

---

## ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA PADA PERTUMBUHAN SEL KANKER YANG DIPENGARUHI VIROTERAPI DAN WAKTU TUNDA

Sunni Risdhayati<sup>1)</sup>, Meri Hari Yanni<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Pendidikan Matematika, Universitas Nahdlatul Ulama Kalimantan Selatan

<sup>2)</sup>Pendidikan Informatika, Universitas Bumi Persada

[sunni.risdhayati@unukase.ac.id](mailto:sunni.risdhayati@unukase.ac.id)<sup>1)</sup>, [merihayanni@gmail.com](mailto:merihayanni@gmail.com)<sup>2)</sup>

**Abstrak** : Pada penelitian ini membahas mengenai model matematika sel kanker yang dipengaruhi terapi dengan virus oncolytic (viroterapi) yang disertai adanya waktu tunda. Hasil analisis banyak hal yang mempengaruhi pertumbuhan sel kanker diantaranya adalah respon sel imun, sel kanker dan viroterapi, karena panjangnya fase-fase pertumbuhan sel tumor yang selanjutnya dipengaruhi viroterapi dengan demikian terjadi waktu tunda. Pada penelitian ini bertujuan merekonstruksi model sel imun terhadap sel kanker dan viroterapi disertai adanya waktu tunda yang memenuhi syarat eksistensi dengan menentukan kestabilan titik ekuilibrium. Analisis secara analitik meliputi langkah-langkah seperti penentuan titik kesetimbangan, analisis kestabilan disekitar titik ekuilibrium. Dari hasil analisis pada model matematika yang memenuhi syarat eksistensi diperoleh dua titik ekuilibrium.

Kata Kunci: Kestabilan, Model Matematika, Viroterapi, Waktu Tunda, Titik Ekuilibrium.

### PENDAHULUAN

Tumor merupakan sel-sel abnormal dari hasil pembelahan sel yang tidak terkontrol. Tumor terbagi menjadi dua yaitu tumor jinak dan tumor ganas kanker). Setiap individu berpotensi memiliki sel tumor di dalam tubuhnya. Tumor atau kanker merupakan salah satu penyebab kematian utama di dunia dan merupakan tantangan besar para medis dan cendekiawan untuk mencari solusinya. Pencarian solusi tersebut dapat dilakukan secara matematis dengan menggunakan pemodelan matematika.

Perkembangan ilmu pengetahuan molekuler dan rekayasa genetika menemukan metode pengobatan kanker

yang efektif dan spesifik, pengobatan tersebut adalah viroterapi yaitu pengobatan yang memanfaatkan sifat virus untuk menghancurkan kanker (kurniasari, 2017). Virus yang digunakan dalam pengobatan kanker yaitu Virus *Oncolytic*. *Oncolytic* berasal dari kata *Onco* yang berarti tumor dan *Lytic* yang berarti lisis. Virus *Oncolytic* merupakan virus hasil rekayasa genetika melalui penggabungan DNA atau RNA virus dengan DNA gen lain (Kuruppu, 2021).

Model matematika yang mengilustrasikan dinamika sel kanker dengan viroterapi telah diteliti banyak ahli salah satunya Novozhilof (2006) dan Wodarz (2004)

Banyak sebab yang mempengaruhi lambatnya pertumbuhan sel kanker

diantaranya panjangnya fase-fase pertumbuhan sel kanker, waktu yang dibutuhkan sel kanker dalam menginjeksi racun, lambatnya respon imun dan viroterapi terhadap sel kanker. Pada penelitian ini merupakan pengembangan kajian dari Wodarz (2004) dengan menambahkan adanya waktu tunda.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan studi literature, dengan melakukan analisa dan diperoleh sistem untuk merekonstruksi model matematika dari pertumbuhan sel imun tumor yang dipengaruhi keganasan tumor dengan menentukan analisis kestabilan.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada model sel kanker dengan adanya waktu tunda ( $t$ ), menunjukkan  $x(t)$  banyaknya sel tumor yang belum terinfeksi virus *Oncolytic* dan  $y(t)$  menunjukkan banyaknya sel tumor yang terinfeksi virus *Oncolytic*. Interaksi antara viroterapi dan sel tumor berperilaku seperti model predator-prey. Ketika kondisi tubuh dalam keadaan normal atau tidak adanya sel tumor, sel normal akan mati.

Selanjutnya dalam membentuk model terapi tumor yang dipengaruhi keganasan tumor (kanker) disertai adanya waktu tunda diperlukan asumsi-asumsi. Diantara asumsi-asumsi tersebut yakni:

1. Setiap subpopulasi tumbuh secara

logistik

2. Virus *Oncolytic* hanya menginfeksi sel tumor, tidak menginfeksi sel normal
3. Sel tumor yang terinfeksi virus *Oncolytic* dan sel tumor yang tidak terinfeksi virus *Oncolytic* saling berinteraksi satu sama lain
4. Sel tumor yang terinfeksi virus *Oncolytic* menyebabkan infeksi lebih lanjut pada sel tumor lainnya
5. Terjadi respon antara sel tumor yang tidak terinfeksi virus *Oncolytic* dengan sel tumor yang terinfeksi virus *Oncolytic*, artinya virus *Oncolytic* yang menginfeksi sel tumor memerlukan waktu untuk menggandakan diri dan memerlukan waktu juga untuk menginfeksi sel tumor yang tidak terinfeksi virus
6. Adanya sel imun yang bekerja sehingga dapat menghentikan virus *Oncolytic* ketika masuk ke sel tumor dan menggandakan diri
7. Terjadinya kematian pada sel tumor yang terinfeksi virus *Oncolytic*.

Berdasarkan asumsi-asumsi tersebut terbentuk model matematika dari  $I(t)$  dan  $T(t)$  masing-masing sebagai berikut:

$$\frac{dx(t)}{dt} = r_1 x \left( 1 - \frac{x+y}{K} \right) - \frac{bxy\tau}{x+y+a}, \quad (4.1.1)$$

$$\frac{dy(t)}{dt} = r_2 y \left( 1 - \frac{x+y}{K} \right) + \frac{bxy\tau}{x+y+a} - \beta y \quad (4.1.2)$$

$$y^* = \frac{-M + \sqrt{M^2 - 4r_2 x N}}{2r_2 y}$$

Keterangan:

$r_1$  = laju pertumbuhan sel yang tidak terinfeksi virus *Oncolytic*,

$r_2$  = laju pertumbuhan sel yang tidak terinfeksi virus *Oncolytic*,

$K$  = kapasitas batas maksimum dari populasi sel tumor,

$b$  = laju penginfeksi virus *Oncolytic*,

$a$  = kepadatan sel imun dalam tubuh,

$\beta$  = laju kematian sel yang terinfeksi virus *Oncolytic*,

$\tau$  = waktu tunda

### 1. Eksistensi Titik Ekuilibrium dengan Waktu Tunda

Dengan menjadikan sistem persamaan (4.1.2) homogen atau sama dengan nol diperoleh titik kesetimbangan sebagai berikut:

$$E_1 = (0,0) \quad (4.1.3)$$

$$E_2 = (K,0) \quad (4.1.4)$$

Jika  $(r_2 - \beta) > 0$  dan  $y = \frac{K}{r_2 x} (r_2 - \beta)$  maka

$$E_3 = (0, y) \quad (4.1.5)$$

jika  $(r_2 - \beta) > 0, p > 0, q > 0, r_1 > r$

diperoleh  $E_4 = (x^*, y^*) \quad (4.1.6)$

untuk

$$x^* = \frac{R + \sqrt{R^2 - 4r_1 x S}}{2r_1 x}$$

dengan

$$R = r_1 (K - xy^* - xa - yy^*),$$

$$S = r_1 y (y^*)^2 + (r_1 xa + Kb - r_1 K) y^* - r_1 Ka,$$

$$M = r_2 (x + a) - K(r_2 - \beta),$$

$$N = r_2 x^2 + (r_2 xa - Kb - K(r_2 - \beta))x - Ka(r_2 - \beta)$$

### 2. Analisis kestabilan Lokal $E_1 = (0,0)$

Untuk menyelidiki kestabilan lokal titik kesetimbangan model, dilakukan dengan cara mensubstitusikan titik-titik kesetimbangan kedalam sistem yang telah dilinearakan. Melinearkan sistem persamaan tersebut menggunakan matriks jacobian ( $J$ ) yang berordo  $2 \times 2$  sesuai dengan sistem persamaan

$$J = \begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} \\ J_{21} & J_{22} \end{pmatrix}$$

**Teorema 4.2.1** *Titik ekuilibrium  $E_1 = (0,0)$  merupakan titik ekuilibrium yang tidak stabil.*

**Bukti.** Berdasarkan matrik Jacobian dari sistem (4.1.1) dan (4.1.2) maka diperoleh nilai eigen dari matrik Jacobian  $Jf(0;0)$

yaitu  $\lambda_1 = r_1$  dan  $\lambda_2 = r_2 - \beta$

jelas  $\lambda_1 = r_1 > 0$

jika  $r_2 > \beta$  maka  $\lambda_2 = r_2 - \beta > 0$

jika  $r_2 < \beta$  maka  $\lambda_2 = r_2 - \beta < 0$

Selanjutnya, titik ekuilibrium  $E_1 = (0,0)$

dengan  $\lambda_1 = r_1 > 0$  menunjukkan bahwa titik

ekuilibrium tersebut tidak stabil. ■

### 3. Analisis kestabilan Lokal $E_2 = (K,0)$

#### Teorema 4.4.1

Jika  $\beta > \frac{bK}{K+a}$  maka titik ekuilibrium

$E_2 = (K,0)$  stabil asimtotik lokal.

**Bukti.** Berdasarkan matrik Jacobian dari sistem (4.1.1) dan (4.1.2) maka diperoleh nilai eigen dari matrik Jacobian  $Jf(K,0)$

yaitu  $\lambda_1 = -r_1$  dan  $\lambda_2 = \frac{bK}{K+a} - \beta$

jelas  $\lambda_1 = -r_1 < 0$

Berdasarkan Teorema (2.3.3) jika  $\beta > \frac{bK}{K+a}$

maka  $\lambda_2 = \frac{bK}{K+a} - \beta < 0$  yang mengakibatkan

$E_2 = \left(\frac{K}{x}, 0\right)$  stabil asimtotik lokal. ■

### 4. Analisis kestabilan Lokal $E_3 = (0, y)$

#### Teorema 4.4.1

Jika  $r_2 - \beta > 0$ ,  $\alpha < \frac{K(r_2 - \beta)(0, y)br_2 - \beta r_1}{r_1 r_2 \beta}$  dan

$br_2 - \beta r_1 > 0$ ,  $\frac{r_2}{\beta} > \frac{r_1}{b} > \max\left(1, \frac{r_1}{b}\right)$  dengan  $y$

$= \frac{K}{r_2}(r_2 - \beta)$  maka titik ekuilibrium  $E_3 = (0, y)$

stabil asimtotik lokal.

**Bukti.** Berdasarkan matrik Jacobian dari sistem (4.1.1) dan (4.1.2) maka diperoleh

nilai eigen dari matrik Jacobian  $Jf(0, y)$

yaitu  $\lambda_1 = \frac{r_1 \beta}{r_2} - \frac{bK(r_2 - \beta)}{K(r_2 - \beta) + ar_2}$  dan  $\lambda_2 = -(r_2 - \beta)$ ,

jelas bahwa  $\lambda_2 = -(r_2 - \beta) < 0$ ,

jika  $\alpha < \frac{K(r_2 - \beta)(br_2 - \beta r_1)}{r_1 r_2 \beta}$  maka

$\lambda_1 = \frac{r_1 \beta}{r_2} - \frac{bK(r_2 - \beta)}{K(r_2 - \beta) + ar_2} < 0$  mengakibatkan

$E_3 = (0, y)$  stabil asimtotik lokal.

jika  $\alpha > \frac{K(r_2 - \beta)(br_2 - \beta r_1)}{r_1 r_2 \beta}$  maka

$\lambda_1 = \frac{r_1 \beta}{r_2} - \frac{bK(r_2 - \beta)}{K(r_2 - \beta) + ar_2} > 0$  mengakibatkan

$E_3 = (0, y)$  tidak stabil. ■

### 5. Analisis kestabilan Lokal $E_4 = (x^*, y^*)$

#### Teorema 4.5.1

Jika  $x^*$  dan  $y^*$  memenuhi persamaan

$r_1 \left(1 - \frac{x+y}{K}\right) - \frac{by\tau}{x+y+a} = 0$ , dan

$r_2 \left(1 - \frac{x+y}{K}\right) + \frac{bx\tau}{x+y+a} - \beta = 0$  maka titik

ekuilibrium  $E_4 = (x^*, y^*)$  stabil asimtotik lokal

**Bukti.** Berdasarkan matrik Jacobian dari sistem (4.1.1) dan (4.1.2) maka diperoleh nilai eigen dari matrik Jacobian  $Jf(x^*, y^*)$

Diperoleh  $\lambda^2 + m\lambda + n = 0$

Dengan

$$m = -\frac{r_1 x^* + r_2 p y^*}{K} \quad (4.5.1)$$

$$n = \frac{r_1 b x^* y^* (x^* + y^* + a) - r_2 b x^* y^* (x^* + y^* + a)}{K(x^* + y^* + a)^2} +$$

$$\frac{ab^2 x^* y^*}{(x^* + y^* + a)^3} \quad (4.5.2)$$

selanjutnya dengan mensubstitusikan persamaan (4.5.1) ke persamaan (4.5.2)

dengan asumsi semua variabel bernilai positif, maka  $\lambda_1$  dan  $\lambda_2$  bernilai negatif.

Berdasarkan Teorema (2.3.3) titik ekuilibrium  $E_4 = (x^*, y^*)$  stabil asimtotik lokal.



## 6. Analisis kestabilan Global Titik Ekuilibrium $E_4 = (x^*, y^*)$

### Teorema 4.6.1

Diberikan

$$\Omega = \{(x,y) \in \mathbb{R}_+^2 : 0 < x+y \leq K, x < x^*, y < y^*\}.$$

Jika  $r_1(K-x-y)(x+y+a) - bKy\tau > 0$  dan

$$r_2(K-x-y)(x+y+a) - bKx\tau - \beta K(x+y+a) >$$

0 maka titik ekuilibrium  $E_4 = (x^*, y^*)$  stabil

asimtotik global.

**Bukti.** Diberikan fungsi Lyapunov

$$W(x,y) = x - x^* - x^* \ln \frac{x}{x^*} + y - y^* \ln \frac{y}{y^*}$$

memenuhi

syarat

1. Fungsi  $W$  diferensiabel kontinu pada  $\Omega$
2. Jika  $x - x^* \leq 0$  dan  $y - y^* \leq 0$  maka fungsi  $W$  memiliki titik minimum yang tunggal pada  $\Omega$  yaitu titik ekuilibrium  $E_4 = (x^*, y^*)$

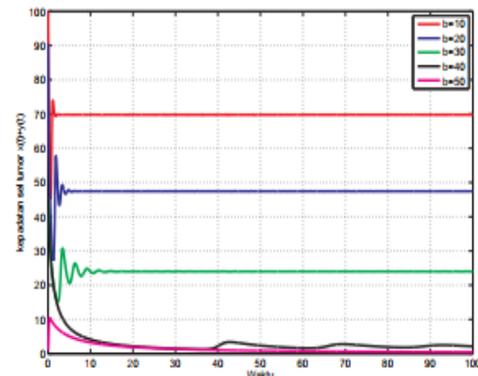
3. Fungsi  $W(x,y)$  memenuhi  $W(x,y) < 0$  untuk setiap  $(x,y) \neq (x^*, y^*) \in \Omega$ .

Sehingga titik ekuilibrium  $E_4 = (x^*, y^*)$  pada sistem (4.1.1) dan (4.1.2) merupakan titik ekuilibrium yang stabil asimtotik global. ■

### SIMULASI NUMERIK

#### Perilaku Untuk Setiap Subpopulasi Sel Tumor Dengan Laju Penginfeksi (b) Yang Berbeda-beda

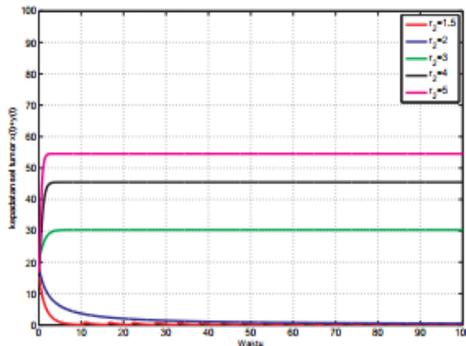
Pada simulasi ini dipilih  $K = 100$  sel/cm<sup>3</sup>,  $r_1 = 40$  sel/detik,  $r_2 = 2$  sel/detik,  $\alpha = 0,05$  sel/cm<sup>3</sup>,  $\beta = 2$  sel/detik dengan nilai  $p = 1,3$  dan  $q = 1,1$ .



**Gambar 1.** Grafik kepadatan populasi sel tumor  $x(t) + y(t)$  terhadap waktu ( $t$ ) untuk nilai  $b$  yang berbeda-beda dengan nilai  $p = 1,3$  dan  $q = 1,1$

Dari gambar (4.6.1) mengisyaratkan bahwa semakin besar laju penginfeksi virus *Oncolytic* dari subpopulasi yang terinfeksi virus *Oncolytic* ke subpopulasi yang tidak terinfeksi virus *Oncolytic* mengakibatkan berkurangnya kepadatan populasi sel tumor dengan demikian terapi tumor dengan virus *Oncolytic* berhasil dilakukan.

#### Perilaku Untuk Setiap Subpopulasi Sel Tumor Dengan Laju Pertumbuhan seltumor terinfeksi $r_2$ Yang Berbeda-beda



**Gambar 2.** Grafik kepadatan populasi sel tumor  $x(t) + y(t)$  terhadap waktu  $(t)$  untuk nilai  $r_2$  yang berbeda-beda dengan nilai  $p = 1,3$  dan  $q = 1,1$

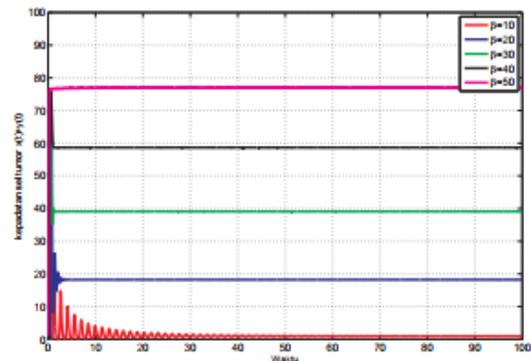
Berdasarkan grafik pada Gambar (4.6.2) dapat ditinjau dua kasus, yaitu:

Kasus 1: Jika  $r_2 \leq \beta$  dapat dilihat bahwa kepadatan sel tumor  $x(t)$  dan  $y(t)$  akan berkurang ketika laju pertumbuhan sel yang terinfeksi  $r_2$  kurang dari atau sama dengan laju kematian sel yang terinfeksi virus *Oncolytic*  $\beta$ . Hal ini menunjukkan bahwa terjadi kesuksesan virus *Oncolytic* dalam terapi tumor. Ketika  $t$  menuju tak hingga pada saat  $r_2 \leq \beta$  kepadatan sel tumor terjadi ketidakstabilan hal ini dikarenakan kematian sel yang terinfeksi virus *Oncolytic* lebih besar daripada laju pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi virus *Oncolytic*.

Kasus 2: Jika  $r_2 > \beta$  dapat dilihat bahwa kepadatan sel tumor  $x(t)$  dan  $y(t)$  akan

meningkat ketika laju pertumbuhan sel yang terinfeksi  $r_2$  lebih dari laju kematian sel yang terinfeksi karena virus *Oncolytic*  $\beta$ . Hal ini menunjukkan bahwa terjadi kegagalan virus *Oncolytic* dalam terapi tumor.

### Perilaku Untuk Setiap Subpopulasi Sel Tumor Dengan Laju Kematian sel tumor terinfeksi $\beta$ Yang Berbeda-beda



**Gambar 3.** Grafik kepadatan populasi sel tumor  $x(t) + y(t)$  terhadap waktu  $(t)$  untuk nilai  $\beta$  yang berbeda-beda dengan nilai  $p = 1,3$  dan  $q = 1,1$

Berdasarkan Gambar (4.6.2) grafik tersebut menunjukkan bahwa dari waktu yang cukup lama kepadatan populasi sel tumor  $x(t) + y(t)$  akan meningkat seiring dengan peningkatan nilai  $\beta$ . Hal ini mengisyaratkan bahwa terapi tumor dengan virus *Oncolytic* cenderung gagal dilakukan karena seiring dengan meningkatnya nilai  $\beta$  yaitu laju kematian sel tumor yang terinfeksi virus *Oncolytic* maka meningkat pula kepadatan

subpopulasi sel tumor yang tidak terinfeksi virus *Oncolytic*.

## PENUTUP

### 1. Kesimpulan

Penelitian ini mempelajari interaksi antara viroterapi atau virus *Oncolytic* dan pertumbuhan sel kanker disertai adanya waktu tunda. Berdasarkan model yang terbentuk diperoleh interpretasi biologi dari masing masing titik ekuilibrium. Titik ekuilibrium  $E_1 = (0,0)$  dapat dinyatakan bahwa sel kanker yang terinfeksi virus dan sel kanker yang tidak terinfeksi virus tidak ada lagi di dalam tubuh penderita sehingga terjadi kesembuhan total dari tumor karena virus *Oncolytic*. Titik ekuilibrium  $E_2 = (K,0)$ , jika kematian sel yang terinfeksi virus *Oncolytic* lebih besar dari laju penginfeksi virus ke sel yang tidak terinfeksi dengan respon imun dalam tubuh untuk virus sangat kurang maka dalam waktu yang cukup lama sel yang terinfeksi virus *Oncolytic* akan mati sebelum menginfeksi sel kanker lainnya dan sel kanker akan tetap tumbuh. Titik ekuilibrium  $E_3 = (0, y)$  dengan  $y = \frac{K}{r_2}(r_2 - \beta)$  stabil asimtotik lokal jika memenuhi salah satu dari dua kondisi.

1. Jika laju pertumbuhan sel yang tidak terinfeksi kurang dari laju penginfeksi virus maka laju pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi virus harus lebih besar dari pada laju kematian sel tumor yang terinfeksi virus *Oncolytic*.

2. Jika laju pertumbuhan sel yang tidak

terinfeksi lebih dari laju penginfeksi virus maka laju pertumbuhan sel yang tidak terinfeksi terhadap kematian sel yang terinfeksi virus harus lebih besar daripada rasio laju pertumbuhan sel yang tidak terinfeksi terhadap laju saat sel yang tidak terinfeksi tersebut menjadi terinfeksi.

Selanjutnya, untuk  $E_4 = (x^*, y^*)$  jika diasumsikan bahwa laju pertumbuhan sel kanker yang tidak terinfeksi lebih dari laju pertumbuhan sel tumor yang terinfeksi maka titik ekuilibrium tersebut akan ada dengan kondisi tertentu yang selalu stabil asimtotik lokal.

### 2. Saran

Menyadari adanya keterbatasan Penulis, tesis ini hanya membahas terapi kanker dengan viroterapi atau virus *Oncolytic* yang disertai. Guna penelitian lebih lanjut diharapkan adanya penelitian bersama antar disiplin ilmu baik dari segi matematis, kedokteran, farmasi maupun epidemiologi dan disiplin ilmu lainnya yang relevan demi pengembangan model terapi kanker dengan viroterapi atau virus *Oncolytic* untuk jenis tumor tertentu yang diharapkan dapat memperoleh hasil yang maksimal dalam terapi kanker yang ditujukan untuk para penderita kanker.

## DAFTAR PUSTAKA

- D. Kuruppu and K. K. Tanabe, "Viral Oncolysis by Herpes Simplex Virus and Other Viruses," *Cancer Biology and Therapy*, Vol. 4, No. 5, April 2021,

- 
- pp. 524-31, doi:10.4161/cbt.4.5.1820
- D. Wodarz, 2004. *Computational Approaches to Study Oncolytic Virus Therapy*. Insight and Challenges, Gene Ther Mol Biol.
- Haberman, R., 2020, *Mathematical Model: Mechanical Vibrations, Population Dynamics, and Traffic Flow*, Prentice Hall Inc, Englewood Cliffs. New Jersey.
- Kurniasari, Fuadiyah. dkk. 2017. *Buku Ajar Gizi dan Kanker*. Malang; Universitas Brawijaya press.
- Jungel, A., 2010, *Diffusive and Nondiffusive Population Models*, Institute for Analysis and Scientific Computing, Vienna University of Technology, Wiedner Hauptstr. 8-10, Austria.
- Olsder, G.J., 2011, *Mathematica Systems Theory*, Delftse Uitgevers Maatschappij, CW Delft, Nederlands.
- Perko, L., 2001, *Differential Equation and Dynamical Systems, Text in Applied Mathematics. Vol7*, Springer-Verlag, New York, USA.