

**UJI KESTABILAN MODEL PERSAINGAN SEL TUMOR DAN SISTEM
IMUN DENGAN PEMODELAN *LOTKA VOLTERRA***

(Skripsi)

Oleh

Annisa Tri Wulandari



**JURUSAN MATEMATIKA
FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

ABSTRACT

STABILITY TEST COMPETITION MODEL OF TUMOR CELLS AND IMMUNE SYSTEM BY MODELLING LOTKA VOLTERRA

by

ANNISA TRI WULANDARI

Competition model of tumor cells and immune system is modelling interaction is two cells which in the form of nonlinear differential equations system. Nonlinear model of tumor growth is needed to conceive the real tumor growth phenomenon. This research aims to form a competition model of tumor cells and immune system by modelling Lotka Volterra and will be test its stability, the model stability tested through the stability theorem by using eigenvalue λ . The result indicated that the competition model of tumor cells and immune system by modelling Lotka Volterra obtain three equilibrium points and stability on first and third equilibrium points will be asymptotically stable if rate of growth tumor cells which is directly proportional to natural mortality rate of immune system smaller than immune system supply rate produced, while the second equilibrium points called as the infected equilibrium point and its conditions is not stable.

Keyword: Nonlinear Differential Equation, Lotka Volterra Model, Equilibrium Point, Stability.

ABSTRAK

UJI KESTABILAN MODEL PERSAINGAN SEL TUMOR DAN SISTEM IMUN DENGAN PEMODELAN *LOTKA VOLTERRA*

Oleh

ANNISA TRI WULANDARI

Model persaingan sel tumor dan sistem imun merupakan model interaksi dua sel yang berbentuk sistem persamaan diferensial nonlinear. Model nonlinear pertumbuhan tumor tersebut sangat dibutuhkan untuk memahami fenomena realistis pertumbuhan tumor. Penelitian ini bertujuan untuk membentuk model persaingan sel tumor dan sistem imun dengan pemodelan *Lotka Volterra* dan akan diuji kestabilannya. Kestabilan model diuji melalui teorema kestabilan dengan menggunakan nilai eigen λ . Hasil penelitian menunjukkan bahwa dari model persaingan sel tumor dan sistem imun dengan pemodelan *Lotka Volterra* diperoleh tiga titik kesetimbangan dan kestabilan pada titik kesetimbangan pertama dan ketiga akan stabil asimtotik jika laju pertumbuhan sel tumor yang berbanding lurus dengan laju kematian alami sistem imun lebih kecil dari laju persediaan sistem imun yang diproduksi, sedangkan titik kesetimbangan kedua disebut sebagai titik kesetimbangan terinfeksi dan kondisinya tidak stabil.

Kata kunci: Persamaan Diferensial Nonlinear, Model *Lotka Volterra*, Titik Kesetimbangan, Kestabilan.

**UJI KESTABILAN MODEL PERSAINGAN SEL TUMOR DAN SISTEM
IMUN DENGAN PEMODELAN *LOTKA VOTERRA***

Oleh

Annisa Tri Wulandari

Skripsi

**Sebagai Salah Satu Syarat Untuk Mencapai Gelar
SARJANA MATEMATIKA**

Pada

**Jurusan Matematika
Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam**



**FAKULTAS MATEMATIKA DAN ILMU PENGETAHUAN ALAM
UNIVERSITAS LAMPUNG
BANDAR LAMPUNG
2018**

**Judul Skripsi : UJI KESTABILAN MODEL PERSAINGAN SEL
TUMOR DAN SISTEM IMUN DENGAN
PEMODELAN LOTKA VOLTERRA**

Nama Mahasiswa : Annisa Tri Wulandari

NPM : 1417031019

Jurusan : Matematika

Fakultas : Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam



MENYETUJUI,

1. Komisi Pembimbing



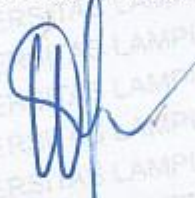
Subian Saidi, S.Si., M.Si.
NIP.19800821 200812 1 001



Dra. Dorrah Azis, M.Si.
NIP. 19610128 198811 2 001

2. Mengetahui

Ketua Jurusan Matematika



Dra. Wamilliana, M.A., Ph.D.
NIP. 19631108 198902 2 001

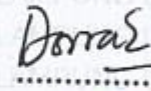
MENGESAHKAN

1. Tim Penguji

Ketua : **Subian Saldi, S.Si., M.Si.**



Sekretaris : **Dra. Dorrah Azis, M.Si.**

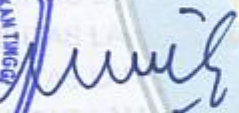


Penguji
Bukan Pembimbing: **Suharsono S., M.S., M.Sc., Ph.D.**



Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam




Prof. Warsito, S.Si., D.E.A., Ph.D.
NIP. 19710212 199512 1 001

Tanggal Lulus Ujian Skripsi : **8 Januari 2018**

PERNYATAAN SKRIPSI MAHASISWA

Yang bertandatangan di bawah ini :

Nama : **Annisa Tri Wulandari**
Nomor Pokok Mahasiswa : **1417031019**
Jurusan : **Matematika**
Judul Skripsi : Uji Kestabilan Model Persaingan Sel Tumor dan
Sistem Imun dengan Pemodelan *Lotka Volterra*

Dengan ini menyatakan bahwa penelitian ini adalah hasil pekerjaan saya sendiri, dan sepanjang pengetahuan saya tidak mengisi materi yang telah dipublikasikan atau ditulis orang lain atau telah dipergunakan dan diterima sebagai persyaratan penyelesaian studi pada Universitas atau Institut lain.

Bandar Lampung, Januari 2018
Yang Menyatakan



Annisa Tri Wulandari
NPM. 1417031019

RIWAYAT HIDUP

Penulis dilahirkan di Bandar Lampung pada tanggal 19 September 1996, sebagai anak ketiga dari tiga bersaudara, putri dari pasangan Bapak Syamsuri Kastholani dan Ibu Menik.

Pendidikan Taman Kanak-Kanak (TK) Arrusydah Bandar Lampung pada tahun 2002, Pendidikan Sekolah Dasar (SD) Negeri 6 Penengahan pada tahun 2008, Sekolah Menengah Pertama (SMP) Negeri 9 Bandar Lampung pada tahun 2011, Sekolah Menengah Atas (SMA) YP Unila Bandar Lampung pada tahun 2014. Kemudian penulis melanjutkan pendidikan di perguruan tinggi dan terdaftar sebagai mahasiswa Jurusan Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung pada tahun 2014 melalui jalur Seleksi Nasional Masuk Perguruan Tinggi Negeri (SNMPTN).

Selama menjadi mahasiswa, penulis aktif di Himpunan Mahasiswa Jurusan Matematika (HIMATIKA) Universitas Lampung sebagai Wakil Sekretaris Umum periode 2015-2016 dan Sekretaris Umum periode 2016. Penulis pernah melaksanakan Kuliah Kerja Nyata (KKN) di Desa Payung Rejo Kecamatan Pubian Lampung Tengah pada Januari 2017 dan Kerja Praktik (KP) di Badan Pengelola Pajak dan Retribusi Daerah Kota Bandar Lampung pada Juli 2017.

MOTTO

“Orang-orang hebat di bidang apapun bukan baru bekerja karena mereka terinspirasi, namun mereka menjadi terinspirasi karena mereka lebih suka bekerja.

Mereka tidak menyia-nyiakan waktu untuk menunggu inspirasi”

(Ernest Newman)

“Maka sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Sesungguhnya bersama kesulitan ada kemudahan. Maka apabila engkau telah selesai (dari sesuatu urusan), tetaplah bekerja keras (untuk urusan yang lain). Dan hanya kepada

Tuhanmulah engkau berharap.”

(Q.S. Al-Insyirah: 6-8)

“Siapapun yang merindukan kesuksesan, maka harus bertanya pada dirinya seberapa jauh dan sungguh-sungguh untuk berjuang, karena tiada kesuksesan

tanpa perjuangan”

(Aa Gym)

PERSEMBAHAN

Kupersembahkan karya kecilku ini dengan segala cinta dan kerendahan hati
kepada :

Kedua Orang Tuaku tercinta, Mbak Sari, Mbak Santi, Mas Koko, Aa Salim,
dan Kedua Keponakanku tersayang Alif dan Qori, serta Almarhum dan
Almarhumah Mbah.

Dosen Pembimbing dan penguji yang sangat berperan dalam menyelesaikan
skripsi ini, seluruh sahabat-sahabatku, dan Almamater tercinta Universitas
Lampung.

SANWACANA

Puji syukur kehadirat Allah SWT karena atas rahmat dan hidayah-Nya skripsi ini dapat diselesaikan tepat pada waktunya. Skripsi dengan judul “**Uji Kestabilan Model Persaingan Sel Tumor dan Sistem Imun dengan Pemodelan Lotka Volterra**” disusun sebagai salah satu syarat untuk memperoleh gelar Sarjana Matematika (S.Mat.) di Universitas Lampung.

Penulis menyadari bahwa skripsi ini tidak akan terwujud tanpa adanya dukungan, bantuan, dan bimbingan dari semua pihak. Oleh karena itu, dalam kesempatan ini penulis mengucapkan terimakasih kepada :

1. Bapak Subian Saidi, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing I yang telah banyak memberikan bimbingan, saran dan masukan dalam penyelesaian skripsi ini;
2. Ibu Dra. Dorrah Azis, M.Si. selaku Dosen Pembimbing II yang telah memberikan masukan dan saran dalam penulisan skripsi ini;
3. Bapak Suharsono S., M.S., M.Sc., Ph.D. selaku Dosen Penguji yang telah memberikan masukan dan saran dalam penyelesaian skripsi ini;
4. Bapak Agus Sutrisno, S.Si., M.Si. selaku Dosen Pembimbing Akademik;
5. Ibu Wamiliana, MA, Ph.D. selaku Ketua Jurusan Matematika Fakultas MIPA Universitas Lampung;

6. Bapak Prof. Warsito, S.Si., D.E.A., Ph.D. selaku Dekan Fakultas MIPA Universitas Lampung;
7. Seluruh civitas akademika, dosen dan staf Jurusan Matematika Fakultas MIPA Universitas Lampung;
8. Kedua orang tua tercinta, Mbak Sari, Mbak Santi, Mas Koko, Aa' Salim, dan kedua keponakanku Alif dan Qori yang selalu memberikan doa juga dukungannya kepada penulis;
9. Sahabat-sahabatku tercinta Fara, Shelvi, Vindi, dan Nevi yang selalu memberikan motivasi dan dukungan kepada penulis.
10. Rahmad, Darma, Nandra, dan teman teman BG yang selalu siap membantu dalam hal apapun.
11. Seluruh pengurus HIMATIKA periode 2015-2016 dan periode 2016 atas pengalaman dan pelajarannya dalam berorganisasi.
12. Teman-teman seperjuangan di Jurusan Matematika angkatan 2014.
13. Seluruh pihak yang telah berperan dalam penyelesaian skripsi ini.

Akhir kata, penulis menyadari bahwa skripsi ini masih jauh dari kesempurnaan, namun penulis berharap semoga skripsi ini dapat berguna dan bermanfaat bagi kita semua.

Bandar Lampung, Januari 2018
Penulis,

Annisa Tri Wulandari

DAFTAR ISI

	Halaman
DAFTAR GAMBAR	i
DAFTAR TABEL	ii
I. PENDAHULUAN	
1.1. Latar Belakang dan Masalah	1
1.2. Tujuan Penelitian.....	2
1.3. Manfaat Penelitian.....	3
II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1. Persamaan Diferensial.....	4
2.2. Persamaan Diferensial Biasa	4
2.3. Persamaan Diferensial Linear dan Nonlinear.....	5
2.4. Persamaan Diferensial Biasa <i>Autonomous</i>	5
2.5. Matriks	6
2.6. Matriks Bujur Sangkar	7
2.7. Determinan Matriks Bujur Sangkar	7
2.8. Matriks Jacobian	8
2.9. Nilai Eigen dan Vektor Eigen	8
2.10. Polinomial Karakteristik	9
2.11. Kestabilan dan Ketidakstabilan Titik Kesetimbangan	9

2.12. Linearisasi	13
2.13. Model <i>Predator-Prey</i>	14
2.14. Model Persaingan Sel Tumor dan Sistem Imun.....	16

III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian	23
3.2. Metode Penelitian.....	23

IV. HASIL DAN PEMBAHASAN

4.1. Linearisasi Model Matematika pada Persaingan Dinamik Sel Tumor dan Sistem Imun.....	25
4.2. Penentuan Nilai Variabel dan Parameter Model	30
4.3. Titik Kestabilan Model.....	30
4.4. Studi Kestabilan Model di Titik Kesetimbangan	33
4.5. Solusi Numerik dan Interpretasi Model	37

V. KESIMPULAN

DAFTAR PUSTAKA

LAMPIRAN

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Nilai syarat awal.....	30
2. Nilai parameter.....	30

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Model Kompetisi Sel Tumor dan Sistem Imun	27
2. Interaksi sistem imun dan sel tumor pada parameter $\alpha = 1.636, \beta = 0.002, \delta = 0.545, \omega = 0.015, \sigma = 1.23$ dengan syarat awal $x(0) = 6.5$ dan $y(0) = 2.5$ selama 100 hari	38
3. Interaksi sistem imun dan sel tumor pada parameter $\alpha = 0.073, \beta = 0.002, \delta = 0.545, \omega = 0.015, \sigma = 0.073$ dengan syarat awal $x(0) = 6.5$ dan $y(0) = 2.5$ selama 100 hari	38
4. Interaksi sistem imun dan sel tumor pada parameter $\alpha = 1.636, \beta = 0.002, \delta = 0.545, \omega = -0.015, \sigma = 0.073$ dengan syarat awal $x(0) = 6.5$ dan $y(0) = 2.5$ selama 100 hari	39

I. PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang dan Masalah

Tumor merupakan istilah umum yang meliputi tumor jinak (*benigna tumor*) dan tumor ganas (*malignant tumor*). Tumor merupakan masalah kesehatan yang sangat serius sebagai penyebab kematian utama di dunia sekaligus secara ilmiah memiliki tantangan yang besar dan kompleks. Tumor diawali dari proses mutasi DNA, kendali regulasi pertumbuhan sel-sel normal yang terganggu sehingga terjadi proliferasi (pembelahan) sel yang tak terkendali dan apoptosis (kematian sel). Organisasi kesehatan dunia (*WHO*) memperkirakan, setiap tahun penderita tumor dunia bertambah 6,25 juta orang. Dalam 10 tahun mendatang diperkirakan 9 juta orang meninggal setiap tahun akibat tumor. Berbagai studi klinis dan eksperimental memberikan pemecahan baru yang berguna untuk mengetahui pengaruh dinamika tumor dan perawatan yang tepat. Permasalahan-permasalahan yang semakin kompleks tersebut menuntut untuk dicari solusinya. Pemecahan tersebut dapat dilakukan secara matematis dengan menggunakan pemodelan matematika (Pungky dan Yusuf, 2014).

Melalui model matematika dan simulasi dapat diketahui pola pertumbuhan sel tumor dan sistem imun secara kompleks. Artikel dari Kuznetsov dan Taylor

(1994) tentang *Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors : Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis*, serta artikel dari Devi dan Ghosh (2013) yang mengkonstruksi model matematika sel imun-tumor serta analisis kestabilan solusi dari model sel imun dan sel tumor di titik kesetimbangan dan simulasinya. Model tak linear pertumbuhan tumor tersebut sangat dibutuhkan untuk memahami fenomena realistis pertumbuhan tumor dan simulasinya perlu dilakukan karena sebagai upaya untuk memodelkan kehidupan nyata atau situasi hipotesis sehingga dapat dipelajari untuk melihat bagaimana sistem bekerja. Dengan mengubah nilai parameter, prediksi dapat dibuat tentang perilaku dari sistem. Simulasi pertumbuhan tumor dilakukan dengan cara menyelesaikan secara numerik persamaan pertumbuhan tumor untuk memproyeksikan jumlah populasi pada waktu tertentu.

Dalam penelitian ini, awalnya penulis akan membuat asumsi-asumsi dari model persaingan sel tumor dan sistem imun dengan pemodelan *Lotka Volterra* sehingga didapatkan model yang akan dibandingkan dengan model tak linier yang terdapat di artikel Kuznetsov dan Taylor. Oleh karena itu, penulis tertarik untuk menguji stabilitas model persaingan sel tumor dan sistem imun dengan menggunakan pemodelan *Lotka Volterra*.

1.2. Tujuan Penelitian

Adapun tujuan penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Mengetahui pembentukan model persaingan sel tumor dan sistem imun dengan pemodelan *Lotka Volterra*.

2. Mengetahui kestabilan dari titik-titik kesetimbangan yang didapat dari model persaingan sel tumor dan sistem imun dengan pemodelan *Lotka Volterra*.
3. Mengetahui pola pertumbuhan sel tumor dan sistem imun dengan melakukan simulasi numerik.

1.3. Manfaat Penelitian

Adapun manfaat yang dapat diperoleh dari penelitian ini adalah sebagai berikut:

1. Dapat dijadikan referensi untuk penelitian selanjutnya dengan menggunakan parameter yang lain.
2. Dapat memperkirakan perilaku sistem dengan mengubah nilai parameter sehingga mampu memproyeksikan jumlah populasi pada waktu tertentu.

II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Persamaan Diferensial

Persamaan Diferensial adalah persamaan yang memuat variabel bebas, variabel tak bebas dan derivatif-derivatif dari variabel tidak bebas terhadap variabel bebasnya. Tingkat (orde) persamaan diferensial adalah tingkat tertinggi dari derivatif yang terdapat dalam persamaan diferensial (Wardiman, 1981).

Dari pengertian tersebut persamaan diferensial:

$$y'(x) = f(x), \quad x \in R \text{ dan } y(x_0) = y_0 \quad (2.1)$$

Adalah persamaan diferensial orde pertama dan berderajat satu.

2.2. Persamaan Diferensial Biasa

Suatu persamaan diferensial biasa orde n adalah suatu persamaan yang dapat ditulis dalam bentuk

$$\frac{dx_n}{dt} = f(t, x_1, x_2, \dots, x_n) \quad (2.2)$$

dimana x_1, x_2, \dots, x_n semua ditentukan nilainya oleh t .

Variabel bebas t terletak dalam suatu selang I (I boleh berhingga atau tak terhingga) fungsi f diberikan, dan fungsi $x = x(t)$ tak diketahui. Pada umumnya fungsi f dan x akan bernilai real (Finizio and Ladas, 1982).

2.3. Persamaan Diferensial Linear dan Nonlinear

Persamaan diferensial biasa (2.2) dikatakan linear jika F adalah linear dalam variabel-variabel x_1, x_2, \dots, x_n . Secara umum persamaan diferensial biasa linear orde n diberikan dengan

$$a_0(t)x_n + a_1(t)x_{n-1} + \dots + a_n(t)x_1 = g(t) \quad (2.3)$$

Persamaan yang tidak dalam bentuk persamaan (2.3) merupakan persamaan nonlinear. Persamaan diferensial

$$y'' + 2e^t y' + yy' + y^2 = t^4 \quad (2.4)$$

merupakan persamaan diferensial biasa nonlinear (Waluya, 2006).

Persamaan diferensial biasa (2.2) dalam bentuk vektor dapat ditulis sebagai berikut:

$$x' = f(t, x), \quad x \in R^n \quad (2.5)$$

2.4. Sistem Persamaan Diferensial Biasa *Autonomous*

Persamaan diferensial (2.5) merupakan persamaan diferensial orde satu dengan f tidak memuat t di dalamnya maka sistem persamaan diferensial tersebut disebut sistem persamaan diferensial mandiri (*autonomous*).

Sistem persamaan diferensial *autonomous* dinyatakan dalam bentuk:

$$\frac{dx}{dt} = x' = Ax, \quad x \in R^n \quad (2.6)$$

dengan

$$x = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix}, \quad x' = \frac{dx}{dt} = \begin{bmatrix} \frac{dx_1}{dt} \\ \frac{dx_2}{dt} \\ \vdots \\ \frac{dx_n}{dt} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} x_1'(t) \\ x_2'(t) \\ \vdots \\ x_n'(t) \end{bmatrix},$$

dan $A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & a_{m2} & \cdots & a_{mn} \end{bmatrix}$ adalah matriks koefisien $n \times n$ (Farlow and

Hall, 2002).

2.5. Matriks

Matriks adalah kumpulan bilangan yang disajikan secara terurut dalam barisan dan kolom yang membentuk persegi panjang, serta termuat diantara sepasang tanda kurung.

$$A = \begin{bmatrix} a_{11} & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{m1} & a_{m2} & \cdots & a_{mn} \end{bmatrix} \quad (2.7)$$

Bilangan yang terkandung dalam suatu matriks dinamakan unsur. Deretan-deretan horisontal bilangan pada matriks disebut baris, sedangkan deretan-deretan vertikal bilangan pada matriks disebut kolom.

Unsur-unsur suatu matriks dilambangkan a_{mn} , di mana m menunjukkan baris dan n menunjukkan kolom. Jadi a_{mn} berarti unsur matriks pada baris ke- m dan kolom ke- n .

2.6. Matriks Bujur Sangkar

Dari matriks (2.7), bilamana $m = n$ adalah bujur sangkar dan akan disebut matriks bujur sangkar berorde n atau matriks bujur sangkar n . Dalam suatu matriks bujur sangkar, unsur-unsur $a_{11}, a_{22}, \dots, a_{nn}$ disebut unsur diagonal. Jumlah unsur-unsur diagonal suatu matriks bujur sangkar A disebut *trace* A (Ayres, 1974).

2.7. Determinan Matriks Bujur Sangkar

Determinan matriks A berorde $n \times n$, dinyatakan sebagai $\det(A)$, adalah suatu skalar yang diasosiasikan dengan matriks A dan didefinisikan secara induktif sebagai:

$$\det(A) = \begin{cases} a_{11} & , \text{jika } n = 1 \\ a_{11}A_{11} + a_{12}A_{12} + \dots + a_{1n}A_{1n}, & \text{jika } n > 1 \end{cases}$$

dengan

$$A_m = (-1)^{1+m} \det(A_{1m}) ; n = 1, 2, \dots, n$$

adalah kofaktor-kofaktor yang diasosiasikan dengan entri-entri dalam baris pertama dari A (Hahn, 1967).

2.8. Matriks Jacobian

Dilihat dari SPD berikut:

$$\begin{aligned}\frac{dx}{dt} &= f(x, y) \\ \frac{dy}{dt} &= g(x, y)\end{aligned}\tag{2.8}$$

Sehingga dapat dibentuk matriks Jacobian,

$$J = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)(x, y) & \left(\frac{\partial f}{\partial y}\right)(x, y) \\ \left(\frac{\partial g}{\partial x}\right)(x, y) & \left(\frac{\partial g}{\partial y}\right)(x, y) \end{bmatrix}\tag{2.9}$$

2.9. Nilai Eigen dan Vektor Eigen

Jika A adalah sebuah matriks $n \times n$, maka sebuah vektor tak nol v pada R^n disebut vektor eigen dari A jika Av adalah sebuah kelipatan skalar dari v , jelasnya

$$Av = \lambda v$$

untuk skalar sebarang λ . Skalar λ disebut nilai eigen dari A , dan v disebut sebagai vektor eigen dari A yang terkait dengan λ (Anton and Rorres, 2004).

Dari persamaan (2.6) untuk $x \in R^n$ dan $A = (a_{ij})_{n \times n}$, didapat solusi dengan bentuk

$$x(t) = \begin{bmatrix} x_1(t) \\ x_2(t) \\ \vdots \\ x_n(t) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} v_1 e^{\lambda t} \\ v_2 e^{\lambda t} \\ \vdots \\ v_n e^{\lambda t} \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} v_1 \\ v_2 \\ \vdots \\ v_n \end{bmatrix} e^{\lambda t} = v e^{\lambda t}\tag{2.10}$$

dengan $x(t) = v e^{\lambda t}$, didapatkan

$$A(v) = \lambda v \quad (2.11)$$

yang merupakan masalah nilai eigen. Hanya dengan mengkondisikan $v \neq 0$ untuk mensyaratkan

$$\det(A - \lambda I) = 0 \quad (2.12)$$

Sebaliknya jika $(A - \lambda I)$ dapat dibalik maka didapatkan $v = 0$ (Waluya, 2006).

Untuk mendapatkan nilai eigen, dibentuk polinomial karakteristik dari

$$A = (a_{ij})_{n \times n}.$$

2.10. Polinomial Karakteristik

Bila P adalah sebuah polinomial dalam λ sedemikian sehingga

$$\begin{aligned} P(\lambda) = \det(A - \lambda I) &= \begin{vmatrix} a_{11} - \lambda & a_{12} & \cdots & a_{1n} \\ a_{21} & a_{22} - \lambda & \cdots & a_{2n} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{n1} & a_{n2} & \cdots & a_{nn} - \lambda \end{vmatrix} \\ &= P_n(-\lambda)^n + P_{n-1}(-\lambda)^{n-1} + \cdots + P_1(-\lambda) + P_0 \end{aligned}$$

Maka $P(\lambda)$ disebut polinomial karakteristik dari A dan persamaan $P(\lambda) = 0$ disebut persamaan karakteristik dari A (Hahn, 1967).

2.11. Kestabilan dan Ketidakstabilan Titik Kesetimbangan

Sistem persamaan diferensial biasa *autonomous* berikut:

$$\frac{dx}{dt} = f(x, y), \quad \frac{dy}{dt} = g(x, y) \quad x, y \in R^n \quad (2.13)$$

di mana fungsi-fungsi f dan g bebas dari waktu.

Sebuah titik (\bar{x}, \bar{y}) merupakan titik kesetimbangan dari sistem (2.13) jika $f(\bar{x}, \bar{y}) = 0$ dan $g(\bar{x}, \bar{y}) = 0$. Karena turunan suatu konstanta sama dengan nol, akibatnya jika titik (\bar{x}, \bar{y}) merupakan titik kesetimbangan dari (2.13), maka sepasang fungsi konstan

$$x(t) \equiv \bar{x}, \quad y(t) = \bar{y} \quad (2.14)$$

merupakan penyelesaian dari (2.13) untuk semua t . Jika penyelesaian persamaan (2.13) dekat dengan penyelesaian (2.14) pada $t = 0$ dan akan tetap dekat dengan penyelesaian (2.14) untuk seluruh $t > 0$ maka penyelesaian (2.14) atau titik kesetimbangan (\bar{x}, \bar{y}) disebut stabil. Sehingga dapat didefinisikan:

Titik kesetimbangan (\bar{x}, \bar{y}) atau penyelesaian konstan (2.14) dari sistem (2.13) disebut stabil jika untuk setiap bilangan ε positif ada suatu δ positif demikian setiap penyelesaian $(x(t), y(t))$ dari persamaan (2.13) pada $t = 0$ memenuhi,

$$[x(0) - \bar{x}]^2 + [y(0) - \bar{y}]^2 < \delta \quad (2.15)$$

dan memenuhi,

$$[x(t) - \bar{x}]^2 + [y(t) - \bar{y}]^2 < \varepsilon \quad (2.16)$$

untuk semua $t \geq 0$.

Bila sistem *autonomous* (2.13) linear dengan koefisien konstan, yaitu bila sistem *autonomous* tersebut berbentuk:

$$\begin{aligned} \text{untuk:} \\ \frac{dx}{dt} &= ax + by \\ \frac{dy}{dt} &= cx + dy \end{aligned} \quad (2.17)$$

dengan a, b, c , dan d adalah konstanta dan dapat memperoleh penyelesaian yang eksplisit. Jika dimisalkan $ad - bc \neq 0$ maka titik $(0,0)$ adalah satu-satunya titik kesetimbangan persamaan (2.17) dan penyelesaian dari sistem (2.17) berbentuk:

$$x = Ae^{\lambda t} \text{ dan } y = Be^{\lambda t}$$

di mana merupakan akar dari persamaan karakteristik

$$\lambda^2 - (a - d)\lambda + (ad - bc) = 0 \quad (2.18)$$

Sifat stabilitas titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem (2.17) hampir seluruhnya tergantung pada akar-akar dari persamaan (2.18) (Finizio and Ladas, 1982).

Teorema 2.1

- a. Titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem (2.17) stabil jika dan hanya jika kedua akar dari persamaan (2.18) adalah real dan negatif atau mempunyai bagian real tak positif.
- b. Titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem (2.17) stabil asimtotik jika dan hanya jika kedua akar dari persamaan (2.18) adalah real dan negatif atau mempunyai bagian real negatif.
- c. Titik kesetimbangan $(0,0)$ dari sistem (2.17) tak stabil jika salah satu atau kedua akar dari persamaan (2.18) adalah real dan positif atau jika paling sedikit satu akar mempunyai bagian real positif.

Teorema 2.2 Kriteria Routh-Hurwitz

Semua akar polinom matriks A $P_A(\lambda) = a_0\lambda^n + b_0\lambda^{n-1} + a_1\lambda^{n-2} + b_1\lambda^{n-3} + \dots$, mempunyai bagian real negatif jika dan hanya jika memenuhi $a_0\Delta_1 > 0, a_0\Delta_2 > 0, a_0\Delta_3 > 0, \dots, a_0\Delta_n > 0$, untuk n ganjil dan $\Delta_n > 0$, untuk n genap, dengan

$$\Delta_1 = b_0, \Delta_2 = \det \begin{bmatrix} b_0 & b_1 \\ a_0 & a_1 \end{bmatrix}, \Delta_3 = \begin{bmatrix} b_0 & b_1 & b_2 \\ a_0 & a_1 & a_2 \\ 0 & b_0 & b_1 \end{bmatrix} \text{ dan seterusnya.}$$

Lemma 2.2.1

Diberikan matriks $A_{2 \times 2}$.

Bagian real semua nilai eigen matriks A bernilai negatif jika dan hanya jika

- i. $\text{Trace}(A) < 0$
- ii. $\text{Det}(A) > 0$

Bukti:

Misalkan $A = \begin{bmatrix} a_1 & a_1 \\ a_2 & a_2 \end{bmatrix}$, sehingga diperoleh polinomial karakteristik,

$$|A - \lambda| = \begin{vmatrix} a_1 - \lambda & a_1 \\ a_2 & a_2 - \lambda \end{vmatrix} = \lambda^2 - (a_1 + a_2)\lambda + (a_1a_2 - a_1a_2)$$

Dengan demikian dari polinomial karakteristik diperoleh

$$a_0 = 1, \quad b_0 = -(a_1 + a_2) \approx -\text{trace}(A), \quad a_1 = a_1a_2 - a_2a_1 = \det(A), \text{ dan } b_1 = 0$$

Dengan menggunakan teorema (Kriteria *Routh Hurwitz*) diperoleh:

- i. $a_0b_1 = a_0b_0 > 0$
 $\Leftrightarrow a_1 = -(a_1 + a_2) > 0 \Leftrightarrow a_1 = \text{trace}(A) > 0 \Leftrightarrow \text{trace}(A) < 0$
- ii. $a_1 > 0 \Leftrightarrow a_2 = \begin{vmatrix} b_0 & b_1 \\ a_0 & a_1 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} \text{trace}(A) & 0 \\ 1 & \det(A) \end{vmatrix}$
 $= \text{trace}(A) \det(A) > 0$
 $\det(A) > 0$, karena dari i $\text{trace}(A) < 0$

(Hahn, 1967).

2.12. Linearisasi

Persamaan diferensial tak linear yang tidak dapat diselesaikan secara eksplisit, dapat diselesaikan dengan melinearkan terlebih dahulu.

Teorema 2.3

Untuk setiap fungsi yang diturunkan f dengan hampiran untuk x di dekat titik a , dalam bentuk,

$$f(x) \approx f(a) + f'(a)(x - a) + \frac{f''(a)}{2!}(x - a)^2 + \dots + \frac{f^{(n)}(a)}{n!}(x - a)^n.$$

Suku sisa adalah perbedaan antara fungsi dan polinomial hampirannya:

$$Re(x) = f(x) - f(a) + f'(a)(x - a) + \frac{f''(a)}{2!}(x - a)^2 + \dots + \frac{f^{(n)}(a)}{n!}(x - a)^n.$$

Matriks Jacobian (2.9) didasarkan pada teorema Taylor di sekitar titik kesetimbangan (\bar{x}, \bar{y}) dengan menggunakan,

$$u = x - \bar{x}$$

$$v = y - \bar{y}$$

Karena \bar{x} dan \bar{y} konstan, $u' = x'$ dan $v' = y'$, dan persamaan di atas menjadi

$$u' = f(u + \bar{x}, v + \bar{y})$$

$$v' = g(u + \bar{x}, v + \bar{y})$$

Maka $u = v = 0$, sisi kanan dari persamaan di atas menjadi $f(\bar{x}, \bar{y})$ dan $g(\bar{x}, \bar{y})$, dan bernilai nol karena (\bar{x}, \bar{y}) adalah titik kesetimbangan dari persamaan di atas.

Dengan perluasan teorema Taylor di sekitar titik kesetimbangan (\bar{x}, \bar{y}) adalah

$$f(x, y) = f(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial f(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x}(x - \bar{x}) + \frac{\partial f(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y}(y - \bar{y}) + \varepsilon_1(x, y)$$

$$g(x, y) = g(\bar{x}, \bar{y}) + \frac{\partial g(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x} (x - \bar{x}) + \frac{\partial g(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y} (y - \bar{y}) + \varepsilon_2(x, y)$$

dengan

$$\lim_{(x,y) \rightarrow (\bar{x}, \bar{y})} \frac{\varepsilon_i(x, y)}{\sqrt{x^2 + y^2}} = 0, \quad i = 1, 2$$

Dengan kata lain, karena (\bar{x}, \bar{y}) titik kesetimbangan dari persamaan di atas, $f(\bar{x}, \bar{y}) = 0$ dan $g(\bar{x}, \bar{y}) = 0$. Jadi $\varepsilon_1(x, y)$ dan $\varepsilon_2(x, y)$ dapat dihilangkan dari teorema Taylor dan mempunyai

$$u' = \frac{\partial f(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x} u + \frac{\partial f(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y} v$$

$$v' = \frac{\partial g(\bar{x}, \bar{y})}{\partial x} u + \frac{\partial g(\bar{x}, \bar{y})}{\partial y} v$$

Dari persamaan di atas bahwa koefisien dari u dan v membentuk matriks turunan parsial yang dievaluasikan pada (\bar{x}, \bar{y}) , disebut matriks Jacobian. Sehingga sistem pelinieran adalah sebagai berikut.

$$\begin{bmatrix} u' \\ v' \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} \left(\frac{\partial f}{\partial x}\right)(\bar{x}, \bar{y}) & \left(\frac{\partial f}{\partial y}\right)(\bar{x}, \bar{y}) \\ \left(\frac{\partial g}{\partial x}\right)(\bar{x}, \bar{y}) & \left(\frac{\partial g}{\partial y}\right)(\bar{x}, \bar{y}) \end{bmatrix} \begin{bmatrix} u \\ v \end{bmatrix}$$

(Farlow and Hall, 2002).

2.13. Model *Predator-Prey*

Model *predator-prey* yang banyak dikenal adalah model *Lotka Volterra*. Model ini telah dirumuskan oleh Alfred J. Lotka (1925) dan Vito Volterra (1926), sehingga disebut sebagai model persamaan *Lotka Volterra*. Dari model tersebut, dapat diketahui bahwa kedua spesies saling mempengaruhi secara signifikan.

Dalam hal ini, apabila jumlah spesies *prey* berlimpah, maka populasi *predator* juga mengalami penurunan meskipun model *Lotka Volterra* tidak dapat menggambarkan secara kompleks hubungan antara spesies seperti kejadian nyata di alam, tetapi model sederhana tersebut merupakan langkah awal untuk mengetahui perilaku hubungan antara *predator* dan *prey* dari sudut pandang matematika.

Untuk memodelkan interaksi antara kedua spesies tersebut, pertama kali akan diperhatikan tingkat pertumbuhan *predator* dan *prey* jika tidak ada interaksi. Suatu spesies *prey* dapat tumbuh mengikuti pola eksponensial apabila diasumsikan tidak ada sekelompok *predator*. Dalam hal ini, pertumbuhan spesies *prey* dinotasikan dengan $x(t)$ yaitu

$$\frac{dx}{dt} = ax \quad (2.19)$$

di mana x menyatakan jumlah populasi *prey*, $a > 0$ adalah konstanta pertumbuhan, dan t adalah waktu (dalam hari). Pada dasarnya, populasi *prey* akan tumbuh terus tanpa batasan dengan asumsi bahwa persediaan makanan yang cukup tak terbatas.

Sedangkan, dengan menganggap bahwa *predator* tidak berkompetisi di antara sesamanya maka tanpa adanya *prey*, populasi *predator* akan mengalami penurunan eksponensial, pertumbuhan spesies *predator* dinotasikan $y(t)$ yaitu:

$$\frac{dy}{dt} = -by \quad (2.20)$$

di mana y merupakan jumlah populasi *predator* serta b adalah konstanta penurunan. Alasan terjadi penurunan dalam hal ini karena pada dasarnya *predator* akan mati kelaparan karena tidak ada makanan.

Selanjutnya akan disusun suatu model yang membahas kaitan antara spesies *predator* dan *prey*. Hubungan interaksi keduanya diperhitungkan dengan fakta bahwa spesies *predator* akan memakan spesies *prey*. Pada akhirnya akan diperoleh sistem persamaan sebagai berikut:

$$\frac{dx}{dt} = ax - \alpha xy \quad (2.21)$$

$$\frac{dy}{dt} = -by + \beta xy \quad (2.22)$$

dengan:

a adalah koefisien laju kelahiran *prey*

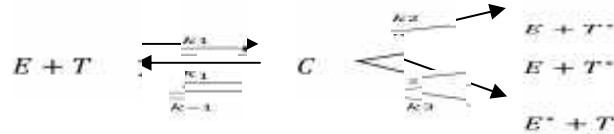
b adalah koefisien laju kematian *predator*

α dan β adalah konstanta interaksi

Dalam hal ini, α memberikan penurunan dalam jumlah populasi *prey* karena spesies *predator* akan memakannya, sedangkan β memberikan peningkatan pada jumlah populasi dinamakan persamaan *Predator-prey Lotka-Volterra* (Boyce dan Diprima, 2008).

2.14. Model Persaingan Sel Tumor dan Sistem Imun

Kompetisi sel tumor dan sistem imun dimulai ketika sel tumor dikenali sebagai benda asing dalam tubuh. Tumor tersebut bersifat *imunogenik* dan dengan demikian diserang oleh sel efektor, antara lain CTL dan sel NK. Kuznetsov dan Taylor menggambarkan kompetisi antar sel tumor (*TC*) dan respon sel efektor (*EC*) ke dalam skema kinetik sebagai berikut:



Gambar 2.1.Skema Kinetik Interaksi antara Sel Efektor dan Sel Tumor

Dalam skema tersebut, sel efektor (EC) bertemu dengan sel tumor (TC) membentuk interaksi $EC - TC$ kompleks. Dari interaksi ini akan mengalami tiga kemungkinan yaitu tidak adanya pengaruh dan kerusakan pada masing-masing sel, interaksi $EC - TC$ menyebabkan sel efektor EC menjadi nonaktif.

Variabel dan parameter yang digunakan adalah sebagai berikut:

- $E(t)$ = konsentrasi lokal dari sel efektor (h sebagai beri EC).
- $T(t)$ = Konsentrasi lokal dari sel tumor (TC).
- $T^*(t)$ = Konsentrasi lokal dari sel tumor (TC).
- $G(t)$ = $EC - TC$ kompleks.
- $E^*(t)$ = Konsentrasi lokal sel efektor nonaktif.
- $E^*(t)$ = Konsentrasi lokal sel tumor yang terbunuh.
- $T^*(t)$ =
- $\rho(t)$ = laju normal arus sel efektor yang telah siap melawan sel tumor.
- s =
- s = Akumulasi sel efektor di tempat terjadinya pertempuran dengan sel tumor.
- $F(G, \pi)$ =
- d^1 = koefisien proses destruksi dengan migrasi dari E .
- d^1 = koefisien proses destruksi dengan migrasi dari E .
- d^2 = koefisien proses destruksi dengan migrasi dari E^* .
- d^2 = koefisien proses destruksi dengan migrasi dari E^* .
- d^3 = koefisien proses destruksi dengan migrasi dari T^* .
- d^3 = koefisien proses destruksi dengan migrasi dari T^* .
- λ_m = Koefisien pertumbuhan maksimal sel tumor.
- α

- s = Daya kapasitas lingkungan sel tumor.
 k_1 = Laju pengikatan sel tumor oleh sel efektor.
 k_1^{-1} = Laju netral antara sel efektor dan sel tumor.
 k_2^{-1} = Laju interaksi antara sel efektor dan sel tumor oleh antibodi.
 k_2 = Laju interaksi sel tumor dengan sel efektor untuk lisin.
 k_3 = Laju interaksi sel tumor dengan sel efektor untuk migrasi.

Model kompetisi sel tumor dan sistem imun disusun berdasarkan asumsi-asumsi sebagai berikut:

1. Tymus memproduksi sel imun (EC) dengan laju konsentrasi konstan s .

$$\frac{dE}{dt} = s \quad (2.23)$$

2. Selain dari tymus, penambahan konsentrasi sel imun (EC) juga dipengaruhi oleh akumulasi sel imun (EC) di tempat pertempuran dengan sel tumor yaitu

$$\frac{dE}{dt} = F(C, T) = \frac{pET}{g + T} \quad (2.24)$$

3. Perubahan konsentrasi sel imun juga dipengaruhi oleh aktifitas destruksi dan migrasi sehingga laju konsentrasi sel imun (EC) adalah

$$\frac{dE}{dt} = -d_1 E \quad (2.25)$$

4. Perubahan konsentrasi sel imun dalam aliran darah, berbanding lurus dengan konsentrasi sel imun (EC) dan sel tumor (TC) dengan laju pengikatan k_1 yaitu diasumsikan dalam bentuk

$$\frac{dE}{dt} = -k_1 ET \quad (2.26)$$

5. Penambahan konsentrasi sel imun (EC) juga dipengaruhi adanya lisis oleh antibodi dan berbanding lurus dengan konsentrasi $EC - TC$ kompleks akibat interaksi kedua sel yaitu

$$\frac{dE}{dt} = (k_{-1} + k_2)C \quad (2.27)$$

Dari persamaan (2.23) sampai dengan (2.27) dapat dibuat model laju konsentrasi sel imun (EC) yaitu

$$\frac{dE}{dt} = s + \frac{pET}{g + T} - d_1E - k_1ET + (k_{-1} + k_2)C$$

6. Konsentrasi sel tumor dipengaruhi pertumbuhan maksimum sel tumor (TC) juga oleh daya kapasitas lingkungan. Laju konsentrasi sel tumor diasumsikan mengikuti fungsi pertumbuhan logistik, yaitu

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) \quad (2.28)$$

7. Pengikatan sel tumor oleh sel imun mengakibatkan perubahan laju konsentrasi sel tumor (TC) yaitu

$$\frac{dT}{dt} = -k_1ET \quad (2.29)$$

8. Penambahan konsentrasi sel tumor juga disebabkan adanya aktifitas sel tumor (TC) untuk menonaktifkan sel imun yaitu

$$\frac{dT}{dt} = (k_{-1} + k_3)C \quad (2.30)$$

Dari persamaan (2.28) sampai dengan (2.30) dapat dibuat model laju konsentrasi sel tumor (TC) yaitu

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - k_1ET + (k_{-1} + k_3)C$$

9. Perubahan konsentrasi dipengaruhi oleh laju pengikatan sel tumor oleh sel imun dalam aliran darah dan berbanding lurus dengan konsentrasi sel imun dan sel tumor yaitu diasumsikan dalam bentuk

$$\frac{dC}{dt} = k_1ET \quad (2.31)$$

10. Pengurangan konsentrasi $EC - TC$ kompleks disebabkan adanya aktifitas lisis oleh antibodi dan juga aktifitas sel tumor untuk menonaktifkan sel imun sehingga laju konsentrasi $EC - TC$ kompleks adalah

$$\frac{dC}{dt} = -(k_{-1} + k_2 + k_3)C \quad (2.32)$$

Dari persamaan (2.31) sampai dengan (2.32) dapat dibuat model laju konsentrasi $EC - TC$ kompleks yaitu

$$\frac{dC}{dt} = k_1ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C$$

11. Laju konsentrasi sel imun nonaktif disebabkan oleh adanya aktifitas sel tumor untuk menonaktifkan sel imun

$$\frac{dE^*}{dt} = k_3C \quad (2.33)$$

12. Laju perubahan E^* karena proses destruksi dan migrasi E^* dengan laju d_2 adalah

$$\frac{dE^*}{dt} = -d_2E^* \quad (2.34)$$

Dari persamaan (2.33) sampai dengan (2.34) dapat dibuat model laju konsentrasi sel imun nonaktif yaitu

$$\frac{dE^*}{dt} = k_3C - d_2E^*$$

13. Laju konsentrasi sel tumor yang mati disebabkan adanya aktifitas lisis oleh antibodi dengan laju k_2 adalah

$$\frac{dT^*}{dt} = k_2 C \quad (2.35)$$

14. Laju perubahan T^* karena proses destruksi dan migrasi T^* dengan laju d_3 adalah

$$\frac{dT^*}{dt} = -d_1 T^* \quad (2.36)$$

Dari persamaan (2.35) sampai dengan (2.36) dapat dibuat model laju konsentrasi sel tumor yang mati yaitu

$$\frac{dT^*}{dt} = k_2 C - d_1 T^*$$

Dengan demikian laju perubahan $E(t)$, $T(t)$, $C(t)$, $E^*(t)$, dan $T^*(t)$ memenuhi sistem persamaan diferensial nonlinear sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dE}{dt} &= s + \frac{pET}{g+T} - d_1 E - k_1 ET + (k_{-1} + k_2)C \\ \frac{dT}{dt} &= aT(1-bT) - k_1 ET + (k_{-1} + k_3)C \\ \frac{dC}{dt} &= k_1 ET - (k_{-1} + k_2 + k_3)C \\ \frac{dE^*}{dt} &= k_3 C - d_2 E^* \\ \frac{dT^*}{dt} &= k_2 C - d_1 T^* \end{aligned} \quad (2.37)$$

Dalam model Kuznetsov dan Taylor digunakan pendekatan $\frac{dC}{dt} \approx 0$. Oleh karena itu, diasumsikan bahwa

$$C \approx KET \quad (2.38)$$

dimana $K = \frac{k_3}{k_2 + k_3 + k_{-1}}$.

Dengan persamaan (2.38), persamaan (2.37) dapat disederhanakan menjadi

$$\begin{aligned}
\frac{dE}{dt} &= s + \frac{pET}{g+T} - d_1E - k_1ET + (k_{-1} + k_2)C \\
&= s + \frac{pET}{g+T} - d_1E - k_1ET + (k_{-1} + k_2) \left(\frac{k_1}{k_2 + k_3 + k_{-1}} \right) ET \\
&= s + \frac{pET}{g+T} - d_1E - k_1ET + \left(\frac{k_1k_{-1} + k_1k_2}{k_2 + k_3 + k_{-1}} \right) ET \\
&= s + \frac{pET}{g+T} - d_1E + \left(\frac{-k_1k_2 - k_1k_3 - k_1k_{-1} + k_1k_{-1} + k_1k_2}{k_2 + k_3 + k_{-1}} \right) ET \\
&= s + \frac{pET}{g+T} - d_1E - \left(\frac{k_1k_3}{k_2 + k_3 + k_{-1}} \right) ET \\
&= s + \frac{pET}{g+T} - (Kk_3)ET - dE \\
&= s + \frac{pET}{g+T} - mET - dE
\end{aligned} \tag{2.39}$$

$$\begin{aligned}
\frac{dT}{dt} &= aT(1 - bT) - k_1ET + (k_{-1} + k_3)C \\
&= aT(1 - bT) - k_1ET + (k_{-1} + k_3) \left(\frac{k_1}{k_2 + k_3 + k_{-1}} \right) ET \\
&= aT(1 - bT) - k_1ET + \left(\frac{k_1k_{-1} + k_1k_3}{k_2 + k_3 + k_{-1}} \right) ET \\
&= aT(1 - bT) + \left(\frac{-k_1k_2 - k_1k_3 - k_1k_{-1} + k_1k_{-1} + k_1k_3}{k_2 + k_3 + k_{-1}} \right) ET \\
&= aT(1 - bT) - \left(\frac{k_1k_2}{k_2 + k_3 + k_{-1}} \right) ET \\
&= aT(1 - bT) - (Kk_2)ET \\
&= aT(1 - bT) - nET
\end{aligned} \tag{2.40}$$

Dimana $m = Kk_3$, $n = Kk_2$, dan $d = d_1$ (Kuznetsov dan Taylor, 1994).

III. METODOLOGI PENELITIAN

3.1. Waktu dan Tempat Penelitian

Penelitian ini dilakukan pada semester ganjil tahun ajaran 2017/2018 di Jurusan Matematika Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Lampung.

3.2. Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat studi literatur dengan mengkaji jurnal-jurnal dan buku-buku teks yang berkaitan dengan bidang yang diteliti. Adapun langkah-langkah yang dilakukan dengan penelitian ini adalah sebagai berikut.

1. Menyederhanakan model persaingan sel tumor dan sistem imun, dengan cara mendimensionalkan besaran-besaran yang berdimensi sehingga diperoleh Sistem Persamaan Diferensial Biasa (SPDB) yang lebih sederhana.
2. Dari Sistem Persamaan Diferensial Biasa (SPDB) yang dihasilkan akan dibuat ke dalam bentuk pemodelan *Lotka Volterra*.
 - a. Menentukan variabel. Dalam penelitian ini diasumsikan terdapat dua variabel, yaitu $x(t)$ menotasikan kepadatan populasi sistem

imun (EC) pada saat t dan $y(t)$ menotasikan kepadatan populasi sel tumor (TC) pada saat t .

- b. Mengestimasi parameter-parameter yang relevan dengan pertumbuhan sel tumor dan sistem imun dalam sistem persamaan diferensial linear.
 - c. Membuat asumsi untuk model *Lotka Volterra*.
3. Menentukan titik-titik kesetimbangan model persaingan sel tumor dan sistem imun.
 4. Menguji kestabilan titik-titik kesetimbangan dengan menggunakan teorema kestabilan.
 5. Setelah diperoleh kestabilan sistem, maka akan dilakukan simulasi numerik dan interpretasi dari model dengan menggunakan nilai parameter terpilih.

V. KESIMPULAN

Berdasarkan pembahasan didapat kesimpulan sebagai berikut:

1. Model persaingan sel tumor dan sistem imun dengan pemodelan *Lotka Volterra* adalah

$$\frac{dx}{dt} = \sigma + \omega xy - \delta x$$

$$\frac{dy}{dt} = \alpha y(1 - \beta y) - xy$$

2. Terdapat tiga titik kesetimbangan dari persaingan sel tumor dan sistem imun dengan pemodelan *Lotka Volterra* yaitu $P_0 = (\bar{x}_0, \bar{y}_0) = \left(\frac{\sigma}{\delta}, 0\right)$,

$$P_1 = (\bar{x}_1, \bar{y}_1) =$$

$$\left(\frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\omega}, \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) + \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega} \right), \text{ dan}$$

$$P_2 = (\bar{x}_2, \bar{y}_2) =$$

$$\left(\frac{-\alpha(\beta\delta - \omega) + \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\omega}, \frac{\alpha(\beta\delta + \omega) - \sqrt{\alpha^2(\beta\delta + \omega)^2 - 4(\alpha\beta\omega)(\alpha\delta - \sigma)}}{2\alpha\beta\omega} \right)$$

3. Kestabilan pada titik kesetimbangan $P_0 = (\bar{x}_0, \bar{y}_0)$ dan $P_2 = (\bar{x}_2, \bar{y}_2)$ pada model akan stabil asimtotik jika $\alpha < \frac{\sigma}{\delta}$ di mana laju pertumbuhan sel tumor yang berbanding lurus dengan laju kematian alami sistem imun lebih kecil dari laju persediaan sistem imun yang diproduksi, sebaliknya jika $\alpha > \frac{\sigma}{\delta}$ di mana laju pertumbuhan sel tumor yang berbanding lurus dengan laju kematian alami sistem imun lebih besar dari laju persediaan

sistem imun yang diproduksi maka model akan tidak stabil. Sedangkan titik $P_1 = (\bar{x}_1, \bar{y}_1)$ disebut sebagai titik kesetimbangan terinfeksi kondisinya tidak stabil.

DAFTAR PUSTAKA

- Anton, H. and Rorres, C. 2004.. *Aljabar Linear Elementer*. Edisi Ke-8. Erlangga, Jakarta.
- Ayres, F. and I. N. Susila. 1974.. *Theory and Problem of Matrices*. Erlangga, Bandung.
- Devi, A. and Ghosh, A. 2013. *On the Stability of Immune-Tumor Model with One Term Delay in Tumor*. *Internation Journal of Applied Mathematics and Computation* 5(1): 1-5.
- Farlow, J., Hall, James E., dkk. 2002. *Differential Equations and Linear Algebra*. Prentice-Hall International, USA.
- Finizio, N. and Ladas, G. 1982. *Penerapan Diferensial Biasa dengan Penerapan Modern*. Terjemahan Widiarti Santoso. Erlangga, Jakarta.
- Hahn, G. J. and Shapiro, S. S. 1967. *Statistical Models in Engineering*. John Willey and Sons Inc., New York.
- Kuznetsov, V.A. and Taylor, M.A. 1994. *Nonlinear Dynamics of Immunogenic Tumors: Parameter Estimation and Global Bifurcation Analysis*. *Bulletin of Mathematical Biology* 56(2): 295-321.
- Waluya, S.B. 2006. *Persamaan Diferensial*. Graha Ilmu, Yogyakarta.
- Wardiman. 1981. *Persamaan Diferensial*. Citra Offset, Yogyakarta.