

## Model Matematika Interaksi Sel Kanker dan Sel Imun dengan Efek Kemoterapi

Rara Sandhy Winanda<sup>1</sup>, Melia Catur Anggraini<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Jurusan Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Negeri Padang, Padang  
<sup>2</sup>Prodi Matematika, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta  
Jl. Prof. Dr. Hamka, Air Tawar Padang, Sumatera Barat. 25171  
Email: rarawinanda@fmipa.unp.ac.id, melia\_catur@yahoo.com

### ABSTRAK

Penelitian ini membahas tentang interaksi antara sel kanker dengan sel imun yang terdiri atas CTL dan sel T Helper, pada kasus kemoterapi. Model matematika dianalisis untuk memperoleh kestabilan lokal di sekitar titik ekuilibrium dengan menggunakan Matriks Jacobian. Analisis dilakukan pada kasus interaksi antara sel imun dan sel kanker dengan kemoterapi dan tanpa pemberian efek kemoterapi. Pada kasus tanpa kemoterapi diperoleh lima titik ekuilibrium yaitu tiga titik ekuilibrium bebas infeksi yang tidak stabil, satu titik ekuilibrium infeksi stabil dengan syarat tertentu, dan satu titik ekuilibrium infeksi yang stabil asimtotik. Sedangkan pada kasus kemoterapi diperoleh hasil yang lebih baik bagi penderita kanker yaitu terdapat enam titik ekuilibrium dimana dua titik ekuilibrium bebas infeksi stabil asimtotik dengan syarat tertentu, satu titik ekuilibrium bebas infeksi tidak stabil, dua titik ekuilibrium infeksi stabil asimtotik dengan syarat tertentu dan satu titik ekuilibrium infeksi stabil asimtotik.

**Kata Kunci:** Pemodelan Kanker, Analisis Kestabilan Lokal, Kemoterapi.

### ABSTRACT

*This study discusses the mathematical model for interactions between cancer cells and immune cells consisting of CTL cells and T helper cells, with the inclusion of chemotherapy. We present general results for non chemotherapy case, i.e 5 steady states which consisted of 3 unstable infection-free, 1 stable infection, and 1 stable infection by some conditions. The chemotherapy case gave a better results that undertake healing in cancer surferer, i.e. 6 steady states which consist of three stable infection-free, 2 stable infection by condition, and 1 absolutely stable infection steady states.*

**Keywords:** Cancer Modeling, Stability Analysis, Chemotherapy.

## Pendahuluan

Kemoterapi merupakan salah satu metode pengobatan kanker yang sampai saat ini paling banyak digunakan untuk terapi kanker. Kemoterapi pertama kali dikembangkan sebagai pengobatan kanker pada awal abad ke-20 dan mengalami perkembangan pesat setelah perang dunia ke 2 [1]. Hingga saat ini kanker yang dapat disembuhkan dengan kemoterapi mencapai sepuluh jenis kanker dan sebagian kanker lainnya meski tidak langsung dapat sembuh, tapi peluang *survival* pasca operasi dapat ditingkatkan dengan kemoterapi [2].

Prinsip kerja kemoterapi adalah pemberian obat atau bahan kimia yang mempengaruhi siklus pertumbuhan tak terkendali sel tumor atau kanker. Obat kemoterapi bekerja dengan kepekaan yang berbeda-beda pada siklus sel. Contohnya obat non spesifik yang membunuh sel fase istirahat maupun sel multiplikasi, dan obat spesifik yang membunuh sel multiplikasi. Pada kemoterapi kombinasi digunakan obat dengan mekanisme kerja berbeda agar membunuh lebih banyak sel kanker pada fase siklus yang berbeda [2].

Secara alami pada tubuh manusia, sel kanker dapat dikenali oleh sistem imun sebagai antigen karena adanya ekspresi protein virus yang tidak diproduksi oleh sel tersebut sebelumnya. Tapi, imun seseorang tidak selalu kompeten. Kegagalan sistem imun dalam menghancurkan sel kanker disebabkan karena imun yang kurang kompeten, sehingga menyebabkan kanker mengalami metastasis ke jaringan yang lebih jauh [3].

Sistem imun terdiri atas sejumlah sel-sel imun yang bekerja secara bersama dalam perlindungan tubuh manusia. Bagian dari sistem imun yang menyerang antigen adalah sel T CD8+, yang memerlukan aktivasi dari sel CD4+ dengan bantuan senyawa interleukin (IL-2). Bagian sel imun lainnya yang dapat menghancurkan antigen tanpa perlu diaktivasi yaitu sel Natural Killer. Natural killer dan CD8+ secara bersama-sama menyerang sel kanker yang dianggap asing bagi tubuh [4].

Beberapa penelitian telah dikembangkan oleh peneliti lain terkait masalah interaksi sel kanker dan sel imun, diantaranya [9], [10], [11], dan [12]. Penelitian [9] secara umum membahas interaksi sel kanker dengan sel imun. Artikel ini mengadopsi model yang diberikan oleh [4] dengan nilai-nilai parameter khusus untuk kanker serviks diperoleh dari referensi yang berbeda [8]. Kontribusi penelitian ini terhadap penelitian [4] adalah melengkapi analisis kestabilan dan potret fasenya. Penelitian [10] membahas model kinetik kanker serviks dan prediksi kemunculannya melalui terapi radiotherapy. Kekhususan penelitian [10] yaitu fokus terapi tertentu dalam pembentukan modelnya. Penelitian [11] membentuk model pengembangan virus HPV ke insiden kanker serviks dengan subjek penelitian di Amerika Serikat. Selanjutnya [8] memberikan referensi nilai parameter untuk model kanker. Pada [8] dibahas tentang optimal kontrol dari kemoterapi terhadap pertumbuhan sel kanker dan interaksinya dengan sel imun.

## Metode dan Bahan Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian matematika terapan dengan menggunakan metode *study literature*. Penulis melakukan riset dari beberapa jurnal terkait dan melakukan analisis matematika untuk memperoleh dinamika pada sistem yang diberikan. Adapun langkah-langkah kerja dalam penyelesaian artikel ini antara lain: pembentukan model matematika, penentuan titik ekuilibrium, analisis kestabilan titik ekuilibrium, dan simulasi numerik.

Model matematika yang dibentuk berupa sistem persamaan diferensial biasa. Oleh karena itu, kami menyajikan teori tentang persamaan diferensial biasa yaitu sebagai berikut.

Menurut [7], sistem persamaan dimensi  $n$  berbentuk

$$\begin{aligned} \frac{dx_1}{dt} &= f_1(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ \frac{dx_2}{dt} &= f_2(x_1, x_2, \dots, x_n) \\ &\vdots \\ \frac{dx_n}{dt} &= f_n(x_1, x_2, \dots, x_n) \end{aligned} \tag{1}$$

dengan  $x_1, x_2, \dots, x_n$  adalah  $n$  variabel tak diketahui dan  $f_1, f_2, \dots, f_n$  adalah  $n$  fungsi kontinu bernilai real yang didefinisikan pada domain  $E \subset \mathbb{R}^n$ . Sedangkan titik ekuilibrium didefinisikan sebagai berikut.

**Definisi 1.** Titik  $\bar{x} \in \mathbb{R}^n$  disebut titik ekuilibrium sistem persamaan (1) jika  $f(\bar{x}) = 0$ .

Jadi titik ekuilibrium merupakan solusi yang tidak berubah terhadap waktu [3].

Selanjutnya sistem (1) dapat dinyatakan dalam bentuk

$$\dot{x} = Ax \tag{2}$$

dengan  $x \in E$  dan  $A$  matriks berukuran  $n \times n$ .

Perilaku solusi di sekitar titik ekuilibrium sistem (2) dapat diselidiki di daerah sekitar titik ekuilibrium melalui persamaan diferensial yang sesuai. Persamaan diferensial linear yang bersesuaian dengan sistem persamaan diferensial non linear dapat dicari dengan metode linearisasi dengan menggunakan matriks Jacobian. Berikut diberikan definisi tentang matriks Jacobian.

**Definisi 2.** Diberikan fungsi  $f = (f_1, f_2, \dots, f_n)$  dengan  $f_i \in C^1(E), i = 1, 2, \dots, n, E \subseteq \mathbb{R}^n$  dan  $E$  himpunan terbuka. Matriks

$$J(f(\bar{x})) = \begin{pmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial x_1}(\hat{x}) & \frac{\partial f_1}{\partial x_2}(\hat{x}) & \dots & \frac{\partial f_1}{\partial x_n}(\hat{x}) \\ \frac{\partial f_2}{\partial x_1}(\hat{x}) & \frac{\partial f_2}{\partial x_2}(\hat{x}) & \dots & \frac{\partial f_2}{\partial x_n}(\hat{x}) \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n}{\partial x_1}(\hat{x}) & \frac{\partial f_n}{\partial x_2}(\hat{x}) & \dots & \frac{\partial f_n}{\partial x_n}(\hat{x}) \end{pmatrix}$$

Dinamakan matriks Jacobian dari  $f$  di titik ekuilibrium  $\bar{x}$  [6].

**Definisi 3.** Diberikan matriks Jacobian  $J(f(x))$  pada Definisi 2. Sistem linear  $\dot{x} = J(f(\bar{x}))x$  disebut linearisasi Sistem (2) di sekitar titik  $\bar{x}$  [6].

Matriks Jacobian  $J(f(\bar{x}))$  digunakan untuk menentukan sifat kestabilan titik ekuilibrium  $\bar{x}$  asalkan titik tersebut hiperbolik yaitu jika semua nilai eigen matriks  $J(f(\bar{x}))$  mempunyai bagian real tak nol. Berikut diberikan teorema tentang kestabilan lokal dari Sistem (2) ditinjau dari nilai eigen matriks Jacobian  $J(f(\bar{x}))$ .

**Teorema 4** Diberikan matriks Jacobian  $J(f(\bar{x}))$  berukuran  $n \times n$  dari sistem nonlinear (2) dengan nilai eigen  $\lambda_i, i = 1, 2, \dots, k, k \leq n$ .

1. Jika  $Re(\lambda_i) < 0, \forall i = 1, 2, \dots, k$  maka titik ekuilibrium  $\bar{x}$  dari sistem (2) stabil asimtotik lokal
2. Jika terdapat  $i \in 1, 2, \dots, k$  sehingga  $Re(\lambda_i) > 0$  maka titik ekuilibrium  $\bar{x}$  dari sistem nonlinear (2) tidak stabil [6].

Jika polinomial berderajat  $n$  maka kriteria kestabilannya menggunakan Kriteria Routh-Hourwitz yaitu sebagai berikut:

**Teorema 5.** Semua akar persamaan polinomial

$$f(z) = a_0 z^n + a_1 z^{n-1} + a_2 z^{n-2} + \dots + a_{n-1} z + a_n$$

dengan  $a_0 \neq 0$ , mempunyai akar bagian real yang negatif jika dan hanya jika dipenuhi pertidaksamaan

$$a_0 \Delta_1 > 0, \Delta_2 > 0, a_0 \Delta_3 > 0, \dots \begin{cases} a_0 \Delta_n > 0, & \text{jika } n \text{ ganjil} \\ \Delta_n > 0, & \text{jika } n \text{ genap} \end{cases}$$

dengan

$$\Delta_1 = |a_1|, \Delta_2 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 \\ a_0 & a_2 \end{vmatrix}, \Delta_3 = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 \\ a_0 & a_2 & a_4 \\ 0 & a_1 & a_3 \end{vmatrix}, \dots \Delta_n = \begin{vmatrix} a_1 & a_3 & a_5 & \dots & 0 \\ a_0 & a_2 & a_4 & \dots & 0 \\ 0 & a_1 & a_3 & \dots & 0 \\ 0 & a_2 & a_4 & \dots & 0 \\ 0 & 0 & a_1 & \dots & 0 \\ \dots & \dots & \dots & \dots & \dots \\ \dots & \dots & \dots & \dots & a_n \end{vmatrix}$$

Lebih lanjut, jika  $a_0 > 0$  maka kondisi di atas cukup ditulis dalam bentuk

$$\Delta_1 > 0, \Delta_2 > 0, \Delta_3 > 0, \dots, \Delta_n > 0 \text{ [12].}$$

Selanjutnya simulasi numerik digunakan untuk menyajikan gambaran dari perilaku sistem dengan bentuk diagram trayektori dan potret fase. Simulasi numerik pada artikel ini menggunakan bantuan Software Matlab.

### Hasil Penelitian

Model matematika untuk interaksi antara sel kanker dan sel tumor mengikuti hubungan interaksi model Lotka Voltera, dimana sel kanker berperan sebagai mangsa dengan dua pemangsa yaitu sel CTL (CD8+ dan sel NK) dan T Helper (CD4+) yang merupakan bagian dari sel imun. Pada kasus kemoterapi, efek kemoterapi diterapkan sebagai pemangsa ketiga.

Pembentukan model matematika menggunakan asumsi-asumsi sebagai berikut:

1. Pertumbuhan sel kanker mengikuti fungsi pertumbuhan logistik jika sel kanker tidak dikenali oleh sel imun (tanpa kehadiran sel imun).
2. Sel kanker dibasmi oleh CTL.
3. Terjadi penurunan jumlah CTL ketika CTL berinteraksi dengan sel kanker.
4. Sel T helper berperan sebagai sel yang memproliferasi pembentukan CTL.
5. Obat kemoterapi juga berperan dalam pembasmian sel kanker.

Berdasarkan asumsi-asumsi tersebut, dapat dibentuk model matematika yang menggambarkan interaksi antara sel kanker dengan sel imun (CTL dan *T-Helper*) dengan penambahan efek kemoterapi, yaitu sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dT}{dt} &= r_1 T (1 - p_1 T) - \alpha_1 T I_H - q_1 D T \\ \frac{dI_H}{dt} &= \beta I_H I_R - \alpha_2 T I_H - d I_H - q_2 D I_H \\ \frac{dI_R}{dt} &= r_2 I_R (1 - p_2 I_R) - \beta I_H I_R - q_3 D I_R \\ \frac{dD}{dt} &= \mu_0 - \gamma D \end{aligned} \quad (6)$$

Pada Sistem (6) masing masing variabel dinyatakan sebagai berikut:

$T(t)$  : Banyak populasi sel kanker pada saat  $t$ .

$I_H(t)$  : Banyak populasi sel CTL pada saat  $t$ .

$I_R(t)$  : Banyak populasi sel T *Helper* pada saat  $t$ .

$D(t)$  : Banyak dosis kemoterapi pada saat  $t$ .

Selanjutnya dilakukan perhitungan titik ekuilibrium dengan membentuk persamaan berikut:

$$\frac{dT}{dt} = \frac{dI_H}{dt} = \frac{dI_R}{dt} = \frac{dD}{dt} = 0$$

Definisi (2) memberikan Matriks Jacobian untuk Sistem (6) yaitu

$$J = \begin{bmatrix} r_1 - 2p_1r_1T - \alpha_1I_H - q_1D & -\alpha_1T & 0 & -q_1T \\ -\alpha_2I_H & \beta I_R - \alpha_2T - d - q_2D & \beta I_H & -q_2I_H \\ 0 & -\beta I_R & r_2 - 2p_2r_2I_R - \beta I_H - q_3D & -q_3I_R \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Sedangkan titik ekuilibrium yang diperoleh dari Sistem (6) adalah sebanyak lima titik yaitu

$$E_0^1 = (0, 0, 0, 0), E_1^1 = (0, 0, I_R, D), E_2^1 = (0, I_H, I_R, D), E_3^1 = (T, 0, 0, D), E_4^1 = (T, 0, I_R, D),$$

dan  $E_5^1 = (T, I_H, I_R, D)$  dengan nilai masing-masing variabel adalah sebagai berikut:  $D = \frac{u_0}{\gamma}$ ,

$$T = \frac{r_1 - \alpha_1I_H(t) - q_1D(t)}{r_1p_1}, I_H = \frac{\alpha_2T(t) + d + q_2D(t)}{\beta}, \text{ dan } I_R = \frac{r_2 - \beta I_H(t) - q_3D(t)}{r_2p_2}.$$

Kestabilan lokal masing-masing titik ekuilibrium ditentukan dengan menggunakan Teorema 4 yaitu :

1. Titik ekuilibrium  $E_0^1 = (0, 0, 0, D)$

Nilai eigen nya adalah  $\lambda_1 = \frac{r_1 - q_1u_0}{\gamma}$ ,  $\lambda_2 = \frac{-d - q_2u_0}{\gamma}$ ,  $\lambda_3 = \frac{r_2 - q_3u_0}{\gamma}$ ,  $\lambda_4 = -\gamma$ .

Titik  $E_0$  tidak stabil karena  $\lambda_1$  &  $\lambda_3$  bernilai positif.

2. Pada ekuilibrium  $E_1^1(0, 0, I_R, D)$  diperoleh nilai eigen  $\lambda_1 = \frac{r_1 - q_1u_0}{\gamma}$ ,  $\lambda_2 = \frac{\beta I_R - d - q_2u_0}{\gamma}$ ,

$$\lambda_3 = r_2 - 2p_2r_2I_R - q_3D \text{ dan } \lambda_4 = -\gamma. \text{ Titik ekuilibrium ini stabil asimtotik jika}$$

$$u_0 < \frac{r_1\gamma}{q_1}, \gamma > 0, u_0 < \beta \frac{r_2\gamma - q_3u_0 - r_2p_2\gamma d}{r_2p_2q_2} \text{ dan } u_0 < \frac{r_2\gamma - 2\beta r_2\gamma}{2q_3}.$$

3. Titik ekuilibrium  $E_2^2 = (0, I_H, I_R, D)$  stabil asimtotik jika  $\gamma > 0$ ,  $u_0 < \beta \frac{r_2\gamma - q_3u_0 - r_2p_2\gamma d}{r_2p_2q_2}$ ,

$$u_0 < \frac{r_1\gamma\beta^2}{q_1\beta^2} - \alpha_1 \left( \frac{\beta r_2\gamma - \beta q_3u_0 - r_2p_2(d\gamma + q_2u_0)}{q_1\beta^2} \right), \text{ dan,}$$

$$u_0 < \frac{-r_2\gamma - 2q_3u_0}{q_3} - \left( \frac{\beta r_2\gamma^2 - \beta q_3u_0 - \gamma r_2p_2(d\gamma + q_2u_0)}{q_1q_3\beta} \right).$$

4. Titik ekuilibrium  $E_3^1 = (T, 0, 0, D)$  stabil asimtotik jika  $u_0 < \frac{r_2\gamma}{q_3}$ ,  $u_0 < \frac{r_1\gamma - 2r_1\gamma - 2q_1u_0}{q_1}$ ,  
 $u_0 < \frac{\alpha_2r_1\gamma + \alpha_2q_1u_0 - dr_1p_1\gamma}{r_1p_1q_2}$ , dan  $\gamma > 0$ .

5. Titik ekuilibrium  $E_4^1 = (T, 0, I_R, D)$  stabil asimtotik jika  $\gamma > 0$ ,  $u_0 < \frac{r_1\gamma - 2r_1\gamma - 2q_1u_0}{q_1}$ ,  
 dan  $u_0 < \frac{r_2\gamma - 2q_3u_0}{q_3}$

6. Titik ekuilibrium  $E_5^1 = (T, I_H, I_R, D)$  Kestabilannya diperoleh dengan menentukan nilai eigen dari matriks Jacobiannya dengan menggunakan Metode *Routh-Hurwitz Criteria*, dimana semua akar polinomial  $\lambda^4 + w\lambda^3 + x\lambda^2 + y\lambda + z = 0$  bernilai negatif jika,

(i)  $w > 0, x > 0, y > 0$  dan  $z > 0$  dan

(ii)  $wx - y > 0$  dan  $y(wx - y) - w^2y > 0, wx - y > 0$ .

Jadi dapat disimpulkan bahwa  $E_5$  stabil asimtotik lokal karena semua akar –akar karakteristiknya bernilai negatif.

Selanjutnya dilakukan modifikasi dari model pada sistem (1)-(4) dengan menghilangkan faktor kemoterapi, sehingga secara matematis dapat ditulis  $D = 0$ . Maka diperoleh titik ekuilibrium sebagai berikut:  $E_0^2 = (0, 0, 0)$ ,  $E_1^2 = (0, 0, I_R)$ ,  $E_2^2 = (0, I_{H_2}, I_{R_2})$ ,  $E_3^2 = (T_2, 0, 0)$ ,  $E_4^2 = (T_2, 0, I_{R_2})$ , dan

$$E_5^2 = (T_2, I_{H_2}, I_{R_2}) \text{ dengan nilai masing-masing variabel } T_1 = 0, T_2 = \frac{r_1 - \alpha_1 I_H(t)}{r_1 p_1}, I_{H1} = 0, \\ I_{R1} = \frac{\alpha_2 T(t) + d}{\beta}, I_{R2} = 0, \text{ dan } I_{R3} = \frac{r_2 - \beta I_H(t)}{r_2 p_2}.$$

Sedangkan untuk analisis kestabilan lokal untuk masing-masing ekuilibrium diperoleh dengan menggunakan Teorema 4 yaitu sebagai berikut:

1. Titik ekuilibrium  $E_0^2(0, 0, 0)$  dengan nilai eigen  $\lambda_1 = r_1$ ,  $\lambda_2 = -d$ ,  $\lambda_3 = r_2$  sehingga titik ekuilibrium  $E_0^2$  bersifat tak stabil karena nilai  $\lambda_1$  &  $\lambda_3$  adalah positif.

Titik ekuilibrium  $E_1^2 = (0, 0, I_R)$  dengan nilai eigen  $\lambda_1 = r_1$ ,  $\lambda_2 = \frac{\beta}{p_2} - d$ ,  $\lambda_3 = -r_2$  sehingga  $E_1^2$

juga tidak stabil karena  $\lambda_1$  bernilai positif.

2. Titik ekuilibrium  $E_2^2 = (0, I_H, I_R)$  dengan nilai eigen masing-masingnya  $\lambda_1 = r_1 - \alpha_1 I_H$ ,  $\lambda_2 = \beta I_R - d$ , dan  $\lambda_3 = r_2 - 2r_2 p_2 I_R - \beta I_R$ .  $E_2^2$  tidak stabil karena  $\lambda_2 = 0$ .

3. Titik ekuilibrium  $E_3^2 = (T, 0, 0)$  dengan nilai eigen masing-masing  $\lambda_1 = -r_1$ ,  $\lambda_2 = \frac{\beta}{p_2} - \frac{\alpha_2}{p_1} - d$ ,

dan  $\lambda_3 = r_2$ .  $E_3^2$  juga tak stabil karena  $\lambda_3$  bernilai positif.

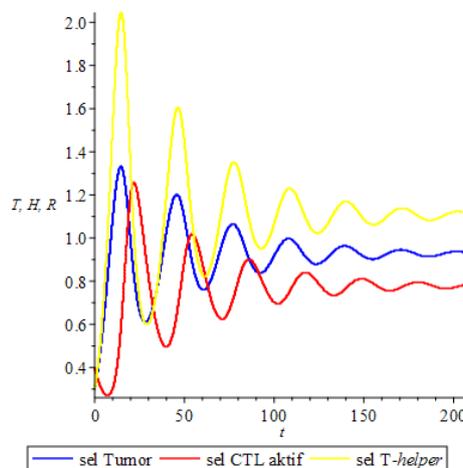
4. Titik ekuilibrium  $E_4^2 = (T, 0, I_R)$  dengan nilai eigen masing-masing  $\lambda_1 = -r_1$ ,  $\lambda_2 = \frac{\beta}{p_2} - \frac{\alpha_2}{p_1} - d$ , dan  $\lambda_3 = -r_2$ . Titik equilibrium ini bersifat stabil asimtotik jika  $d = \frac{\beta}{p_2} - \frac{\alpha_2}{p_1}$ .

5. Kestabilan titik ekuilibrium  $E_4^2 = (T, I_H, I_R)$  ditentukan dengan menggunakan kriteria Metode Routh-Hurwitz dimana semua akar karakteristik dari polinomial  $\lambda^3 + A\lambda^2 + B\lambda + C = 0$  bernilai negatif jika  $A > 0, B > 0, C > 0$ , dan  $AB - C > 0$ . Jadi dapat disimpulkan bahwa  $E_5$  stabil asimtotik lokal karena semua akar karakteristiknya bernilai negatif.

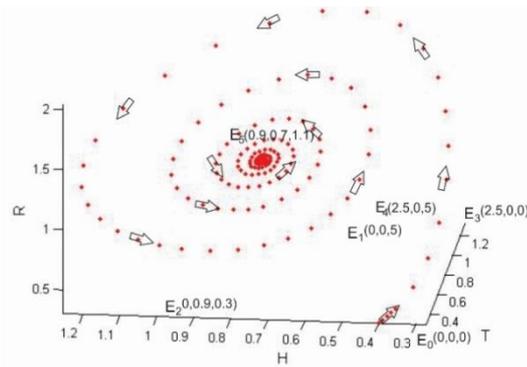
Simulasi numerik digunakan untuk menggambarkan dinamika dari model ini ditampilkan menggunakan program Maple15 dan Matlab 2010. Simulasi numerik bertujuan untuk memperlihatkan bentuk geometris dari kestabilan lokal masing-masing titik ekuilibrium. Nilai masing-masing parameter diperoleh dalam [8] yaitu sebagai berikut.

TABEL1 NILAI PARAMETER

Parameter	Definisi	Nilai	Satuan
$r_1, r_2$	Laju pertumbuhan sel kanker dan Sel T.	0.33 , 0.23	/hari
$p_1, p_2$	Kapasitas batas untuk pertumbuhan sel helper dan sel T.	0.4 , 0.21	/sel
$\alpha_1, \alpha_2$	Laju pengurangan sel kanker terhadap interaksinya dengan CTL dan laju pengurangan jumlah CTL karena interaksinya dengan sel kanker.	0.21 , 0.2	/sel/hari
$\beta$	Laju proliferasi sel T-helper menjadi sel CTL.	0.23	/sel/hari
$d$	Laju pegguraian sel CTL.	0.1	/hari
$\gamma$	laju pengurangan obat kemoterapi.	0.1	
$u_0$	Dosis kemoterapi.	0.27	/hari
$q_1, q_2, q_3$	Koefisien respon obat kemoterapi terhadap sel kanker, CTL, dan sel T helper.	0.52 , 0.12 , 0.15	/hari

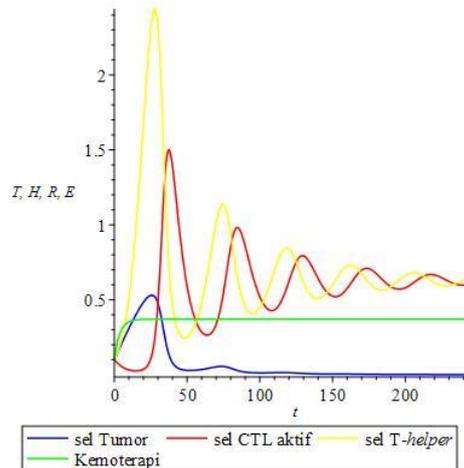


Gambar1 Trayektori Pertumbuhan Kanker dan Sistem Imun

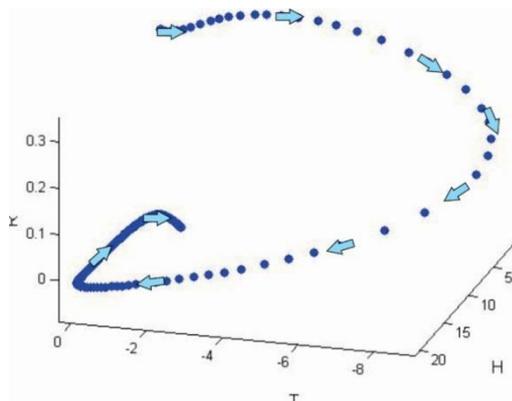


Gambar 2 Potret Fase Pertumbuhan Sel Kanker dan Sel Imun

Gambar 1 dan 2 menunjukkan jumlah proporsi sel kanker ditingkatkan oleh kenaikan sel helper T dengan cepat dan penurunan sel CTL. Ketika sel CTL meningkat, jumlah sel kanker dan sel T-helper menurun. Hal ini menunjukkan bahwa sel kanker dilawan oleh sel CTL dengan bantuan sel T-helper, karena pertumbuhan secara cepat sel kanker menyebabkan CTL diproliferasi oleh sel T-helper.



Gambar 3 Diagram Trayektori Pertumbuhan Sel Kanker dan Sel Imun pada Kasus Kemoterapi



Gambar 4 Potret Fase Efek Kemoterapi

Gambar 3 dan 4 menunjukkan bahwa sel kanker menurun secara cepat dan sistem imun meningkatkan kematian sel kanker. Simulasi ini menunjukkan efek kemoterapi dalam menghancurkan sel kanker dan mempertahankan jumlah sel CTL dan T-helper. Hal ini

menunjukkan bahwa pemberian kemoterapi dapat mengontrol pertumbuhan sel kanker. Peningkatan jumlah sel imun menunjukkan bahwa sel imun tetap berperan dalam membasmi sel kanker.

### Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan tentang model interaksi antara sel kanker dan sistem imun dengan dan tanpa efek kemoterapi dapat diperoleh kesimpulan bahwa pada model kemoterapi Pada kasus tanpa kemoterapi diperoleh lima titik ekuilibrium yaitu dua titik bebas infeksi yang tidak stabil. Tiga titik infeksi bersifat stabil asimtotik dan satu stabil bersyarat. Hal ini menunjukkan tidak ada kemungkinan kesembuhan di sekitar titik ekuilibrium bebas infeksi dan satu kemungkinan kesembuhan di sekitar titik ekuilibrium  $E_3^2$  dengan syarat tertentu. Sedangkan pada kasus kemoterapi diperoleh hasil yang lebih baik untuk penderita kanker dimana tiga titik ekuilibrium bebas infeksi bersifat tidak stabil. Hal ini menunjukkan kondisi kesembuhan pasien di sekitar titik ekuilibrium bebas infeksi. Selain itu dua titik ekuilibrium infeksi stabil asimtotik dengan syarat tertentu dan satu titik ekuilibrium infeksi yang stabil asimtotik. Pada titik ekuilibrium infeksi juga diperoleh daerah yang tidak stabil (kesembuhan) bagi pasien kanker. Dapat disimpulkan bahwa kemoterapi merupakan solusi yang efektif untuk menyembuhkan penyakit kanker.

### Daftar Pustaka

- [1] DeVita, Vincent T, and Chu, Edward. 2008. *A History of Cancer Chemotherapy*. The journal of Cancer Research 68 (21) pp. 8643-8653.
- [2] Hidayat, Yudi Mulyana. 2013. *Prinsip Dasar Kemoterapi*. Bandung Controversies and Consensus in Obstetrics and Gynecology. Sagung Seto :Jakarta.
- [3] Winanda, Rara Sandhy. 2015. *Analisis Bifurkasi Model Mateamtika Interaksi Sel Kanker Serviks, Sel Efektor, dan Senyawa IL-2 dengan Imunoterapi*. Universitas Gadjah Mada: Yogyakarta.
- [4] Adi-Kusumo, Fajar, and Winanda, Rara Sandhy. 2016. *Bifurcation Analysis of the Cervical Cancer Cells, Effector Cells, and IL-2 Compounds Interaction Model with Immunotherapy*. Far East Journal of Mathematical Sciences. Vol 99 Issues 6. Pp 869-883.
- [5] Olsder, G.J. 1994. *Mathematic System Theory*. The Netherlands: Delftore Uitgevers Maatscappij.
- [6] Perko, Lawrence. (2001). *Differential Equations and Dynamical Systems.*, New York: Springer.
- [7] Ross, Sepley L. (1984). *Differential Equations.*, New York: Springer.
- [8] Sharma, S. dan Samanta, G. P., (2013), *Dynamical Behaviour of a Cancer-Immune System with Chemotherapy and Optimal Control*, *Journal of Nonlinear Dynamics*. hal. 1-13.
- [9] Al-Mahdi, Abdo M, 2016, *Bifurcation Analysis of Model of a Cancer*, *European Scientific Journal*, Vol 12 No 3.
- [10] Huang, Zhibin, and Mayr A Nina, 2010, *Predicting Outcomes in Cervical Cancer : A Kinetic Model of Tumor Regression during Radiation Therapy*, *The Journal of Cancer Research*, pp.16-30.
- [11] Shernita, L. Lee, and Ana, M. Tameru, 2012. *A Mathematical Model of Human Papillomavirus in the United States and Its Impact on Cervical Cancer*, *Journal of Cancer*. Vol 3. Pp 262-268.
- [12] Gantmacher, F.R., 2000. *The Theory of Matrices*. Chelsea Publishing Company, United States of America.