-3;
kc=5.7*10^-1;
gamma=4.077*10^-1; mu=11.7427; w=7.88*10^-2;
os=1.788*10^-7; su=2.5036*10^3; mi=1.386*10^-1;
xi=8.3*10^-14; h2=4*10^-5; d=1.9; l=1.6; s=7*10^-3;
vl=4.248*10^11;
vm=57.947; va=139.072;
D=d*(x3/x1)^1/(s+(x3/x1)^1);
f1=a*x1*(1-b*x1)+(c+si*x7/(h1+x7))*x2*x1+(D*x1)-(kt+kat*x7)*(1-exp(-delta*x5))*x1-(wu*x7*x1);
f2=f*(ef*x4+x2)+(p+pa*x7/(h1+x7))*x2*x1+pn*x2*x6/(gn+x6)-kn*(1-exp(-delta*x5))*x2;
f3=(di*m*x3/(di+x6))+(j*x3*x1/(k+x1))+q*x3*x1+(r1*x2+r2*x4)*x1+(u*x3^2*x4*x6/(ke+x6))-kl*(1-exp(-delta*x5))*x3+(pi*x3*x6/(gi+x6))+vl;
f4=beta*(alpha-x4)-kc*(1-exp(-delta*x5))*x4;
f5=(-gamma*x5)+vm;
f6=(-mu*x6)+(os*x4)+(w*x3*x6/(su+x6));
f7=(-mi*x7)+(xi*x1*x7/(h2+x7))+va;
X=[x1 x2 x3 x4 x5 x6 x7];
F=[f1, f2, f3, f4, f5, f6, f7];
J=jacobian(F,X)
x=[1.1*10^4; 9*10^4; 50; 10^6; 0; 1.173; 0];

for i=1:30
    x=x-inv(subs(J,X,x))*subs(F,X,x)';
end
x
subs(F,X,x)'
```

LAMPIRAN 5

Perhitungan Matriks Jacobian dengan Bantuan Progam Maple

Misal:

$$\begin{aligned}
f1 &= aT(t)(1-bT(t)) - \left(c + \zeta \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t)T(t) - DT(t) \\
&\quad - (K_T + K_{AT}A(t))(1 - e^{-\delta_r M})T(t) - \psi A(t)T(t) \\
f2 &= f \left(\frac{e}{f} C(t) - N(t) \right) - \left(p + P_A \frac{A(t)}{h_1 + A(t)} \right) N(t)T(t) + \frac{p_N N(t)I(t)}{g_N + I(t)} \\
&\quad - K_N (1 - e^{-\delta_r M}) N(t) \\
f3 &= \frac{\theta m L(t)}{\theta + I(t)} + j \frac{T(t)}{k + T(t)} L(t) - q L(t)T(t) + (r_1 N(t) + r_2 C(t))T(t) \\
&\quad - \frac{u L(t)^2 C(t)I(t)}{\kappa + I(t)} - K_L (1 - e^{-\delta_r M}) L(t) + \frac{p_I L(t)I(t)}{g_I + I(t)} + v_L(t) \\
f4 &= \beta \left(\frac{\alpha}{\beta} - C(t) \right) - K_N (1 - e^{-\delta_r M}) C(t) \\
f5 &= -\gamma M(t) + v_M(t) \\
f6 &= -\mu_I I(t) + \phi C(t) + \frac{\omega L(t)I(t)}{\zeta + I(t)} \\
f7 &= -\eta A(t) - \lambda T(t) \frac{A(t)}{h_2 + A(t)} + v_A(t)
\end{aligned}$$

Sehingga,

➤ Matriks Jacobian pada baris pertama:

$$\begin{aligned}
\frac{\partial f1}{\partial T} &= a(1-bT) - aTb - \left(c + \frac{\zeta A}{h1 + A} \right) N + \frac{d \left(\frac{L}{T} \right)^l}{s + \left(\frac{L}{T} \right)^l} - \frac{d \left(\left(\frac{L}{T} \right)^l \right)^2}{\left(s + \left(\frac{L}{T} \right)^l \right)^2} - \frac{d \left(\frac{L}{T} \right)^l}{s + \left(\frac{L}{T} \right)^l} \\
&\quad - (K_T + K_{AT}A)(1 - e^{-\delta_r M}) - \psi A
\end{aligned}$$

$$\frac{\partial f1}{\partial N} = -\left(c + \frac{\zeta A}{h1 + A}\right)T$$

$$\frac{\partial f1}{\partial L} = -\frac{d\left(\frac{L}{T}\right)' lT}{L\left(s + \left(\frac{L}{T}\right)'\right)} + \frac{d\left(\left(\frac{L}{T}\right)'\right)^2 Tl}{\left(s + \left(\frac{L}{T}\right)'\right)^2 L}$$

$$\frac{\partial f1}{\partial C} = 0$$

$$\frac{\partial f1}{\partial M} = -(K_T + K_{AT}A)e^{-\delta_T M} \delta \ln eT$$

$$\frac{\partial f1}{\partial I} = 0$$

$$\frac{\partial f1}{\partial A} = -\left(\frac{\zeta}{h1 + A} - \frac{\zeta A}{(h1 + A)^2}\right)NT - K_{AT}(1 - e^{-\delta_T M})T - \psi T$$

➤ Matriks Jacobian pada baris kedua:

$$\frac{\partial f2}{\partial T} = -\left(p + \frac{p_A A}{h1 + A}\right)N$$

$$\frac{\partial f2}{\partial N} = -f - \left(p + \frac{p_A A}{h1 + A}\right)T + \frac{p_N I}{g_N + I} - K_N(1 - e^{-\delta_N M})$$

$$\frac{\partial f2}{\partial L} = 0$$

$$\frac{\partial f2}{\partial C} = e$$

$$\frac{\partial f2}{\partial M} = -K_N e^{-\delta_N M} \delta \ln eN$$

$$\frac{\partial f2}{\partial I} = \frac{p_N N}{g_N + I} - \frac{p_N NI}{(g_N + I)^2}$$

$$\frac{\partial f2}{\partial A} = -\left(\frac{p_A}{h1 + A} - \frac{p_A A}{(h1 + A)^2}\right)NT$$

➤ Matriks Jacobian pada baris ketiga:

$$\frac{\partial f3}{\partial T} = \frac{jL}{k + T} - \frac{jTL}{(k + T)^2} - qL + r_1 N + r_2 C$$

$$\frac{\partial f3}{\partial N} = r_1 T$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial L} = \frac{\theta m}{\theta + I} + \frac{jT}{k + T} - qT - \frac{2uLCI}{\kappa + I} - K_L(1 - e^{-\delta M}) + \frac{p_1 I}{g_1 + I}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial C} = r_2 T - \frac{uL^2 I}{\kappa + I}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial M} = -K_L e^{-\delta_L M} \delta \ln eL$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial I} = -\frac{\theta mL}{(\theta + I)^2} - \frac{uL^2 C}{\kappa + I} + \frac{uL^2 CI}{(\kappa + I)^2} + \frac{p_1 L}{g_1 + I} - \frac{p_1 LI}{(g_1 + I)^2}$$

$$\frac{\partial f_3}{\partial A} = 0$$

➤ Matriks Jacobian pada baris keempat:

$$\frac{\partial f_4}{\partial T} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial N} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial L} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial C} = -\beta - K_c(1 - e^{-\delta_c M})$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial M} = -K_c e^{-\delta_c M} \delta \ln eC$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial I} = 0$$

$$\frac{\partial f_4}{\partial A} = 0$$

➤ Matriks Jacobian pada baris kelima:

$$\frac{\partial f_5}{\partial T} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial N} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial L} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial C} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial M} = -\gamma$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial I} = 0$$

$$\frac{\partial f_5}{\partial A} = 0$$

➤ Matriks Jacobian pada baris keenam:

$$\frac{\partial f_6}{\partial T} = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial N} = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial L} = \frac{\omega I}{\xi + I}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial C} = \phi$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial M} = 0$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial I} = -\mu_1 + \frac{\omega L}{\xi + I} - \frac{\omega LI}{(\xi + I)^2}$$

$$\frac{\partial f_6}{\partial A} = 0$$

➤ Matriks Jacobian pada baris ketujuh:

$$\frac{\partial f_7}{\partial T} = -\frac{\lambda A}{h_2 + A}$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial N} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial L} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial C} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial M} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial I} = 0$$

$$\frac{\partial f_7}{\partial A} = -\eta - \frac{\lambda T}{h_2 + A} + \frac{\lambda TA}{(h_2 + A)^2}$$

LAMPIRAN 6

Perhitungan Nilai Eigen pada Titik Tetap yang Pertama Menggunakan Bantuan Program Maple

> *with(Student[LinearAlgebra])* :

> $A := \text{Matrix}([[\lambda + \alpha[1], 0, 0, 0, 0, 0, 0], [0, \lambda + \alpha[3], 0, \alpha[6], -\alpha[9], \alpha[12], 0], [-\alpha[2], 0, \lambda + \alpha[4], 0, 0, 0, 0], [0, 0, 0, \lambda + \alpha[7], -\alpha[10], 0, 0], [0, 0, 0, 0, \lambda + \alpha[11], 0, 0], [0, 0, \alpha[5], \alpha[8], 0, \lambda + \alpha[13], 0], [0, 0, 0, 0, 0, 0, \lambda + \alpha[14]]]);$

$$A := \begin{bmatrix} \lambda + \alpha_1 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda + \alpha_3 & 0 & \alpha_6 & -\alpha_9 & \alpha_{12} & 0 \\ -\alpha_2 & 0 & \lambda + \alpha_4 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda + \alpha_7 & -\alpha_{10} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \alpha_{11} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \alpha_5 & \alpha_8 & 0 & \lambda + \alpha_{13} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & \lambda + \alpha_{14} \end{bmatrix}$$

> *Determinant(A)*;

$$(\lambda + \alpha_1) (\lambda + \alpha_{11}) (\lambda + \alpha_7) (\lambda + \alpha_4) (\lambda + \alpha_{13}) (\lambda + \alpha_3) (\lambda + \alpha_{14})$$

>

LAMPIRAN 7

Perhitungan Nilai Eigen pada Titik Tetap yang Kedua Menggunakan Bantuan Program Maple

> with(Student[LinearAlgebra]):

>

$$\begin{aligned}
 A := \text{Matrix} & \left(\left[\left[\left(-6.210853545 \cdot 10^{21} + \frac{33.10600000}{2.718^{280000000}} \right) - \lambda, \left(-8.654219418 \cdot 10^{27} \right), \left(-0.07223087250 \right), 0, \right. \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. - \frac{8.815587325 \cdot 10^{17} \cdot \ln \exp}{2.718^{280000000}}, 0, \left(-3.088890623 \cdot 10^{15} + \frac{5.325673488 \cdot 10^{13}}{2.718^{280000000}} \right) \right] \right], \left[\left(-62.11346209, \left(-8.654905983 \cdot 10^7 + \frac{0.9048000000}{2.718^{280000000}} \right) - \lambda, 0, 0.111, - \frac{1.729101627 \cdot 10^{10} \cdot \ln \exp}{2.718^{280000000}}, \right. \right. \\
 & \left. \left. \left. 6.076 \cdot 10^{-7}, 0 \right] \right], \left[0.4926933558 \cdot 6.864793126 \cdot 10^5, \left(-1.392667258 \cdot 10^8 + \frac{0.4524000000}{2.718^{280000000}} \right) - \lambda, \left(-1.421992072 \cdot 10^8 \right), \right. \\
 & \left. \left. \left. - \frac{6.059628739 \cdot 10^9 \cdot \ln \exp}{2.718^{280000000}}, -46596.50000 \right] \right], \left[0, 0, 0, \left(-0.5763 \cdot 10^6 + \frac{5.325673488 \cdot 10^{13}}{2.718^{280000000}} \right) - \lambda, - \frac{3.738677880 \cdot 10^9 \cdot \ln \exp}{2.718^{280000000}}, 0, 0 \right] \\
 & , \left[0, 0, 0, 0, -0.4077 \cdot 10^6 - \lambda, 0, 0 \right], \left[0, 0, 0.07879999561 \cdot 1.788 \cdot 10^{-7}, 0, -1.421992072 \cdot 10^8 - \lambda, 0 \right], \left[-8.299999996 \cdot 10^{-14}, 0, 0, 0, 0, 0, -0.1386000001 - \lambda \right] \right];
 \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
A := & \left[\left[-6.21085354510^{21} - \lambda, -8.65421941810^{27}, -0.072230872500, \right. \right. \\
& \left. \left. -1.88034746910^{-121589829} \ln \exp, 0, -3.08889062310^{15} \right], \right. \\
& \left[-62.11346209 - 8.65490598310^7 - \lambda, 0, 0.111, \right. \\
& \left. -3.68813982410^{-121589837} \ln \exp, 6.07600000010^{-7}, 0 \right], \\
& \left[0.49269335586.86479312610^5, -1.39266725810^8 - \lambda, \right. \\
& \left. -1.42199207210^8, -1.29250691310^{-121589837} \ln \exp, \right. \\
& \left. -46596.500000 \right], \\
& \left[0, 0, 0, -5.76300000010^5 - \lambda, -7.97452651810^{-121589838} \ln \exp, \right. \\
& \left. 0, 0 \right], \\
& \left[0, 0, 0, 0, -4.07700000010^5 - \lambda, 0, 0 \right], \\
& \left[0, 0, 0.078799995611.78800000010^{-7}, 0, -1.42199207210^8 - \lambda, 0 \right. \\
& \left. \right], \\
& \left[-8.29999999610^{-14}, 0, 0, 0, 0, 0, -0.1386000001 - \lambda \right]
\end{aligned}$$

> *Determinant(A)*;

$$\begin{aligned}
& (-4.07700000010^5 - \lambda) (-5.76300000010^5 - \lambda) (-1.4 \cdot 10^{37} \\
& - 1.3 \cdot 10^{38} \lambda - 1.22997372810^{38} \lambda^2 - 1.74814369310^{30} \lambda^3 \\
& - 6.21085354510^{21} \lambda^4 - \lambda^5)
\end{aligned}$$

> $B := \text{factor}(-1.4 \cdot 10^{37} - 1.3 \cdot 10^{38} \lambda - 1.22997372810^{38} \lambda^2 - 1.74814369310^{30} \lambda^3 - 6.21085354510^{21} \lambda^4 - \lambda^5)$;

$$\begin{aligned}
B := & -1. (\lambda + 6.21085354510^{21}) (\lambda + 1.42199202010^8) (\lambda \\
& + 1.39266730810^8) (\lambda + 0.9352261573) (\lambda + 0.1217070012)
\end{aligned}$$

LAMPIRAN 8

Grafik Model Matematika pada Pengobatan Kanker Kolorektum Menggunakan Imunoterapi dan Kemoterapi Dengan Bantuan Program Matlab

```

function kontinu
t=0:0.1:30;%rentang waktu t = 1 bulan

a=2.31*10^-1; b=2.146*10^-10; c=5.156*10^-14; si=6.5*10^-10;
h1=1.25*10^-6; kt=8.1*10^-1; kat=4*10^-4; delta=2*10^-1;
wu=2.28*10^-2; ef=0.11; f=1*10^-2;
gn=2.5036*10^5; pn=5.13*10^-2; p=5.156*10^-14; pa=6.5*10^-10;
kn=9.048*10^-1; m=5*10^-3; di=2.5036*10^-3; q=5.156*10^-17;
r1=5.156*10^-12; r2=1*10^-15;
pi=2.0436; gi=2.5036*10^3; u=3.1718*10^-14; ke=2.5036*10^3;
j=1.254*10^-4; k=2.019*10^7; kl=4.524*10^-1; alpha=3*10^9;
beta=6.3*10^-3; kc=5.7*10^-1;
gamma=4.077*10^-1; mu=11.7427; w=7.88*10^-2; os=1.788*10^-7;
su=2.5036*10^3; mi=1.386*10^-1; xi=8.3*10^-14; h2=4*10^-5; d=1.9;
l=1.6; s=7*10^-3; vl=4.248*10^11;
vm=57.947; va=139.072;

initial_t=1.1*10^4;
initial_n=9*10^4;
initial_l=50;
initial_c=10^6;
initial_m=0;
initial_i=1.173;
initial_a=0;
[t,x]=ode45(@kk,t,[initial_t;initial_n;initial_l;initial_c;initial
_m;initial_i;initial_a]);
figure(1)
plot(t,x(:,1),'b','LineWidth',4);
title('Grafik T terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('T(t) (sel)','FontSize',15);
axis([0 20 1 400]);
grid on

figure(2)
plot(t,x(:,2),'b','LineWidth',4);
title('Grafik N terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('N(t) (sel/m^3)','FontSize',15);
axis([0 20 1 10^5]);
grid on

figure(3)
plot(t,x(:,3),'b','LineWidth',4);
title('Grafik L terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)','FontSize',15);
ylabel('L(t) (sel/m^3)','FontSize',15);
axis([0 20 1 10^10]);
grid on

figure(4)
plot(t,x(:,4),'b','LineWidth',4);

```

```

title('Grafik C terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)', 'FontSize',15);
ylabel('C(t) (sel/m^3)', 'FontSize',15);
axis([0 30 1 10^8]);
grid on

figure(5)
plot(t,x(:,5), 'b', 'LineWidth',4);
title('Grafik M terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)', 'FontSize',15);
ylabel('M(t) (mg/m^3)', 'FontSize',15);
axis([0 30 1 200]);
grid on

figure(6)
plot(t,x(:,6), 'b', 'LineWidth',4);
title('Grafik I terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)', 'FontSize',15);
ylabel('I(t) (IU/m^3)', 'FontSize',15);
axis([0 20 1 10^8]);
grid on

figure(7)
plot(t,x(:,7), 'b', 'LineWidth',4);
title('Grafik A terhadap t','FontSize',15);
xlabel('waktu(hari)', 'FontSize',15);
ylabel('A(t) (mg/m^3)', 'FontSize',15);
axis([0 20 1 10^3]);
grid on

function dxdt=kk(t,x)
T=x(1);
N=x(2);
L=x(3);
C=x(4);
M=x(5);
I=x(6);
A=x(7);
D=d*(L/T)^1/(s+(L/T)^1);
dxdt_1=a*T*(1-b*T)-(c+si*A/(h1+A))*N*T-D*T-(kt+kat*A)*(1-exp(-
delta*M))*T-wu*A*T;
dxdt_2=f*(ef*C-N)-(p+pa*A/(h1+A))*N*T+pn*N*I/(gn+I)-kn*(1-exp(-
delta*M))*N;
dxdt_3=di*m*L/(di+I)+j*L*T/(k+T)-q*L*T+(r1*N+r2*C)*T-
u*L^2*C*I/(ke+I)-kl*(1-exp(-delta*M))*L+pi*L*I/(gi+I)+vl;
dxdt_4=beta*(alpha-C)-kc*(1-exp(-delta*M))*C;
dxdt_5=-gamma*M+vm;
dxdt_6=-mu*I+os*C+w*L*I/(su+I);
dxdt_7=-mi*A-xi*T*A/(h2+A)+va;
dxdt=[dxdt_1;dxdt_2;dxdt_3;dxdt_4;dxdt_5;dxdt_6;dxdt_7];
end
end

```