

MODEL DINAMIK PERTUMBUHAN LEUKEMIA DENGAN PENGOBATAN IMUNOTERAPI

Evitia Nuraini Septy

Jurusan Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya

e-mail: evitia.17030214048@mhs.unesa.ac.id.

Yusuf Fuad

Jurusan Matematika, FMIPA, Universitas Negeri Surabaya

e-mail: yusuffuad@unesa.ac.id.

Abstrak

Leukemia adalah salah satu jenis kanker yang berada di tubuh manusia, dimana terjadi pertumbuhan sel darah putih yang tidak terkendali. Dengan mengadaptasi model dinamik *SICW* pada artikel Khatun & Biswas (2020b), artikel ini bertujuan untuk merekonstruksi model dinamik pertumbuhan leukemia dengan pengobatan imunoterapi, menentukan titik kesetimbangan, menganalisis kestabilan model dinamik, menentukan bilangan reproduksi dasar, dan sensitivitas model dinamik dengan eksperimen pada variasi nilai parameter. Selanjutnya solusi numerik dari model dinamik *SICW* dibandingkan dengan solusi numerik dari model dinamik *SIW* pada Khatun & Biswas, (2020a). Berdasarkan hasil pembahasan, diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit $\zeta^0 = (177,5; 0; 0; 0)$, titik kesetimbangan endemik $\zeta^* = (176,1; 1,3; 1,5; 291,2)$, dan bilangan reproduksi dasar $\gamma_0 = 0$, yang berarti setiap infeksi menyebabkan infeksi baru tetapi tidak terjadi penularan dan wabah ke individu lain. Hasil uji sensitivitas diperoleh indeks sensitivitas $\delta = (1; 1; -1; -0,375; -0,625)$, yang menunjukkan bahwa parameter Λ dan β berpengaruh terhadap peningkatan nilai γ_0 sedangkan parameter a_0, β_0 , dan β_1 berpengaruh terhadap penurunan nilai γ_0 . Analisis stabilitas menyatakan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik adalah stabil asimtotik terhadap solusi sistem dinamik. Berdasarkan hasil simulasi numerik disimpulkan bahwa solusi dari model dinamik *SICW* signifikan cocok dengan solusi dari model dinamik *SIW*, yang berarti bahwa pengobatan imunoterapi dapat mereduksi populasi sel terinfeksi dan sel kanker dengan prosentase penyembuhan kanker mencapai 74,13%. Untuk penelitian lanjutan dapat menerapkan model dinamik pertumbuhan leukemia dengan pengobatan kemoterapi, atau menerapkan model dinamik *SICW* pada penyakit kanker lainnya dengan eksperimen yang mungkin lebih baik hasilnya.

Kata kunci: Bilangan reproduksi dasar, imunoterapi, leukemia, sensitivitas, stabilitas, titik kesetimbangan

Abstract

Leukemia is a type of cancer that occurs in the human body, where there is uncontrolled growth of white blood cells. By adapting the dynamic model *SICW* in Khatun & Biswas (2020b). this article aims to reconstruct the dynamic model of leukemia growth with immunotherapy treatment, determine equilibrium points, analyze the dynamical model stability, determine basic reproduction number, and the dynamical model sensitivity by experimenting some variations of parameters' values. Furthermore, the numerical solution of the dynamic model *SICW* is compared with the numerical solution of the dynamic model *SIW* in Khatun & Biswas (2020a). Based on the results, it is determined that the disease-free equilibrium point is $\zeta^0 = (177.5; 0; 0; 0)$, the endemic equilibrium point is $\zeta^* = (176.1; 1.3; 1.5; 291.2)$, the basic reproduction number is $\gamma_0 = 0$ of which indicates each existing infection causes new infection but there is no transmission cancers to other individuals. The sensitivity test results the sensitivity index is $\delta = (1; 1; -1; -0.375; -0.625)$ which shows that the parameters Λ and β affect the increase of the value γ_0 and parameters a_0, β_0 , and β_1 influence the decrease in the value γ_0 . Referring to the solution model, the stability analysis reveals that both the disease-free equilibrium point and the endemic equilibrium point are asymptotically stable. Based on the numerical simulations it is concluded that the solution of the model *SICW* is significantly compatible to the solution of the dynamic model *SIW*, which means that immunotherapy treatments can positively reduce the population of infected cells and cancer cells. The effectiveness of immunotherapy to handle cancer cells around 74.13%. For further research, one can implement a dynamic model of leukemia growth with, for instance, chemotherapy treatment, or apply the existing model *SICW* to other cancers for providing more better experimental results.

Keywords: Basic reproductive numbers; immunotherapy; leukemia; sensitivity; stability; equilibrium points

1. PENDAHULUAN

Leukemia adalah salah satu jenis kanker yang berada di tubuh manusia, dimana terjadi pertumbuhan sel darah putih yang tidak terkendali di dalam tubuh. Kanker merupakan penyebab kematian tertinggi kedua di dunia. Pada tahun 2018 prosentase kematian akibat leukemia di Indonesia adalah 5,5% atau sekitar 14.862 orang (WHO, 2020). Leukemia merupakan penyakit misterius, bahwa darah yang ditransfusikan dari pasien leukemia ke orang yang sehat tidak akan menyebabkan orang tersebut terinfeksi. Leukemia menginfeksi darah dan sumsum tulang belakang dan memiliki dua fase, yaitu fase akut dan fase kronis. Leukemia akut biasa menyerang anak-anak, dimana sel limfoid yang belum matang tumbuh dengan cepat di dalam darah. Sedangkan pada leukemia kronis, sel limfoid tumbuh dengan lambat dan biasanya orang dewasa berusia di atas 55 tahun. Selain itu, terdapat tiga jenis sel darah, yaitu sel darah putih (sel T), sel darah merah, dan trombosit secara bertahap mati disebabkan oleh kelainan tertentu dalam darah dimana sel berkembang pesat dan sel abnormal ini mendominasi sel darah sehat di tulang sumsum (Khatun & Biswas, 2020a).

Sistem kekebalan tubuh berperan penting dalam dinamik pertumbuhan leukemia. Berbagai jenis model dinamik telah dianalisis untuk pengobatan kanker dengan imunoterapi (Khatun & Biswas, 2020b). Sedangkan Khatun & Biswas (2020a) telah menerapkan teori kontrol optimal untuk mempertimbangkan dua terapi obat, yaitu terapi bertarget dan terapi sitotoksik luas. Murray (1990b) juga mengimplementasikan model kontrol optimal untuk kemoterapi kanker. Murray (1990a) membahas sel normal dan sel tumor dalam model pertumbuhan logistik dan hipotesis Gompertzian untuk mengontrol laju pemberian obat. Sedangkan Fister & Panetta (2003) menggunakan metode tersebut untuk mengembangkan strategi pemberian obat yang optimal untuk meminimalkan pertumbuhan sel kanker serta biaya. Selain itu, beberapa model matematika juga diterapkan pada penyakit Tuberkulosis oleh Wigginton & Kirschner (2001). Disamping itu Khatun & Biswas (2020b) telah membandingkan dua bentuk model matematika untuk mengetahui pengaruh sel T adoptif (pengobatan imunoterapi) terhadap peningkatan sel kekebalan (sel imun atau sel T) terhadap penderita leukemia.

Artikel ini terinspirasi oleh Khatun & Biswas (2020b) yang mendeskripsikan interaksi antara sel rentan, sel terinfeksi, sel kanker dan sel kekebalan terhadap pengobatan imunoterapi dan model matematikanya merupakan pengembangan model dari Agarwal & Bhadauria (2015), yang dimodifikasi berdasarkan karakteristik penyebaran leukemia dalam darah dan digunakan untuk respon sistem kekebalan manusia

terhadap leukemia dengan imunoterapi. Pada artikel ini dibahas rekonstruksi model dinamik dari Khatun & Biswas (2020b) dan mensimulasikan respon solusinya dalam rentang waktu 1.200 hari. Selain itu, eksperimen dilakukan untuk menguji stabilitas dan sensitivitas dari model dinamik dengan melakukan variasi terhadap beberapa nilai parameter yang digunakan dalam model dinamik. Eksperimen tersebut dimaksudkan untuk menkritisi terkait ketidak-akuratan hasil simulasi pada dari Khatun & Biswas (2020b).

2. KAJIAN TEORI

Leukemia

Leukemia merupakan penyakit ganas pada jaringan hematopoietik. Penyakit ini muncul karena adanya elemen sumsum tulang normal yang digantikan oleh sel abnormal atau sel leukemia.. Hal ini terjadi karena adanya proliferasi dari klon sel darah immatur dari sel induk hematopoietik yang tidak terkontrol. Sel leukemik sering menginvasi jaringan retikuloendotelial seperti limpa, hati dan kelenjar limfe dan dapat ditemukan pada darah perifer (Rofinda, 2012). Leukemia diklasifikasikan berdasarkan tipe sel, baik yaitu maturitas sel dan turunan sel. Pada maturitas sel, leukemia dibedakan atas leukemia akut jika lebih dominan sel adalah immatur dan leukemia kronik jika sebagian besar adalah sel matang . (p. 68).

Sistem Persamaan Diferensial

Sistem persamaan diferensial adalah suatu sistem persamaan dari fungsi satu variabel atau lebih yang menghubungkan nilai fungsi itu sendiri terhadap turunannya. Jika fungsi tersebut bergantung pada satu variabel bebas maka disebut persamaan diferensial biasa (PDB), sedangkan jika fungsi tersebut bergantung pada beberapa variabel bebas maka disebut persamaan diferensial parsial (PDP) (Boyce et al. , 2001). Secara umum, persamaan diferensial orde ke- n ditulis dalam bentuk:

$$y^{(n)} = f(t, y, y', \dots, y^{(n-1)}), y \in \mathbb{R}, t \in \mathbb{R} \quad (2.1)$$

Dimana t menyatakan waktu dan $y, y', \dots, y^{(n-1)}$ adalah variabel yang bergantung pada t .

Apabila didefinisikan $x_1 = y, x_2 = y', \dots, x_n = y^{(n-1)}$, maka $\dot{x}_1 = x_2, \dot{x}_2 = x_3, \dots, \dot{x}_{n-1} = x_n$, dan diperoleh $\dot{x}_n = f(t, x_1, x_2, \dots, x_n)$, maka sistem persamaan diferensial linier orde satu dapat dinyatakan dalam bentuk:

$$\frac{dx(t)}{dt} = \dot{x}(t) = f(t, x), x \in \mathbb{R}^n, f \in \mathbb{R}^n, t \in \mathbb{R} \quad (2.2)$$

Jika fungsi f_1, f_2, \dots, f_n adalah fungsi-fungsi linier dari variabel x_1, x_2, \dots, x_n , maka sistem (2.2) disebut sistem linier, dan jika tidak demikian maka sistem (2.2) disebut sistem nonlinier (Boyce et al. , 2001).

Model SIR

Pada umumnya model epidemik SIR digunakan dalam epidemiologi untuk menghitung jumlah individu rentan, terkontaminasi, pulih dalam suatu populasi (Jhonson, 2009). Dalam bentuk diagram kompartemen, model epidemik SIR dinyatakan berikut ini.

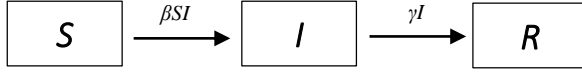


Diagram 2. 1 Diagram Kompartemen Model SIR (Johnson, 2009)

Dari Diagram 2.1 sistem dinamik dari model SIR adalah

$$\frac{dS}{dt} = -\beta SI, \frac{dI}{dt} = \beta SI - \gamma I, \frac{dR}{dt} = \gamma I. \quad (2.3)$$

dimana:

$\frac{dS}{dt}$ = laju perubahan jumlah individu rentan pada waktu t ,
 $\frac{dI}{dt}$ = laju perubahan jumlah individu terinfeksi pada

waktu t ,

$\frac{dR}{dt}$ = laju perubahan jumlah individu yang telah pulih/

sembuh pada waktu t ,

S = Populasi individu rentan terhadap penyakit,

I = Populasi individu terinfeksi penyakit,

R = Populasi individu yang telah pulih terhadap penyakit,

β = Tingkat serangan infeksi,

γ = Tingkat penyembuhan infeksi.

Dengan N merupakan total populasi dari kondisi *Susceptible* (S), *infective* (I), dan *Recovered* (R) pada waktu t dan dinyatakan: $N = S + I + R$.

Titik Kestimbangan

Diberikan suatu sistem dinamik dalam bentuk $\dot{\mathbf{x}} = \mathbf{f}(t, \mathbf{x})$, $\mathbf{x} \in \mathbb{R}^n, t \in \mathbb{R}$ dengan nilai awal $\mathbf{x}(0) = \mathbf{x}_0$. Titik kesetimbangan dari sistem adalah $\zeta \in \mathbb{R}^n$ jika memenuhi $\mathbf{f}(\zeta) = 0$ (Olsder and van der Woude, 1994).

Matriks Jacobi

Matriks Jacobi J berhubungan dengan suatu fungsi $\mathbf{f}: \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}^n$ yang memiliki komponen fungsi f_1, f_2, \dots, f_n dengan $\frac{\partial f_i(\zeta)}{\partial x_j}$ adalah entri matriks pada baris ke- i dan kolom ke- j pada titik kesetimbangan ζ , yang merupakan turunan pertama parsial dari f_i terhadap variabel x_j , $1 \leq i \leq n; 1 \leq j \leq n$, pada titik $\zeta \in \mathbb{R}^n$ (Clark, 1999).

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1(\zeta)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_1(\zeta)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_1(\zeta)}{\partial x_n} \\ \frac{\partial f_2(\zeta)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_2(\zeta)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_2(\zeta)}{\partial x_n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial f_n(\zeta)}{\partial x_1} & \frac{\partial f_n(\zeta)}{\partial x_2} & \dots & \frac{\partial f_n(\zeta)}{\partial x_n} \end{bmatrix}$$

Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Jika Z adalah sebuah matriks $n \times n$, maka vektor tak nol ω pada \mathbb{R}^n disebut vektor eigen dari Z jika $Z\omega$ adalah kelipatan skalar dari vektor ω , yaitu

$$Z\omega = \lambda\omega \quad (2.4)$$

untuk suatu skalar $\lambda \in \mathbb{C}$. Skalar λ disebut nilai eigen dari Z , dan ω disebut vektor eigen dari Z yang besesuaian dengan λ . Untuk memperoleh nilai eigen dari matriks Z dengan menentukan akar-akar dari persamaan berikut:

$$(\lambda I - Z)\omega = 0 \quad (2.5)$$

dengan I adalah matriks identitas dengan ordo yang bersesuaian dengan matriks Z . Persamaan (2.4) memiliki solusi tak nol jika dan hanya jika $\det(\lambda I - Z) = 0$, yang disebut persamaan karakteristik dari matriks Z (Anton & Rorres, 2004).

Kestabilan Titik Keseimbangan

Kestabilan titik kesetimbangan suatu sistem dapat ditentukan oleh nilai eigen dari sistem liniernya. Secara umum, kestabilan titik kesetimbangan mempunyai perilaku sebagai berikut: (Finizio dan Ladas. 1988).

1. Dikatakan stabil, jika:

- setiap nilai eigen real bernilai tak positif ($\lambda_i \leq 0$, $\forall i = 1, \dots, n$),
- setiap bagian real dari nilai eigen kompleks bernilai tak positif ($\text{Re}(\lambda_i) \leq 0$, $\forall i = 1, \dots, n$).

2. Dikatakan stabil asimtotik, jika:

- setiap nilai eigen real bernilai negatif ($\lambda_i < 0$, $\forall i = 1, \dots, n$),
- Setiap bagian real dari nilai eigen kompleks bernilai tak positif ($\text{Re}(\lambda_i) < 0$, $\forall i = 1, \dots, n$).

3. Dikatakan tidak stabil, jika:

- terdapat nilai eigen real yang tak positif ($\lambda_i > 0$, $\exists i = 1, \dots, n$),
- Terdapat bagian real dari nilai eigen kompleks bernilai positif $\text{Re}(\lambda_i) > 0$, $\exists i = 1, \dots, n$.

Bilangan Reproduksi Dasar (γ_0)

Suatu matriks yang menghubungkan jumlah individu yang baru terinfeksi menjadi berbagai populasi secara berturut-turut menurut sistem yang ada dinotasikan dengan K dan disebut *next generation matrix*. Dalam hal ini, bilangan reproduksi dasar γ_0 hanya bergantung pada populasi yang terinfeksi sedangkan populasi yang rentan diabaikan (Diekmann et al., 2009).

Dimisalkan $\phi = \{\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n\}$ yang menyatakan n populasi terinfeksi pada suatu kompartemen dan $\phi = \{\phi_1, \phi_2, \dots, \phi_n\}$ menunjukkan m populasi pada suatu kompartemen yang lain. Secara umum dapat dituliskan sebagai berikut:

$$\frac{d\varphi_i}{dt} = \mathcal{F}_i(\varphi, \phi) - \mathcal{V}_i(\varphi, \phi), i = 1, \dots, n. \quad (2.6)$$

$$\frac{d\varphi_j}{dt} = \mathcal{G}_j, j = 1, \dots, n. \quad (2.7)$$

dimana \mathcal{F}_i adalah laju perubahan populasi yang baru terinfeksi dan masuk ke kompartemen populasi terinfeksi, serta \mathcal{V}_i adalah perpindahan individu keluar atau masuk ke kompartemen terinfeksi (Diekmann et al., 2009). *Next generation matrix* \mathbf{K} terdiri dari dua bagian yaitu \mathbf{F} dan \mathbf{V}^{-1} adalah matriks $n \times n$, dengan

$$\mathbf{F} = \left[\frac{\partial \mathcal{F}_i(\varphi_0)}{\partial \varphi_j} \right] \text{ dan } \mathbf{V} = \left[\frac{\partial \mathcal{V}_i(\varphi_0)}{\partial \varphi_j} \right] \quad (2.8)$$

Jika γ_0 adalah nilai eigen yang dominan dari $\mathbf{K} = \mathbf{FV}^{-1}$ (Jackson, 2016) maka bilangan reproduksi dasarnya adalah (Diekmann et al., 2009):

$$\gamma_0 = \frac{1}{2}(\text{trace}(\mathbf{K}) + \sqrt{\text{trace}(\mathbf{K})^2 - 4 \det(\mathbf{K})}) \quad (2.9)$$

dengan $\text{trace}(\mathbf{K})$ merupakan jumlah elemen pada diagonal utama matriks \mathbf{K} . Karakteristik bilangan reproduksi dasar γ_0 sebagai berikut:

1. jika $\gamma_0 < 1$, maka penyakit tidak menyebar. Tingkat populasi individu yang terinfeksi lebih kecil dibandingkan dengan populasi individu yang disembuhkan maupun rentan.
2. jika $\gamma_0 > 1$, maka penyakit akan menyebar menjadi wabah. Tingkat populasi individu yang terinfeksi lebih besar dibandingkan dengan populasi individu yang disembuhkan maupun yang rentan.
3. jika $\gamma_0 = 1$, maka setiap infeksi yang ada hanya menyebabkan infeksi baru. Penyakit akan tetap ada dan stabil, tetapi tidak menimbulkan penyebaran wabah (Diekmann et al., 2009).

Indeks Sensitivitas

Sensitivitas digunakan untuk mengetahui pengaruh setiap parameter dalam penyebaran penyakit. Indeks sensitivitas dapat digunakan untuk membantu mengukur perubahan γ_0 ketika suatu nilai parameter berubah.

Indeks sensitivitas δ dalam γ_0 , yang bergantung pada derivatif pertama terhadap parameter p , dan dinyatakan dengan $\delta_p^{\gamma_0} = \frac{\partial \gamma_0}{\partial p} \cdot \frac{p}{\gamma_0}$. Indeks sensitivitas pada setiap parameter yang berdampak tinggi dijadikan sasaran untuk dilakukan strategi intervensi dalam mengendalikan penyebaran penyakit (Chitnis et al., 2008).

Imunoterapi

Pada umumnya landasan pengobatan kanker adalah dengan pembedahan, kemoterapi, terapi bertarget dan terapi radiasi. Karena leukemia adalah kanker darah, maka semua pengobatan tersebut tidak dapat menyembuhkan penyakit sepenuhnya karena leukemia tidak pernah sepenuhnya dapat diberantas dari darah. Beberapa penelitian menegaskan bahwa imunoterapi lebih berhasil

untuk mengobati leukemia daripada perawatan lainnya (Khatun & Biswas, 2020b).

Transfer sel adoptif merupakan imunoterapi dengan aktivitas anti-tumor limfosit untuk eradikasi sel tumor primer dan metastatik. Pertama-tama limfosit diisolasi dari darah perifer pasien, kelenjar getah bening dengan tumor, atau jaringan tumor, kemudian diekspansi *ex vivo* dan diinfuskan kembali pada pasien. Strategi ini akan memutuskan toleransi terhadap antigen tumor dan menghasilkan sejumlah besar sel T efektor yang kuat. Transfer sel adoptif dengan limfosit yang menginfiltrasi tumor (TIL) merupakan pendekatan gabungan sel T CD8+ dan CD4+ yang dihasilkan dari deposit tumor metastatik, diekspansi *ex vivo* sebelum transfer adoptif. Pendekatan ini mengembalikan fungsi sel T spesifik tumor dalam tumor. Memasukkan regimen yang mengkondisikan terjadinya *lymphodepleting* pada pasien sebelum infus TIL telah menghasilkan regresi komplis melanoma. *Lymphodepletion* karena kemoterapi atau iradiasi tubuh diduga memperbaiki fungsi TIL dengan mengeliminasi sel-sel immunosupresif seperti sel *Treg* dan sel supresor dari mieloid, dan meningkatkan kadar IL-7 dan IL-15 (Aziziah, 2017). Meskipun hasil transfer sel adoptif dengan TIL terlihat menjanjikan, beberapa limitasinya antara lain *lymphodepletion* yang meningkatkan efikasi transfer sel adaptif dapat mengancam nyawa pasien, kebutuhan biaya dan waktu untuk mengembangkan populasi sel yang dibutuhkan, dan terapi ini hanya terbatas pada melanoma. Usaha lain sedang dikembangkan untuk memperbaiki TIL seperti metode kultur dan rekayasa genetik sel T untuk memastikan jumlah sel T spesifik tumor dapat dihasilkan dan sesuai. Strategi yang digunakan melibatkan reseptor sel T (TCR) dan chimeric antigen receptor (CAR). Sampai saat ini, belum ada transfer sel adoptif yang telah disetujui oleh US FDA (Jonathan et al., 2017).

3. METODE

Jenis penelitian

Penelitian ini merupakan studi literatur yang merujuk pada artikel dari Khatun & Biswas (2020b). Pada penelitian ini juga dilakukan beberapa eksperimen terhadap nilai parameter yang digunakan dengan pada rekonstruksi pemodelan, analisis kestabilan, simulasi numerik, dan analisis sensitivitas parameter terhadap solusi numerik dari model dinamik yang diterapkan.

Rancangan penelitian

Penelitian dimulai dengan studi literatur, kemudian menyusun asumsi dan batasan masalah untuk merekonstruksi model dinamik yang valid. Selanjutnya ditentukan titik kesetimbangan dan melakukan analisis kestabilan dari model dinamik tersebut. Diskusi terkait

bilangan reproduksi dasar dilakukan untuk menganalisis sensitivitas dan dilanjutkan dengan simulasi untuk mendemonstrasikan kinerja maksimal dari model dinamik terkait pengobatan imunoterapi pada leukemia.

Sumber Data Penelitian

Data penelitian yang digunakan adalah data sekunder dari Khatun & Biswas (2020b) maupun Khatun & Biswas (2020a).

4. PEMBAHASAN

Model Dinamik Pertumbuhan Leukemia dengan Pengobatan Imunoterapi

Asumsi-asumsi yang digunakan untuk merekonstruksi model dinamik pertumbuhan leukemia dengan pengobatan imunoterapi adalah sebagai berikut,

1. Populasi sel di dalam tubuh

Didalam tubuh terdapat 4 macam sel, yaitu sel rentan, sel terinfeksi, sel kanker dan sel kekebalan.

- Populasi sel rentan merupakan banyaknya sel yang dapat terinfeksi dan dinotasikan dengan S .
- Populasi sel terinfeksi adalah banyaknya sel yang dapat menularkan leukemia dan dinotasikan dengan I .
- Populasi sel kanker/sel leukemia merupakan banyaknya sel darah putih yang terinfeksi dan dinotasikan dengan C .
- Populasi sel kekebalan/sel imun/sel darah putih adalah banyaknya sel terinfeksi atau sel kanker yang telah pulih dan dinotasikan dengan W .

Total populasi sel di dalam tubuh dinotasikan dengan $N = S + I + C + W$.

2. Pertumbuhan populasi sel yang rentan

Populasi sel rentan berasal dari sel A yang masuk ke dalam peredaran darah dari sumsum tulang, kelenjar getah bening, dan timus. Rasio kematian alami sel rentan dinyatakan dengan a_0 . Sel rentan S dapat berubah (berdiferensiasi) menjadi sel C , dengan β adalah rasio infeksi sel rentan disebabkan oleh sel kanker C . Oleh karena itu laju pertumbuhan sel rentan dinyatakan dengan $A - a_0S - \beta SC$ dan banyaknya sel rentan tidak lebih dari $\frac{A}{a_0}$. Sedangkan a_0S adalah banyaknya sel rentan yang mati secara alami, dan βSC adalah banyaknya sel rentan yang berdiferensiasi menjadi sel kanker.

3. Pertumbuhan populasi sel terinfeksi

Pertumbuhan sel terinfeksi berasal dari banyaknya sel rentan yang terinfeksi karena sel kanker βSC . Setiap kali sel rentan melakukan pembelahan maka akan meningkatkan populasi sel terinfeksi. Rasio kematian alami sel terinfeksi dinyatakan dengan β_0 dan rasio hilangnya sel

terinfeksi karena sel kanker dan dinotasikan dengan β_1 . Laju pertumbuhan sel terinfeksi dinyatakan dengan $\beta SC - \beta_0 I - \beta_1 CI$. Banyaknya sel rentan dan sel terinfeksi tidak mungkin 0 namun tidak melebihi $\frac{A}{\eta}$, dimana $\eta = \min(a_0, \beta_0)$. Sedangkan $\beta_0 I$ adalah banyaknya sel terinfeksi yang mati secara alami, dan $\beta_1 CI$ adalah banyaknya sel terinfeksi mati karena sel kanker.

4. Pertumbuhan populasi sel kanker

Pertumbuhan sel kanker berasal dari sel darah putih yang terinfeksi oleh kanker, laju perekrutan sel kanker dinyatakan dengan k , sedangkan laju kematian alami sel kanker dinyatakan dengan k_0 , dan laju hilangnya sel kanker karena adanya interaksi dengan sel kekebalan dinyatakan dengan k_1 . Laju pertumbuhan sel kanker secara matematis ditulis $k - k_0 C - k_1 CW$ dengan jumlah maksimum populasi sel kanker pada waktu (t) adalah $\frac{k}{k_0}$. $k_0 C$ adalah banyaknya sel kanker yang mati secara alami, sedangkan $k_1 CW$ banyaknya sel kanker yang mati karena berinteraksi dengan sel kekebalan.

5. Pertumbuhan populasi sel kekebalan

Pertumbuhan sel kekebalan bergantung pada banyaknya *reinfuse* sel darah putih. Dimana sel darah putih berfungsi untuk membantu tubuh melawan infeksi. B menyatakan kecepatan infus eksternal sel T atau sel darah putih ke tubuh pasien leukemia. Pada saat sel kanker tumbuh, sel kekebalan akan berkembang biak pada kecepatan konstan atau laju proliferasi pada sel kekebalan dinyatakan dengan b , sedangkan laju pembusukan sel kekebalan karena adanya sel leukemia atau sel kanker dalam darah dinyatakan dengan b_1 dan kematian alami sel kekebalan dinyatakan dengan b_0 . Laju pertumbuhan sel kekebalan secara matematis ditulis $B + bC - b_0 W - b_1 WC$ dengan jumlah populasi sel kekebalan pada waktu t maksimum adalah $\left\{ B + \frac{bk}{k_0} \right\} / k_0$. bC adalah banyaknya sel kekebalan yang berkembang karena munculnya sel kanker dalam tubuh, $b_0 W$ adalah banyaknya sel kekebalan yang mati secara alami, sedangkan $b_1 WC$ menyatakan banyaknya sel kekebalan yang mengalami pembusukan akibat adanya sel leukemia atau sel kanker.

Kematian sel kanker disebabkan karena adanya interaksi dengan sel kekebalan, sehingga ketika imunoterapi diterapkan maka terjadi kenaikan jumlah sel kekebalan (sel darah putih) didalam tubuh dan jumlah sel kanker mengalami penurunan.

Berdasarkan asumsi-asumsi di atas, model dinamik pertumbuhan leukemia dengan imunoterapi dinyatakan sebagai berikut :

$$\frac{dS}{dt} = A - a_0 S - \beta SC \quad (4.1)$$

$$\frac{dI}{dt} = \beta SC - \beta_0 I - \beta_1 CI \quad (4.2)$$

$$\frac{dC}{dt} = k - k_0 C - k_1 CW \quad (4.3)$$

$$\frac{dW}{dt} = B + bC - b_0 W - b_1 WC. \quad (4.4)$$

Dimana, $0 < S(t) \leq \frac{A}{a_0}$, $0 < S(t) + I(t) \leq \frac{A}{\eta}$, $0 < C(t) \leq \frac{k}{k_0}$, $0 < W(t) \leq \left\{ B + \frac{bk}{k_0} \right\} / k_0$, $\eta \min(a_0, \beta_0)$ (Khatun & Biswas, 2020b).

Tabel 4.1 Parameter dan nilai yang digunakan

Deskripsi	Parameter	Nilai	Satuan
Populasi sel yang terinfeksi leukemia dan dapat menularkan leukemia	A	1,775	Sel μl^{-1} hari $^{-1}$
Laju kematian alami dari sel rentan	a_0	0,01	hari $^{-1}$
Laju infeksi karena Sel kanker	β	0.00005	μlSel^{-1} hari $^{-1}$
Laju kematian alami sel terinfeksi	β_0	0,003	hari $^{-1}$
Laju penurunan sel terinfeksi yang disebabkan oleh sel kanker	β_1	0,005	μlSel^{-1} hari $^{-1}$
Laju pertumbuhan sel kanker	k	10	hari $^{-1}$
Laju kematian alami sel kanker	k_0	5	hari $^{-1}$
Laju penurunan sel kanker yang disebabkan oleh sel kekebalan	k_1	0,005	μlSel^{-1} hari $^{-1}$
Laju <i>reinfect</i> eksternal sel kekebalan	B	15	hari $^{-1}$
Laju proliferasi sel kekebalan	b	0,01	μlSel^{-1} hari $^{-1}$
Laju kematian sel kekebalan	b_0	0,05	hari $^{-1}$
Laju penurunan sel kekebalan yang disebabkan oleh sel kanker	b_1	0,001	μlSel^{-1} hari $^{-1}$

Titik Keseimbangan bebas penyakit

Titik keseimbangan bebas penyakit merupakan suatu kondisi dimana tidak terjadi penyebaran sel kanker dalam darah, yang artinya tidak ada sel yang terinfeksi dalam tubuh. Titik keseimbangan bebas penyakit dinotasikan dengan $\zeta^0 = (S^0, I^0, C^0, W^0)$.

Titik keseimbangan bebas penyakit dari model dinamik pada model dinamik (4.1)–(4.4) diperoleh dengan membuat ruas kanan pada sistem persamaan harus bernilai nol. Karena tidak terjadi penyebaran sel kanker ($I = C = W = 0$) maka diperoleh titik keseimbangan bebas penyakit adalah $\zeta^0 = (177,5; 0; 0; 0)$.

Titik keseimbangan endemik

Kondisi terjadinya pertumbuhan sel kanker pada tubuh disebut kondisi endemik. Titik keseimbangan endemik diperoleh dengan membuat nol pada ruas kanan

model dinamik (4.1–4.4) dan dinotasikan $\zeta^* = (S^*, I^*, C^*, W^*)$ dengan

$$S^* = \frac{A \left(1 + \frac{k_1 W^*}{k_0} \right)}{a_0 + \frac{a_0 k_1 W^*}{k_0} - \frac{\beta k}{k_0}}$$

$$I^* = \left(\frac{\beta}{\beta_0 + \frac{k_1 W^*}{k_0}} \right) \left(\frac{A \left(\frac{k}{k_0} \right)}{a_0 + a_0 \left(\frac{k_1 W^*}{k_0} \right) - \beta \left(\frac{k}{k_0} \right)} \right)$$

$$C^* = \frac{k/k_0}{1 + \frac{k_1 W^*}{k_0}}$$

$$W^* = \frac{-(k_0 b_0 + k b_1 - B k_1) + \sqrt{(k_0 b_0 + k b_1 - B k_1)^2 + 4 b_0 k_1 (k b + B k_0)}}{2 b_0 k_1}$$

Dengan substitusi nilai parameter pada tabel 4.1 diperoleh titik kesetimbangan endemik $\zeta^* = (176,1; 1,3; 1,5; 291,2)$.

Bilangan Reproduksi Dasar

Bilangan reproduksi dasar digunakan untuk menentukan tingkat penyebaran penyakit. Bilangan reproduksi dasar γ_0 ditentukan dengan *next generation matrix* \mathbf{K} , terdiri dari matriks \mathbf{F} dan \mathbf{V} . Matriks \mathbf{F} terdiri dari \mathcal{F}_i yang menunjukkan tingkat infeksi baru pada kompartemen yang dibedakan sesuai dengan I, C , dan ζ^0 , sehingga diperoleh persamaan berikut.

$$\mathcal{F}_1 = \beta SC - \beta_1 CI \quad \text{dan} \quad \mathcal{F}_2 = -k_1 CW$$

Maka matriks \mathbf{F} adalah

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{F}_1(\zeta^0)}{\partial I} & \frac{\partial \mathcal{F}_1(\zeta^0)}{\partial C} \\ \frac{\partial \mathcal{F}_2(\zeta^0)}{\partial I} & \frac{\partial \mathcal{F}_2(\zeta^0)}{\partial C} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \beta \left(\frac{A}{a_0} \right) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Selanjutnya matriks \mathbf{V} terdiri dari \mathcal{V}_i yang menunjukkan tingkat perpindahan dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya, dan diperoleh

$$\mathcal{V}_1 = \beta_0 I \quad \text{dan} \quad \mathcal{V}_2 = k_0 C$$

sehingga

$$\mathbf{V} = \begin{pmatrix} \frac{\partial \mathcal{V}_1(\zeta^0)}{\partial I} & \frac{\partial \mathcal{V}_1(\zeta^0)}{\partial C} \\ \frac{\partial \mathcal{V}_2(\zeta^0)}{\partial I} & \frac{\partial \mathcal{V}_2(\zeta^0)}{\partial C} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \beta_0 & 0 \\ 0 & k_0 \end{pmatrix}$$

dan

$$\mathbf{V}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{1}{\beta_0} & 0 \\ 0 & \frac{1}{k_0} \end{pmatrix}$$

Sehingga *next generation matrix* \mathbf{K} adalah

$$\mathbf{K} = \mathbf{FV}^{-1} = \begin{pmatrix} 0 & \beta \left(\frac{A}{a_0} \right) \\ 0 & 0 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \frac{1}{\beta_0} & 0 \\ 0 & \frac{1}{k_0} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 0 & \left(\frac{\beta A}{a_0 k_0} \right) \\ 0 & 0 \end{pmatrix}$$

Bilangan reproduksi dasar dari model penyebaran penyakit leukemia adalah

$$\gamma_0 = \frac{1}{2} (\text{trace}(\mathbf{K}) + \sqrt{\text{trace}(\mathbf{K})^2 - 4 \det(\mathbf{K})})$$

Karena $\det(\mathbf{K}) = 0$ maka $\gamma_0 = 0$.

Karena bilangan reproduksi dasar adalah $\gamma_0 = 0$ maka setiap infeksi menyebabkan infeksi baru, tetapi tidak terjadi penularan dan wabah.

Analisis Stabilitas titik kesetimbangan bebas penyakit

Akan ditunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit ζ^0 stabil dengan membuktikan teorema berikut.

Teorema 1. Titik kesetimbangan bebas penyakit dari model dinamik (4.1– 4.4) adalah stabil secara asimtotik jika bagian riil dari nilai eigen matriks Jacobi J adalah negatif.

Bukti:

Misalkan

$$f_1 = \frac{dS}{dt}, f_2 = \frac{dI}{dt}, f_3 = \frac{dC}{dt}, f_4 = \frac{dW}{dt}$$

dimana f_1, f_2, f_3 dan f_4 adalah sebagai berikut :

$$f_1 = A - a_0 S - \beta SC \quad (4.5)$$

$$f_2 = \beta SC - \beta_0 I - \beta_1 CI \quad (4.6)$$

$$f_3 = k - k_0 C - k_1 CW \quad (4.7)$$

$$f_4 = B + bC - b_0 W - b_1 WC. \quad (4.8)$$

Matriks Jacobi dari model dinamik (4.5)–(4.8) sebagai berikut:

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial S} & \frac{\partial f_1}{\partial I} & \frac{\partial f_1}{\partial C} & \frac{\partial f_1}{\partial W} \\ \frac{\partial f_2}{\partial S} & \frac{\partial f_2}{\partial I} & \frac{\partial f_2}{\partial C} & \frac{\partial f_2}{\partial W} \\ \frac{\partial f_3}{\partial S} & \frac{\partial f_3}{\partial I} & \frac{\partial f_3}{\partial C} & \frac{\partial f_3}{\partial W} \\ \frac{\partial f_4}{\partial S} & \frac{\partial f_4}{\partial I} & \frac{\partial f_4}{\partial C} & \frac{\partial f_4}{\partial W} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -a_0 - \beta C & 0 & -\beta S & 0 \\ \beta C & -\beta_0 - \beta_1 C & \beta S - \beta_1 I & 0 \\ 0 & 0 & -k_0 - k_1 W & -k_1 C \\ 0 & 0 & b - b_0 W & -b_0 - b_1 C \end{bmatrix}$$

Substitusi titik ekuilibrium $\zeta^0 = \left(\frac{A}{a_0}, 0, 0, 0\right)$ pada persamaan di atas diperoleh:

$$J = \begin{bmatrix} -a_0 & 0 & -\frac{\beta A}{a_0} & 0 \\ 0 & -\beta_0 & \frac{\beta A}{a_0} & 0 \\ 0 & 0 & -k_0 & 0 \\ 0 & 0 & b & -b_0 \end{bmatrix}$$

Nilai eigen dari matriks Jacobi J adalah $\lambda_1 = -a_0$, $\lambda_2 = -\beta_0$, $\lambda_3 = -k_0$, dan $\lambda_4 = -b_0$. Dengan substitusi nilai parameter pada tabel 2.1. diperoleh $\lambda_1 = -0,01$, $\lambda_2 = 0,003$, $\lambda_3 = -5$, dan $\lambda_4 = -0,05$. Karena $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, dan λ_4 semuanya bernilai riil negatif, maka titik kesetimbangan bebas penyakit adalah stabil asimtotik.

Analisis stabilitas titik kesetimbangan endemik

Akan ditunjukkan bahwa titik kesetimbangan endemik ζ^* adalah stabil asimtotik dengan membuktikan teorema berikut ini.

Teorema 2. Titik kesetimbangan endemik dari model dinamik (4.1– 4.4) stabil secara asimtotik jika setiap bagian riil nilai eigen dari matriks Jacobi J^* adalah negatif.

$$J^* = \begin{bmatrix} -a_0 - \beta C^* & 0 & -\beta S^* & 0 \\ \beta C^* & -\beta_0 - \beta_1 C^* & \beta S^* - \beta_1 I & 0 \\ 0 & 0 & -k_0 - k_1 W^* & -k_1 C^* \\ 0 & 0 & b - b_0 W^* & -b_0 - b_1 C^* \end{bmatrix}$$

Bukti:

Nilai eigen dari matriks J^* adalah

$$\lambda_1 = -a_0 - \beta C^*; \lambda_2 = -\beta_0 - \beta_1 C^*$$

$$\lambda_3 = -\frac{\beta_1 C^* - k_1 W^* - b_0 - k_0}{2} - \frac{\sqrt{b_1^2 C^{*2} + 2b_1 C^* k_1 W^* + k_1^2 W^{*2}}}{2}$$

$$- \frac{\sqrt{-4bck_1 + 2b_0 b_1} \sqrt{-2b_0 k_1 W^* - 2b_1 C^* k_0 + 2k_0 k_1 W^* + b_0^2 - 2b_0 k_0 + k_0^2}}{2}$$

$$\lambda_4 = -\frac{\beta_1 C^* - k_1 W^* - b_0 - k_0}{2} + \frac{\sqrt{b_1^2 C^{*2} + 2b_1 C^* k_1 W^* + k_1^2 W^{*2}}}{2}$$

$$+ \frac{\sqrt{-4bck_1 + 2b_0 b_1 C^*} \sqrt{-2b_0 k_1 W^* - 2b_1 C^* k_0 + 2k_0 k_1 W^* + b_0^2 - 2b_0 k_0 + k_0^2}}{2}$$

Dimana,

$$S^* = \frac{A(1 + \frac{k_1 W^*}{k_0})}{a_0 + \frac{a_0 k_1 W^*}{k_0} + \frac{\beta k}{k_0}}$$

$$I^* = \frac{\beta}{\beta_0 + \frac{\beta_1 k/k_0}{1 + \frac{k_1 W^*}{k_0}}} \left(\frac{A}{a_0 + \frac{a_0 k_1 W^*}{k_0} + \frac{\beta k}{k_0}} \right) \frac{k}{k_0}$$

$$C^* = \frac{k/k_0}{1 + \frac{k_1 W^*}{k_0}}$$

$$W^* = \frac{-(k_0 b_0 + k b_1 - B k_1) + \sqrt{(k_0 b_0 + k b_1 - B k_1)^2 + 4 b_0 k_1 (k b_1 + B k_0)}}{2 b_0 k_1}$$

Substitusi nilai parameter pada Tabel 2.1 ke persamaan $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, dan λ_4 diperoleh:

$$\lambda_1 = -0,010077, \lambda_2 = -0,01074, \lambda_3 = -0,051209, \text{ dan } \lambda_4 = -6,456771.$$

Karena $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$, dan λ_4 semuanya bernilai riil negatif, maka titik kesetimbangan endemik ζ^* adalah stabil asimtotik.

Analisis Sensitivitas

Dilakukan analisis sensitivitas untuk mengetahui parameter yang memengaruhi penyebaran sel kanker. Indeks sensitivitas γ_0 bergantung pada diferensiasi parameter pada γ_0 , yaitu β, A, a_0, β_0 , dan β_1 .

Oleh karena $\gamma_0 = \frac{\beta(\frac{A}{a_0})}{(\beta_0 + \beta_1)}$, diperoleh:

$$\delta_{\beta}^{\gamma_0} = \frac{\partial \gamma_0}{\partial \beta} \frac{\beta}{\gamma_0} = \frac{A}{a_0(\beta_0 + \beta_1)} \frac{\beta}{\frac{\beta(\frac{A}{a_0})}{(\beta_0 + \beta_1)}} = 1$$

$$\delta_A^{\gamma_0} = \frac{\partial \gamma_0}{\partial A} \frac{A}{\gamma_0} = \frac{\beta}{a_0(\beta_0 + \beta_1)} \frac{A}{\frac{\beta(\frac{A}{a_0})}{(\beta_0 + \beta_1)}} = 1$$

$$\delta_{a_0}^{\gamma_0} = \frac{\partial \gamma_0}{\partial a_0} \frac{a_0}{\gamma_0} = -\frac{\beta A}{a_0^2(\beta_0 + \beta_1)} \frac{a_0}{\frac{\beta(\frac{A}{a_0})}{(\beta_0 + \beta_1)}} = -1$$

$$\delta_{\beta_0}^{\gamma_0} = \frac{\partial \gamma_0}{\partial \beta_0} \frac{\beta_0}{\gamma_0} = -\frac{\beta_0}{\beta_0 + \beta_1} = -0,375$$

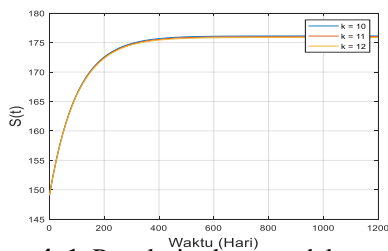
$$\delta_{\beta_1}^{\gamma_0} = \frac{\partial \gamma_0}{\partial \beta_1} \frac{\beta_1}{\gamma_0} = -\frac{\beta_1}{\beta_0 + \beta_1} = -0,625$$

Dari hasil di atas diperoleh indeks sensitivitas parameter yang bernilai positif adalah $\delta_A^{\gamma_0}$ dan $\delta_{\beta}^{\gamma_0}$. Hal

ini menunjukkan bahwa jika salah satu parameter A dan β ditingkatkan sementara parameter lainnya dikondisikan konstan maka nilai γ_0 akan meningkat dan akibatnya populasi sel terinfeksi dan sel kanker meningkat. Apabila indeks sensitivitas parameter $\delta_{\alpha_0}^{\gamma_0}$, $\delta_{\beta_0}^{\gamma_0}$, dan $\delta_{\beta_1}^{\gamma_0}$ bernilai negatif maka salah satu parameter α_0 , β_0 , dan β_1 dapat ditingkatkan sementara parameter lainnya dikondisikan konstan dan nilai γ_0 akan menurun, akibatnya endemisitas sel leukemia menurun.

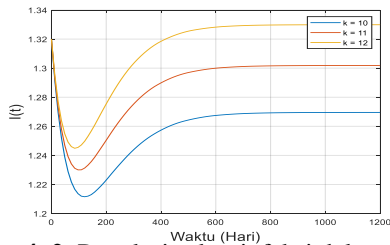
Simulasi Numerik

Simulasi numerik dari model dinamik *SICW* diperoleh dengan menggunakan ODE23tb pada MATLAB 2020a. Simulasi numerik dari model dinamik (4.1)–(4.4) diberikan engan nilai awal $S(0) = 149,079$, $I(0) = 1,32$, $C(0) = 1,5971$, $W(0) = 252,26$ dan semua nilai parameter pada Tabel 4.1 Simulasi dilakukan dalam rentang waktu 1.200 hari (estimasi dua tahun pengobatan).



Gambar 4. 1. Populasi sel rentan dalam rentang waktu 1.200 hari untuk nilai k berbeda.

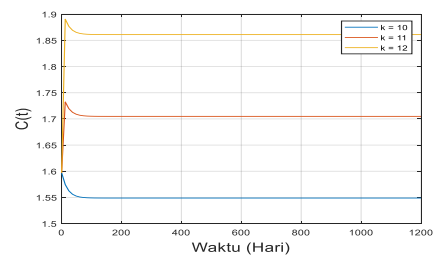
Gambar 4.1 menunjukkan jumlah sel rentan menurun ketika rasio pertumbuhan sel kanker k dalam darah juga meningkat. Penurunan jumlah sel rentan disebabkan terjadinya infeksi sehingga rasio pertumbuhan sel kanker dalam darah meningkat. Pada hari ke-1.200, ketika $k = 10$ jumlah populasi sel rentan adalah 1,753, sedangkan untuk $k = 11$ jumlah sel rentan adalah 1,752, dan untuk $k = 12$ jumlah sel rentan adalah 1,751. Artinya perubahan nilai k berpengaruh terhadap laju perubahan sel rentan, semakin kecil nilai k maka jumlah sel rentan semakin bertambah.



Gambar 4. 2. Populasi sel terinfeksi dalam rentang waktu 1.200 hari untuk nilai k berbeda

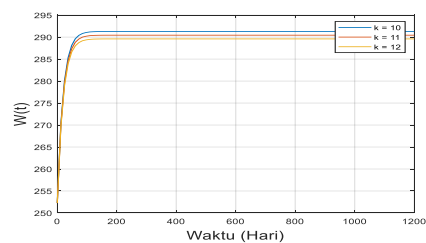
Gambar 4.2 menggambarkan jumlah sel terinfeksi dengan rasio pertumbuhan sel kanker k yang berbeda. Pada Gambar 4.2 jumlah sel terinfeksi meningkat ketika laju pertumbuhan sel kanker dalam darah juga meningkat. Jumlah sel terinfeksi menurun

secara bertahap sampai hari ke-121, kemudian mengalami peningkatan secara bertahap sampai hari ke-650 dan setelahnya konstan pada titik kesetimbangannya. Berdasarkan hasil simulasi tersebut, akan sangat menguntungkan jika setelah hari ke-121 peningkatan jumlah sel leukemia dapat tetap dikendalikan dengan misalnya pengobatan yang lain. Pada hari ke-1.200, ketika $k = 10$ jumlah sel terinfeksi adalah 1,27 sedangkan untuk $k = 11$ jumlah sel terinfeksi adalah 1,301 dan untuk $k = 12$ jumlah sel terinfeksi adalah 1,33. Artinya perubahan nilai k berpengaruh terhadap laju populasi sel terinfeksi, jika nilai k semakin kecil maka jumlah sel terinfeksi juga semakin berkurang.



Gambar 4. 3. Populasi sel kanker dalam rentang waktu 1.200 hari untuk nilai parameter k berbeda

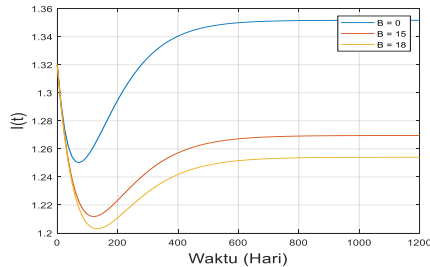
Gambar 4.3 menunjukkan hasil simulasi jumlah sel kanker dengan rasio pertumbuhan sel kanker k yang berbeda. Pada Gambar 4.3 jumlah sel kanker meningkat ketika rasio pertumbuhan sel kanker dalam darah juga meningkat. Ketika $k = 11$ dan $k = 12$ jumlah sel kanker meningkat sampai hari ke-4, selanjutnya jumlah sel kanker menurun secara bertahap sampai hari ke-60 dan menjadi konstan pada titik kesetimbangannya. Sedangkan untuk $k = 10$ jumlah sel kanker menurun sampai pada hari ke-60, kemudian jumlah sel kanker cenderung konstan. Pada hari ke-1.200, ketika $k = 10$ jumlah sel kanker adalah 1,549, sedangkan untuk $k = 11$ jumlah sel kanker adalah 1,705 dan untuk $k = 12$ jumlah sel kanker adalah 1,861. Artinya perubahan nilai k berpengaruh terhadap penambahan jumlah sel kanker, semakin kecil nilai k maka jumlah sel kanker semakin berkurang.



Gambar 4. 4. Populasi sel kekebalan dalam rentang waktu 1.200 hari untuk nilai k berbeda

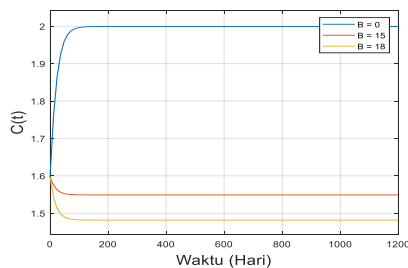
Gambar 4.4 mensimulasikan jumlah sel kekebalan dengan rasio pertumbuhan sel kanker k yang berbeda. Pada Gambar 4.4 jumlah sel kekebalan meningkat ketika rasio pertumbuhan sel kanker mengecil. Penurunan jumlah sel rentan karena terjadinya infeksi disebabkan oleh laju

pertumbuhan sel kanker dalam darah meningkat sampai hari ke-100, dan setelahnya konstan tidak berubah. Pada hari ke-1.200, ketika $k = 10$ jumlah sel kekebalan adalah 291,3 sedangkan untuk $k = 11$ jumlah sel kekebalan adalah 290,4 dan untuk $k = 12$ jumlah sel kekebalan adalah 289,6. Artinya perubahan nilai k berpengaruh terhadap jumlah sel kekebalan, semakin kecil nilai k maka jumlah sel kekebalan semakin bertambah.



Gambar 4. 5. Populasi sel terinfeksi dalam rentang waktu 1.200 hari untuk nilai B berbeda

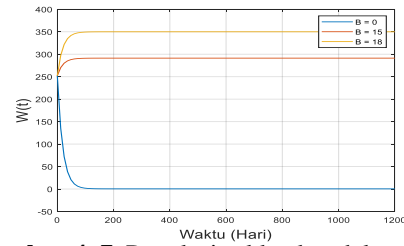
Gambar 4.5 merupakan simulasi dari jumlah sel terinfeksi dengan rasio pertumbuhan *reinfuse* sel kekebalan B yang berbeda. Ketika tidak ada imunoterapi, $B = 0$, berakibat jumlah sel terinfeksi berada pada tingkat tinggi. Sebaliknya pada saat imunoterapi diterapkan jumlah sel terinfeksi menurun dibandingkan dengan jumlah sel terinfeksi ketika tidak diberikan imunoterapi. Pada hari ke-1.200, ketika $B = 0$ jumlah sel terinfeksi adalah 1,254 sedangkan untuk $B = 15$ jumlah sel terinfeksi adalah 1,27 dan untuk $B = 18$ jumlah sel terinfeksi adalah 1,352. Artinya perubahan nilai B berpengaruh terhadap laju populasi sel terinfeksi, semakin besar nilai B maka jumlah sel terinfeksi semakin berkurang.



Gambar 4. 6. Populasi sel kanker dalam rentang waktu 1.200 hari untuk nilai B berbeda

Gambar 4.6 mengilustrasikan hasil simulasi jumlah sel kanker dengan rasio pertumbuhan *reinfuse* sel kekebalan B yang berbeda. Ketika tidak diberikan imunoterapi, $B = 0$, maka jumlah sel kanker berada pada tingkat tinggi. Setelah dilakukan imunoterapi jumlah sel kanker menurun dibandingkan dengan jumlah sel kanker ketika tanpa imunoterapi. Pada hari ke-1.200, ketika $B = 0$ jumlah sel kanker adalah 1,999, sedangkan untuk $B = 15$ jumlah sel kanker adalah 1,549, dan untuk $B = 18$ jumlah sel kanker adalah 1,482. Artinya perubahan nilai B

berpengaruh terhadap laju populasi sel kanker, semakin besar nilai B maka jumlah sel kanker semakin menurun.



Gambar 4. 7. Populasi sel kanker dalam rentang waktu 1.200 hari untuk nilai B berbeda

Gambar 4.7 menunjukkan hasil simulasi populasi sel terinfeksi dengan rasio pertumbuhan *reinfuse* sel kekebalan B yang berbeda. Ketika tanpa imunoterapi, $B = 0$, jumlah sel terinfeksi berada pada tingkat rendah. Setelah diberikan imunoterapi, terjadi peningkatan pada jumlah sel kekebalan. Pada hari ke-1.200, dengan $B = 0$ jumlah sel kekebalan adalah 0,3845, dengan $B = 15$ jumlah sel kekebalan adalah 291,3 dan untuk $B = 18$ jumlah sel kekebalan adalah 349,9. Artinya perubahan nilai B signifikan berpengaruh terhadap jumlah sel kekebalan, semakin besar nilai B maka jumlah sel kekebalan semakin meningkat.

Dari hasil simulasi menunjukkan bahwa ketika laju pertumbuhan sel kanker meningkat, jumlah sel rentan dan sel kekebalan menurun. Sedangkan ketika laju pertumbuhan sel kanker meningkat, populasi sel terinfeksi dan populasi sel kanker juga meningkat. Populasi sel terinfeksi dan populasi sel kanker menurun karena rasio *reinfuse* eksternal sel kekebalan meningkat dalam darah. Penurunan populasi sel terinfeksi terjadi karena adanya interaksi antara sel kanker dan sel kekebalan.

5. PENUTUP

Simulan

Rekonstruksi model dinamik *SICW* memberikan solusi yang sangat identik dengan hasil dari Khatun & Biswas (2020a). Berdasarkan hasil pembahasan, diperoleh titik kesetimbangan bebas penyakit $\zeta^0 = (177,5; 0; 0; 0)$, titik kesetimbangan endemik $\zeta^*(176,1; 1,3; 1,5; 291,2)$, dan bilangan reproduksi dasar $\gamma_0 = 0$ yang menyatakan bahwa setiap infeksi yang terjadi dapat menyebabkan infeksi baru, tetapi tidak berdampak penularan/wabah ke individu lain. Analisis stabilitas menunjukkan bahwa titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik adalah stabil asimtotik. Uji sensitivitas menghasilkan indeks sensitivitas $\delta = (1; 1; -1; -0,375; -0,625)$, artinya jika salah satu dari parameter A dan β ditingkatkan sementara parameter lainnya dikondisikan konstan maka nilai γ_0 akan meningkat dan akibatnya endemisitas sel leukemia meningkat. Apabila indeks sensitivitas parameter $\delta_{a_0}^{\gamma_0}$, $\delta_{\beta_0}^{\gamma_0}$, dan $\delta_{\beta_1}^{\gamma_0}$ bernilai negatif maka salah satu parameter a_0 , β_0 , dan β_1 dapat ditingkatkan sementara

parameter lainnya dikondisikan konstan nilai γ_0 akan menurun dan akibatnya endemisitas sel leukemia menurun. Berdasarkan hasil simulasi numerik menunjukkan bahwa pertumbuhan sel leukemia bergantung pada laju sel terinfeksi dan sel kekebalan. Ketika laju pertumbuhan sel kanker meningkat, jumlah sel rentan dan sel kekebalan menurun dan jumlah sel terinfeksi dan sel kanker juga meningkat. Ketika tanpa imunoterapi, $B = 0$, jumlah sel terinfeksi dan sel kanker berada pada tingkat tinggi. Setelah imunoterapi diterapkan, jumlah sel terinfeksi dan sel kanker dalam darah menurun dan jumlah sel kekebalan berada pada tingkat rendah. Akan tetapi saat imunoterapi diterapkan, jumlah sel kekebalan meningkat dalam darah sehingga jumlah sel terinfeksi dan sel kanker menurun karena laju *reinfuse* eksternal sel kekebalan meningkat dalam darah, serta jumlah sel terinfeksi mengalami penurunan karena terjadinya interaksi antara sel kanker dan sel kekebalan.

Hasil simulasi numerik menunjukkan solusi dari model dinamik *SICW* signifikan cocok dengan solusi dari model dinamik *SIW*, yang berarti bahwa pengobatan imunoterapi dapat menurunkan jumlah sel terinfeksi dan sel kanker. Efektivitas imunoterapi untuk penyembuhan kanker sekitar 74,13%.

Saran

Untuk penelitian selanjutnya disarankan, misalnya penerapan model dinamik pertumbuhan leukemia dengan pengobatan kemoterapi, atau menerapkan model dinamik *SICW* pada penyakit kanker lainnya dengan hasil eksperimen yang memungkinkan lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

- Agarwal, M., & Bhadauria, A.S. (2015). *Mathematical Modeling and Analysis of Leukemia: Effect of External Engineered T Cells Infusion*. 10(1), 249–266.
- Anton, H. dan Rorres, C. (2004). *Aljabar Linier Elementer: Versi Aplikasi*. Edisi 8. Jilid I. Terjemahan Refina Indriasari dan Irzam Harmain. Jakarta: Erlangga.
- Aziziah, A.N. (2017). *Model sir pada epidemi penyakit campak berdasarkan umur dengan pengaruh imunisasi*. Jurnal Ilmiah Matematika, 3(6), 52–57.
- Boyce, W., DiPrima, R., & Braun, M. (2012). *Elementary Differential Equations and Boundary Value Problems*. USA: John Wiley & Sons, Inc.
- Chitnis, N., Hyman, J.M. and Cushing, J.M. (2008). Determining Important Parameters in the Spread of Malaria Through the Sensitivity Analysis of a Mathematical Model. *Bulletin of Mathematical Biology*, 70, 1272–1296.
- Clark, D.N. (1999). *Dictionary of Analysis, Calculus, and Differential Equations*. New York: Crc Press LLC.
- Diekmann, O., Heesterbeek, J.A.P., Roberts, M.G. (2009). "The Construction of Generation Matrices for Compartmental Epidemic Models." *Journal of The Royal Society*, 873–885.
- Rofinda, D.Z. (2012). Kelainan Hemostasis pada Leukemia. *Jurnal Kesehatan Andalas*, 1(2), 68–74. <https://doi.org/10.25077/jka.v1i2.40>.
- Finizio, N. dan Ladas, G. (1988). *Penerapan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Terjemahan Widiarti Santoso. Jakarta: Erlangga.
- Fister, K.R., & Panetta, J.C. (2003). Optimal control applied to competing chemotherapeutic cell-kill strategies. *SIAM Journal on Applied Mathematics*, 63(6), 1954–1971.
- Khatun, M.S., & Biswas, M.H.A. (2020a). Mathematical analysis and optimal control applied to the treatment of leukemia. *Journal of Applied Mathematics and Computing*, 64 (1–2), 331–353. <https://doi.org/10.1007/s12190-020-01357-0>.
- Khatun, M.S., & Biswas, M.H.A. (2020b). Modeling the effect of adoptive T cell therapy for the treatment of leukemia. *Computational and Mathematical Methods*, 2(2), 1–16. <https://doi.org/10.1002/cmm4.1069>.
- Jonathan, C., Rahmasari, S.S., & Rena, N.M.R.A. (2017). *Chronic Myeloid Leukemia*. 1302006179, 1–31.
- Johnson, T. 2009. *Mathematical Modelling of Disease: Susceptible-Infected-Recovered (SIR) Model*. Morris Spring: University of Minnesota.
- Murray, J.M. (1990a). Optimal control for a cancer chemotherapy problem with general growth and loss functions. *Mathematical Biosciences*, 98(2), 273–287. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(90\)90129-M](https://doi.org/10.1016/0025-5564(90)90129-M).
- Murray, J.M. (1990b). Some optimal control problems in cancer chemotherapy with a toxicity limit. *Mathematical Biosciences*, 100(1), 49–67. [https://doi.org/10.1016/0025-5564\(90\)90047-3](https://doi.org/10.1016/0025-5564(90)90047-3).
- Olsder, G.J. and Van der Woude, J.W. (1994). *Mathematical Systems Theory*. Netherlands: Delftse Uitgevers Maatschappij b.v.
- Wigginton, J.E., & Kirschner, D. (2001). A Model to Predict Cell-Mediated Immune Regulatory Mechanisms During Human Infection with Mycobacterium tuberculosis. *The Journal of Immunology*, 166(3), 1951–1967. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.3.1951>.
- WHO (2020). www.who.int/cancer/countryprofiles/IDN_2020.pdf?ua= (Diakses pada 1 Januari 2021).