# ANALISA KESTABILAN MODEL MATEMATIKA KEMOTERAPI KANKER

*Stability Analysis of Mathematical Models of Cancer Chemotherapy*

**Yopi Andry Lesnussa*, Salmon Noce Aulele**
*Jurusan Matematika, FMIPA Universitas Pattimura*
*Jln. Ir. M. Putuhena, Kampus Poka Ambon*
*yopi_a_lesnussa@yahoo.com**

## ABSTRAK

Analisa kestabilan dari suatu model matematika merupakan salah satu bagian penting dari untuk mempelajari kedinamikan suatu sistem. Salah satu penerapannya yaitu pada model matematika kemoterapi kanker, dimana analisa kestabilan dari model matematika kemoterapi kanker bertujuan untuk menyelidiki jenis kestabilan dari titik-titik tetap pada setiap variabel dalam model kemoterapi, sehingga dapat diketahui kapan setiap variabel atau komponen-komponen titik tetap dari populasi sel kanker, populasi sel *effektor-immun*, populasi sel limfosit dan konsentrasi kemoterapi mencapai titik kestabilan (*equilibrium*). Penyelesaian model kemoterapi kanker dimulai dari proses linearisasi model dan dilanjutkan dengan mencari titik tetap, matriks Jacobian, dan nilai eigen sehingga dapat ditentukan jenis kestabilan dari setiap titik tetap.

**Kata kunci**: *Model matematika Kemoterapi kanker, Titik tetap, Analisa titik kestabilan, Jenis kestabilan*

---

## PENDAHULUAN

Teori kestabilan merupakan salah satu bagian penting dari sistem dinamik yang dikembangkan oleh Aleksander Mikhailovich Lyapunov dalam disertasi doktornya. Lyapunov juga mengembangkan 2 metode umum untuk analisis kestabilan dari suatu kesetimbangan, yang dikenal dengan *Lyapunov Direct Method* (*The Second Method of Lyapunov*) dan *The Indirect Method of Lyapunov* (*First Method*). Penelitian lebih lanjut tentang teori kestabilan dibahas tentang sifat-sifat kestabilan dari suatu sistem yang digambarkan oleh suatu persamaan diferensial non-linier. Sistem dinamik membahas tentang penyelesaian persamaan dan pertidaksamaan diferensial baik yang linier maupun nonlinier. Selain Lyapunov penelitian tentang teori kestabilan juga dilakukan oleh Lagrange, sehingga muncul banyak konsep kestabilan dari Lyapunov maupun Lagrange yang meliputi kestabilan, kestabilan seragam dan keterbatasan. Sistem dinamik sendiri erat kaitannya dengan bidang pemodelan, dimana untuk memodelkan suatu sistem ke dalam model matematika yang berupa persamaan diferensial, selalu dilakukan analisa kestabilan dari model tersebut.

Konstruksi model matematis dari suatu fenomena dalam bidang matematika biologi merupakan hal yang sangat penting, salah satunya yaitu kemoterapi kanker. Sebagai salah satu penyakit yang mematikan, kanker disebabkan oleh pertumbuhan atau pembelahan sel-sel jaringan tubuh yang tidak normal, yang berkembang dengan cepat, tidak terkendali, dan akan terus membelah diri. Penyakit kanker dapat disebabkan oleh beberapa faktor, antara lain : virus, kecanduan rokok, radiasi sinar ultraviolet, zat kimia, makanan berlemak, faktor keturunan dan lain-lain (Macdonald, dkk., 2005).

Dalam bidang pemodelan matematika, khususnya matematika kedokteran, fenomena kemoterapi kanker dapat diselesaikan dengan mengkonstruksi suatu model matematis dari gejala-gejala fisis suatu proses kemoterapi kanker. Model matematis dapat dianalisis untuk mencari nilai titik tetap, matriks Jacobian, nilai eigen dan menentukan jenis kestabilannya. Model matematis dari proses kemoterapi kanker ini juga dapat membantu mempelajari lebih mendalam tentang karakteristik dan dinamika penyakit kanker.

## METODE PENELITIAN

Metode yang digunakan dalam penelitian ini yaitu studi literature atau kajian pustaka dan pengumpulan referensi mengenai teori-teori yang mendukung penyelesaian penelitian ini, antara lain :

a. Model matematika dari kemoterapi kanker
b. Sistem dinamik dan teori kestabilan

Adapun beberapa tahapan penelitian yang akan dilakukan dalam penelitian ini yaitu:

a. Mengidentifikasi dan menganalisis masalah
   Mengumpulkan referensi tentang karakteristik penyakit kanker yang meliputi jenis-jenis kanker, penyebab kanker, alternatif pengobatannya seperti kemoterapi dan imunoterapi serta mengkaji dan menguraikan beberapa landasan teori tentang sistem dinamik dan teori kestabilan dan kajian pustaka mengenai penelitian sebelumnya yang berkaitan dengan masalah yang diteliti.
b. Menentukan model matematika dalam kemoterapi kanker
   Setelah melakukan pengumpulan referensi serta teori pendukung dan uraian kajian pustaka, didesain atau dicari model matematika dari kemoterapi kanker dan menganalisis modelnya.
c. Menentukan dan menghitung titik tetap dan jenis kestabilan model
   Menghitung dan mencari titik tetap, matriks Jacobian dan nilai eigen sehingga dapat diperoleh jenis titik kestabilan dari model matematika.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Model Matematika Kemoterapi Kanker

Komponen-komponen dalam Model matematika kemoterapi kanker yang akan dibahas meliputi komponen sistem kekebalan tubuh, konsentrasi obat dan populasi sel kanker. Model dari sistem kekebalan tubuh yang dimaksud terdiri dari sel limfosit dan sel *effektor-immun*. Sel limfosit merupakan salah satu bagian dari leukosit (sel darah putih) yang bersikulasi dalam darah dan limfa serta berfungsi mengawasi atau menekan peningkatan kerusakan sel akibat efek samping kemoterapi, sedangkan sel *effektor-immun* secara aktif berfungsi membunuh sel kanker (sel tumor ganas). Model dari sel limfosit dianggap mewakili ukuran kesehatan pasien yaitu sebagai pengganti populasi sel normal. Sehingga setiap komponen dari model matematika yang akan dibahas dalam penelitian ini dinotasikan sebagai berikut :

$T(t)$ : Populasi sel kanker

$N(t)$ : Populasi sel *effektor-immun*

$C(t)$ : Populasi sel limfosit

$M(t)$ : Konsentrasi obat kemoterapi

Setiap komponen dari model matematika dimaksud saling mempengaruhi dan berkaitan satu sama lain dalam waktu (*t*). Setiap tiap komponen dari notasi diatas merupakan suatu sistem dari persamaan differensial yang menggambarkan pertumbuhan, kematian, dan interaksi dari masing-masing populasi sel dengan pengobatan kemoterapi yang diberikan oleh model matematika (de Phillis dkk, 2007), sebagai berikut :

$$\frac{dT}{dt} = \dot{T} = aT(1-bT) - c_1NT - K_TMT \qquad 1.1$$

$$\frac{dN}{dt} = \dot{N} = \alpha_1 - fN + g\frac{T}{h+T}N - pNT - K_NMN \qquad 1.2$$

$$\frac{dC}{dt} = \dot{C} = \alpha_2 - \beta C - K_CMC \qquad 1.3$$

$$\frac{dM}{dt} = \dot{M} = -\gamma M + V_M(t) \qquad 1.4$$

Setiap model matematika atau sistem dinamik diatas memiliki kondisi awal (*initial condition*) secara umum, sebagai berikut :

$$T(0) = T_0, \qquad N(0) = N_0$$

$$C(0) = C_0, \qquad M(0) = M_0$$

Dimana setiap kondisi awal bernilai positif.

**Analisa Titik Kestabilan**

Model matematika yang diberikan oleh persamaan 1.1 sampai persamaan 1.4, dapat dianalisa perilaku dinamiknya yaitu dengan menghitung titik tetapnya dan menentukan karakteristik stabilitasnya. Jika $V_M(t)$ adalah suatu konstanta yang bernilai $V_M(t) = V_M$. Agar konsentrasi obat mencapai titik setimbang atau titik stasioner, maka $\dot{M} = 0$, dan ketika $V_M$ mencapai nilai optimal, maka persamaan 1.4 dapat diperoleh :

$$\dot{M} = -\gamma M + V_M(t) \qquad , \dot{M} = 0$$

$$0 = -\gamma M + V_M(t) \qquad , V_M(t) = V_M$$

$$0 = -\gamma M + V_M$$

$$M = \frac{V_M}{\gamma}$$

$$M^* = \frac{V_M}{\gamma} \qquad 1.5$$

Substitusi nilai $M^*$ ke persamaan 1.3, diperoleh :

$$\dot{C} = \alpha_2 - \beta C - K_C MC \qquad , \dot{C} = 0$$

$$0 = \alpha_2 - \beta C - K_C MC$$

$$0 = \alpha_2 - C\left(\beta + K_C\left(\frac{V_M}{\gamma}\right)\right)$$

$$\alpha_2 \gamma = C(\gamma \beta + K_C V_M)$$

$$C = \frac{\alpha_2 \gamma}{\gamma \beta + K_C V_M}$$

$$C^* = \frac{\alpha_2 \gamma}{\gamma \beta + K_C V_M} \qquad 1.6$$

Pada saat populasi sel kanker mencapai titik stasioner, persamaan 1.1 dapat dicari titik tetapnya, diperoleh :

$$\dot{T} = aT(1-bT) - c_1 NT - K_T MT \qquad , \dot{T} = 0$$

$$0 = aT(1-bT) - c_1 NT - K_T MT$$

$$0 = T\left[a(1-bT) - c_1 N - K_T M\right]$$

$$T = 0 \qquad \text{atau} \qquad a(1-bT) - c_1 N - K_T M = 0$$

Dari perhitungan di atas dapat diperoleh 2 pembuat nol, yaitu $T = 0$ atau $a(1-bT) - c_1 N - K_T M = 0$, dari 2 pembuat nol ini, diperoleh titik tetap yaitu :

$$T^* = 0 \qquad 1.7$$

dan

$$a(1-bT) - c_1 N - K_T M = 0$$

$$a - abT = c_1 N + K_T M$$

$$T = \frac{a - c_1 N - K_T M}{ab}$$

$$T^* = \frac{a - c_1 N - K_T M}{ab} \qquad 1.8$$

Untuk nilai titik tetap $T^* = 0$, berarti bahwa populasi sel kanker setelah diberikan pengobatan kemoterapi diharapkan akan menuju pada nilai minimum ($T^* = 0$), sedangkan untuk $T^* = \frac{a - c_1 N - K_T M}{ab}$ menandakan bahwa populasi sel kanker mencapai jumlah maksimum atau tanpa proses pengobatan.

Pada saat $T^* = 0$ pada persamaan 1.7, ini berarti bahwa terdapat suatu titik keseimbangan (equilibrium), sehingga jika disubstitusikan pada persamaan 1.2, diperoleh :

$$\dot{N} = \alpha_1 - fN + g\frac{T}{h+T}N - pNT - K_N MN \qquad , \ \dot{N} = 0$$

$$0 = \alpha_1 - fN + g\frac{T}{h+T}N - pNT - K_N\left(\frac{V_M}{\gamma}\right)N$$

$$0 = \alpha_1 - fN - K_N\left(\frac{V_M}{\gamma}\right)N$$

$$\alpha_1 = N\left(f + K_N\left(\frac{V_M}{\gamma}\right)\right)$$

$$\alpha_1 \gamma = N\left(\gamma f + K_N V_M\right)$$

$$N = \frac{\alpha_1 \gamma}{\gamma f + K_N V_M}$$

$$N^* = \frac{\alpha_1 \gamma}{\gamma f + K_N V_M} \qquad 1.9$$

Dari operasi aljabar sederhana untuk setiap komponen model di atas, diperoleh nilai-nilai dari titik tetap $\left(T^*, N^*, C^*, M^*\right)$ pada persamaan 1.5-1.7, dan 1.9. Titik-titik tetap ini apabila disubstitusi dengan estimasi nilai parameter dan dengan mengasumsikan nilai $V_M = 0$ (tidak ada pengobatan) dan $V_M = 1$ (ada pengobatan), dan $T^* = 0$, maka dapat diperoleh nilai riil atau eksak dari titik-titik tetap setiap komponen model.

Selanjutnya akan dihitung nilai titik tetap untuk nilai $V_M = 0$ dan pembuat nol lainnya $a\left(1 - bT\right) - c_1 N - K_T M = 0$ atau $T^* = \frac{a - c_1 N - K_T M}{ab}$, sebagai berikut :

Substitusi $V_M = 0$ ke persamaan 1.4, diperoleh :

$$-\gamma M + V_M\left(t\right) = 0$$

$$M^* = 0$$

Substitusi nilai $M^* = 0$ ke persamaan 1.2 dan 1.3, diperoleh :

$$0 = \alpha_1 - fN + g\frac{T}{h+T}N - pNT - K_N MN$$

$$N^* = \frac{\alpha_1}{f - \frac{gT}{h+T} + pT} \qquad 1.10$$

Dan

$$0 = \alpha_2 - \beta C - K_C MC$$

$$C^* = \frac{\alpha_2}{\beta} \qquad 1.11$$

Setelah diperoleh $N^*$ pada persamaan 1.10, substitusi ke persamaan pembuat nol , diperoleh :

$$0 = a(1-bT) - c_1 N - K_T M$$

$$0 = a(1-bT)\left(f - \frac{gT}{h+T} + pT\right) - \alpha_1 c_1$$

$$0 = a(1-bT)\big((f+pT)(h+T) - gT\big) - \alpha_1 c_1 (h+T)$$

$$0 = (a - abT)\big((fh + (f+hp)T + pT^2) - gT\big) - \alpha_1 c_1 h - \alpha_1 c_1 T$$

Persamaan diatas apabila disubstitusi estimasi nilai parameter, diperoleh nilai titik tetap *T*, untuk mempermudah perhitungan untuk mendapatkan nilai *T* digunakan *software* aplikasi Maple versi 10.0.

**Analisa Jenis Kestabilan**

Dari persamaan titik tetap 1.5-1.7 dan 1.9, yang dihitung sebelumnya dapat ditentukan jenis kestabilan untuk setiap komponen titik tetapnya. Untuk menentukan jenis kestabilan titik tetap, dicari nilai eigen dari matriks Jacobian berdasarkan definisi matriks Jacobian, sebagai berikut :

$$J = \begin{bmatrix} \frac{\partial f(\dot{T})}{\partial T} & \frac{\partial f(\dot{T})}{\partial N} & \frac{\partial f(\dot{T})}{\partial C} & \frac{\partial f(\dot{T})}{\partial M} \\ \frac{\partial f(\dot{N})}{\partial T} & \frac{\partial f(\dot{N})}{\partial N} & \frac{\partial f(\dot{N})}{\partial C} & \frac{\partial f(\dot{N})}{\partial M} \\ \frac{\partial f(\dot{C})}{\partial T} & \frac{\partial f(\dot{C})}{\partial N} & \frac{\partial f(\dot{C})}{\partial C} & \frac{\partial f(\dot{C})}{\partial M} \\ \frac{\partial f(\dot{M})}{\partial T} & \frac{\partial f(\dot{M})}{\partial N} & \frac{\partial f(\dot{M})}{\partial C} & \frac{\partial f(\dot{M})}{\partial M} \end{bmatrix}$$

$$J = \begin{bmatrix} -2abT + a - c_1 N - K_T M & -c_1 T & 0 & -K_T T \\ -pN + gN\left(\frac{h}{(h+T)^2}\right) & -f - pT - K_N M + g\left(\frac{T}{h+T}\right) & 0 & -K_N N \\ 0 & 0 & -\beta - K_C M & -K_C C \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Dengan mensubstitusi nilai $T = 0$, dapat diperoleh matriks :

$$J = \begin{bmatrix} a - c_1 N - K_T M & 0 & 0 & 0 \\ -pN & -f - K_N M & 0 & -K_N N \\ 0 & 0 & -\beta - K_C M & -K_C C \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Karena sebagian besar elemen-elemen diatas dan dibawah diagonal utama matriks bernilai 0, maka untuk mempermudah penyelesaiannya, bentuk matriks diatas dapat dipartisi ke dalam bentuk matriks ordo 2x2, sehingga terdapat 4 matriks bagian yaitu $J_{11}$, $J_{12}$, $J_{21}$, $J_{22}$, sebagai berikut :

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

$$J = \left[\begin{array}{cc|cc} a - c_1 N - K_T M & 0 & 0 & 0 \\ -pN & -f - K_N M & 0 & -K_N N \\ \hline 0 & 0 & -\beta - K_C M & -K_C C \\ 0 & 0 & 0 & -\gamma \end{array}\right]$$

Dari matriks diatas dapat dicari nilai eigen untuk setiap matriks hasil partisinya, melalui persamaan $\left|J_{mn} - eI\right| = 0$, berikut nilai eigen yang diperoleh dari matriks $J_{11}$, sebagai berikut :

$$\left|J_{mn} - eI\right| = 0$$

$$\left|\begin{pmatrix} a - c_1 N - K_T M & 0 \\ -pN & -f - K_N M \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} e_1 & 0 \\ 0 & e_2 \end{pmatrix}\right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} a - c_1 N - K_T M - e_1 & 0 \\ -pN & -f - K_N M - e_2 \end{vmatrix} = 0$$

$$\left(a - c_1 N - K_T M - e_1\right)\left(-f - K_N M - e_2\right) = 0$$

$$a - c_1 N - K_T M - e_1 = 0 \qquad \text{atau} \qquad -f - K_N M - e_2 = 0$$

Dari persamaan diatas dapat diperoleh nilai eigen, sebagai berikut :

$$e_1 = a - c_1 N^* - K_T M^* \qquad 1.12$$

$$e_2 = -f - K_N M^* \qquad 1.13$$

Untuk matriks bagian $J_{12}$ dan $J_{21}$, sebagian besar elemennya bernilai 0, maka $J_{12} = 0$ dan $J_{21} = 0$. Sedangkan dari matriks bagian $J_{22}$ dapat diperoleh nilai eigen, sebagai berikut :

$$\left|J_{22} - eI\right| = 0$$

$$\left|\begin{pmatrix} -\beta - K_C M & -K_C C \\ 0 & -\gamma \end{pmatrix} - \begin{pmatrix} e_3 & 0 \\ 0 & e_4 \end{pmatrix}\right| = 0$$

$$\begin{vmatrix} -\beta - K_C M - e_3 & -K_C C \\ 0 & -\gamma - e_4 \end{vmatrix} = 0$$

$$\left(-\beta - K_C M - e_3\right)\left(-\gamma - e_4\right) = 0$$

$$-\beta - K_C M - e_3 = 0 \qquad \text{atau} \qquad -\gamma - e_4 = 0$$

Maka diperoleh nilai eigen :

$$e_3 = -\beta - K_C M \qquad 1.14$$

$$e_4 = -\gamma \qquad 1.15$$

Substitusi titik-titik tetap $\left(T^*, N^*, C^*, M^*\right)$ persamaan 1.5-1.7 dan 1.9 pada nilai-nilai eigen hasil perhitungan dari matriks *J*, sehingga dapat diperoleh nilai eigen hasil substitusi sebagai berikut :

$$e_1 = a - \frac{c_1 \alpha_1 \gamma}{\gamma f + K_N V_M} - \frac{K_T V_M}{\gamma} \qquad 5.16$$

$$e_2 = -f - \frac{K_N V_M}{\gamma} \qquad 5.17$$

$$e_3 = -\beta - \frac{K_C V_M}{\gamma} \qquad 5.18$$

$$e_4 = -\gamma \qquad 5.19$$

Dengan semua nilai parameternya bernilai positif (Tabel 1), maka $e_2, e_3, e_4$ bernilai negatif. Dengan demikian, agar titik kesetimbangan $\left(T^*, N^*, C^*, M^*\right)$ dikatakan stabil asimtotik maka nilai $e_1$ juga harus bernilai negatif. Sehingga $e_1$ harus memenuhi :

$$a - \frac{c_1\,\alpha_1\,\gamma}{\gamma\, f + K_N\, V_M} - \frac{K_T\, V_M}{\gamma} < 0 \qquad 1.20$$

Nilai-nilai parameter di atas jika disubstitusi dengan menggunakan estimasi nilai parameter, maka nilai $e_1$ memenuhi pertidaksamaan 1.20. Sehingga dapat dikatakan bahwa semua nilai eigen $\left(e_1, e_2, e_3, e_4\right)$ bernilai negatif dan dikatakan stabil asimtotik.

## KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan yang telah diuraikan maka dapat disimpulkan bahwa :

1. Variabel atau komponen-komponen dalam model matematika kemoterapi kanker yang meliputi populasi sel kanker $\left(T^*\right)$, populasi sel *effektor-immun* $\left(N^*\right)$, populasi sel limfosit $\left(C^*\right)$ dan konsentrasi obat kemoterapi $\left(M^*\right)$ saling mempengaruhi satu dengan yang lain.
2. Populasi sel kanker akan semakin berkurang atau menurun menuju ke titik terendah atau dikatakan mencapai titik kestabilan (*equilibrium*), yaitu pada saat titik tetap $T^* = 0$. Sedangkan untuk nilai variabel $V_M = 1$ (diasumsikan ada pengobatan) dapat diperoleh nilai-nilai titik tetap $\left(T^*, N^*, C^*, M^*\right)$ yang stabil.
3. Nilai eigen yang diperoleh dari matriks Jacobian untuk setiap titik tetap $\left(T^*, N^*, C^*, M^*\right)$ semuanya bernilai negatif, sehingga jenis kestabilan dari titik tetap dikatakan stabil asimtotik.

## DAFTAR PUSTAKA


Afenya, E., 1996. *Mathematical Model of Cancer and their Relevant Insights.* Mathematical Biology and Medicine. 9: 173-223.

de Phillis, L.G., Gu, W., Fister, K.R., Head, T., Maples, K., Murugan, A., Neal, T. dan Yoshida, K., 2007. *Chemoterapy for Tumors: an Analysis of the Dynamics and a Study of Quadratic and Linear Optimal Control*. Mathematical Biosciences. 29: 292-315.

de Pinho, M.R., Ferreira, M.M., Ledzewicz, U. dan Schaettler, H., 2005. *A Model for Cancer Chemoterapy with State-Space Constrains*. Nonlinear Analysis. 63: e2591-e2602.

Itik, M., Salamci, M.U. dan Banks, S.P., 2009. *Optimal Control of Drug Therapy in Cancer Treatment*. Nonlinear Analysis. 71 (1): e1473-e1486.

Macdonald, F., Ford C.H.J. dan Casson A.G., 2005. *Molecular Biology of Cancer*, Second Edition. Garland Science/BIOS Scientific Publishers. London.

Martin, R.B., 1992. *Optimal Control Drug Scheduling of Cancer Chemoterapy*. Pergamon Press Ltd, Automatica. 28: 1113-1123.

Matveev, A.S. dan Savkin, A.V., 2002. *Application of Optimal Control Theory to Analysis of Cancer Chemoterapy Regimens.* Sistems & Control Letters. 46: 311-321.

Pinky, D., Vivek, D. dan Pistikopoulos, E.N., 2008. *Optimal Delivery of Chemotherapeutic Agents in Cancer*. Computers and Chemical Engineering. 32: 99-107.

Preziosi, L., 2003. *Cancer Modeling and Simulation.* Chapman & Hall / CRC Mathematical Biology and Medicine. New York.