

ANALISIS KESTABILAN MODEL MATEMATIKA IMMUNOTERAPI BCG PADA KANKER KANDUNG KEMIH

Liza Tridiana Mahardhika
Program Studi Pendidikan Matematika, FKIP
Universitas Wisnuwardhana Malang
E-mail: mahardhikaliza@gmail.com

ABSTRAK

Pada artikel ini dibahas tentang analisis kestabilan model matematika imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih. Model matematika yang dibangun menguji dua persamaan pertumbuhan pada sel kanker, yaitu model pertumbuhan logistik dan eksponensial. Berdasarkan hasil analisis, agar model stabil ke titik kesetimbangan bebas kanker, dosis BCG yang diberikan harus berada pada selang $\left[\frac{r}{p_2}, \frac{\mu}{p_4}\right]$. Di luar selang tersebut, model akan stabil ke titik kesetimbangan endemik jika dosis BCG kurang dari batas bawah selang atau stabil ke titik kesetimbangan efek samping jika dosis BCG terlalu tinggi. Khusus untuk model yang menggunakan persamaan logistik, besar populasi awal sel kanker juga mempengaruhi titik kesetimbangan model. Populasi awal sel kanker yang relatif tinggi menyebabkan model stabil ke titik kesetimbangan endemik meskipun diberikan dosis BCG yang tinggi.

Kata kunci: imunoterapi BCG, kanker kandung kemih, titik kesetimbangan, kestabilan

PENDAHULUAN

Kanker kandung kemih merupakan kanker yang agresif, sehingga akan berakibat fatal bagi penderitanya jika tidak diberikan penanganan sejak dini. Pada awalnya, sel kanker berkembang secara perlahan di dinding kandung kemih. Selanjutnya sel kanker menyebar ke abdomen dan organ-organ di dekatnya, seperti prostat, uterus, dan rectum.

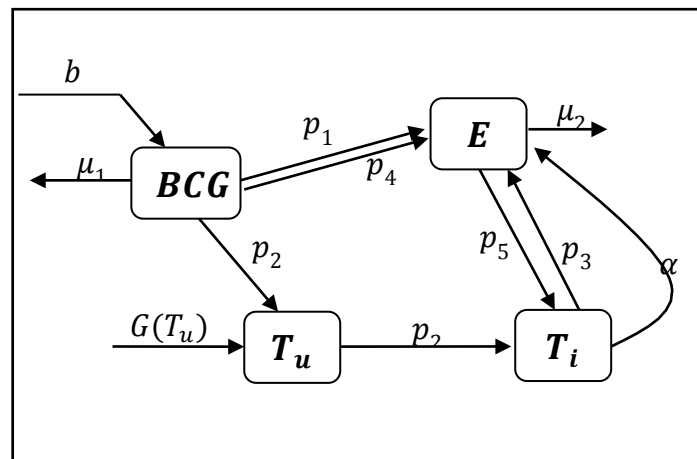
Penelitian medis menunjukkan bahwa pemberian imunoterapi BCG dapat menurunkan jumlah sel kanker pada kandung kemih secara signifikan. Imunoterapi BCG biasanya dikombinasikan dengan radioterapi atau kemoterapi agar hasil pengobatan yang diberikan lebih optimal. Meskipun tergolong terapi yang dapat memberikan efek samping cukup berbahaya, asalkan diberikan dalam dosis yang benar, penggunaan BCG untuk mengobati kanker kandung kemih tetap dilakukan ahli medis hamper di seluruh dunia karena efektifitas pengobatan ini (Lockyer, 2001). Untuk mengetahui pengaruh pemberian imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih dibangun model matematika yang merupakan sistem persamaan diferensial biasa non-linear yang terdiri dari persamaan laju pertumbuhan populasi BCG, laju pertumbuhan populasi sel efektor (sel imun), laju pertumbuhan populasi sel kanker yang telah terinfeksi BCG, dan laju pertumbuhan populasi sel kanker yang tidak terinfeksi BCG. Total populasi sel kanker kandung kemih dalam tubuh merupakan

jumlah sel kanker yang tidak terinfeksi BCG dan kanker yang terinfeksi BCG (Byrne dan S. Bunimovich-Mendrazitsky, 2008).

Model matematika yang menjelaskan interaksi kanker dan dinamika kekebalan tubuh dengan imunoterapi BCG dapat direpresentasikan sebagai sistem persamaan diferensial biasa nonlinear dengan empat variabel tak bebas yang meliputi BCG, sel efektor, sel kanker yang terinfeksi BCG dan sel kanker yang tidak terinfeksi BCG. Mendrazitsky dkk. pada 2007, memodelkan interaksi antara pertumbuhan kanker dan imunoterapi BCG dengan mengasumsikan laju pemberian vaksin BCG konstan. Pada artikel model tersebut diujikan pada dua persamaan pertumbuhan pada sel kanker, yaitu model pertumbuhan logistik dan eksponensial kemudian dianalisis kestabilannya.

Konstruksi Model

Model matematika dibangun melalui gambar model interaksi populasi yang meliputi populasi BCG (B), populasi sel efektor (E), populasi sel kanker yang terinfeksi BCG (T_i) dan populasi kanker yang tidak terinfeksi BCG (T_u). Pengaruh laju masing-masing populasi terhadap populasi lainnya disajikan dalam diagram interaksi pada Gambar 1.



Gambar 1. Diagram Interaksi

Misal $B(t)$, $E(t)$, $T_u(t)$, $T_i(t)$ berturut-turut menyatakan populasi BCG, sel efektor, sel kanker yang tidak terinfeksi BCG, dan sel kanker yang terinfeksi BCG pada waktu t (hari), maka laju populasi sel-sel tersebut dapat dinyatakan sebagai berikut.

1. Laju Perubahan Populasi BCG

BCG sebagai obat yang diberikan pada penderita kanker kandung kemih fase dangkal, diasumsikan diberikan secara konstan dengan tingkat b , dengan satuan c.f.u (*colony forming unit*)/hari. Laju bertambahnya BCG tersebut dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dB}{dt} = b.$$

BCG akan berkurang dengan tingkat p_1 akibat berinteraksi dengan sel imun di dalam tubuh. Secara matematis, penurunan populasi ini dapat ditulis sebagai

$$\frac{dB}{dt} = -p_1BE.$$

BCG yang diberikan ke dalam tubuh menuju dinding kandung kemih kemudian mengikat diri pada sel kanker dan menginfeksi. Pengikatan diri ini menyebabkan populasi BCG berkurang. Jika tingkat penurunan populasi BCG akibat berinteraksi dengan sel kanker dinyatakan dengan konstanta p_2 , maka laju populasi BCG dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dB}{dt} = -p_2BT_u.$$

Sebagai bakteri, BCG juga mengalami perkembangbiakan dan kematian. Namun, tingkat perkembangbiakan BCG dalam kandung kemih sangat lambat jika dibandingkan dengan tingkat kematiannya. Oleh karena itu, dalam model matematika yang dibentuk, tingkat perkembangbiakan ini diabaikan. Dengan demikian, jika tingkat kematian BCG dinyatakan dengan konstanta μ_1 , maka laju populasi BCG akibat kematian alami dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dB}{dt} = -\mu_1B.$$

Dari uraian di atas, maka secara matematis laju perubahan populasi BCG dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dB}{dt} = b - p_1BE - p_2BT_u - \mu_1B.$$

2. Laju Pertumbuhan Populasi Sel Efektor

BCG yang diberikan ke dalam tubuh akan mengaktifasi respon imun dari sel efektor. Aktivasi sel imun tersebut mengakibatkan jumlah sel efektor meningkat, dinyatakan dengan parameter p_4 , sehingga laju pertumbuhan sel efektor dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dE}{dt} = p_4BE.$$

BCG dalam kandung kemih mengikat dirinya pada sel kanker sehingga sel kanker tersebut dikatakan sebagai sel kanker yang terinfeksi BCG. Sel kanker yang telah terinfeksi BCG akan menstimulus sel efektor untuk lebih giat melawannya. Stimulus ini mengakibatkan tingkat pembelahan diri sel efektor bertambah dan mengakibatkan sel efektor merekrut sel imun-sel imun pembantu lain dari sumsum tulang untuk melawan sel kanker tersebut. Tingkat stimulus dari sel kanker terinfeksi BCG terhadap sel efektor dinyatakan dengan konstanta α , sehingga laju populasi sel efektor dirumuskan sebagai

$$\frac{dE}{dt} = \alpha T_i.$$

Sel efektor mempunyai masa hidup yang terbatas sehingga sel ini akan mengalami kematian dengan tingkat μ_2 . Dengan demikian, laju sel efektor akan berkurang mengikuti persamaan

$$\frac{dE}{dt} = -\mu_2E.$$

Sel efektor sebagai sel imun akan menjalankan tugasnya untuk membunuh sel kanker yang ada di dalam tubuh. Dalam model matematika yang digunakan, diasumsikan sel efektor hanya berinteraksi dengan sel kanker yang telah terinfeksi BCG karena tingkat interaksi sel efektor dengan sel kanker yang tidak terinfeksi

BCG relatif kecil sehingga dapat diabaikan. Saat terjadinya interaksi tersebut, sel efektor akan mengalami kematian akibat perlawanan sel kanker terinfeksi BCG. Jika tingkat pengurangan tersebut dinyatakan dalam p_5 , maka laju pengurangannya dapat ditulis sebagai

$$\frac{dE}{dt} = -p_5ET_i.$$

Dari uraian di atas, maka laju perubahan populasi sel efektor dapat dinyatakan dalam persamaan

$$\frac{dE}{dt} = p_4BE + \alpha T_i - \mu_2E - p_5ET_i.$$

3. Laju Perubahan Populasi Sel Kanker Terinfeksi

Sel efektor sebagai sel imun yang menjaga tubuh dari sel-sel berbahaya akan menjalankan perannya ketika sel efektor mengidentifikasi adanya sel kanker yang telah terinfeksi BCG. Akibat perlawanan sel imun terhadap sel kanker terinfeksi, maka populasi sel kanker terinfeksi akan mengalami pengurangan dengan tingkat p_3 . Secara matematis, uraian tersebut dapat dinyatakan sebagai

$$\frac{dT_i}{dt} = -p_3ET_i.$$

BCG yang diberikan ke dalam tubuh akan mengikat diri pada sel kanker yang tidak terinfeksi, sehingga sel kanker tersebut berubah menjadi sel kanker yang terinfeksi BCG. Tingkat berubahnya sel kanker dari tidak terinfeksi BCG menjadi terinfeksi BCG dinyatakan dengan konstanta p_2 , sehingga secara matematis laju populasi sel kanker terinfeksi BCG akan bertambah mengikuti persamaan

$$\frac{dT_i}{dt} = p_2BT_u.$$

Dari uraian di atas, maka total laju perubahan sel kanker terinfeksi dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dT_i}{dt} = p_2BT_u - p_4ET_i.$$

4. Laju Perubahan Populasi Sel Kanker Tidak Terinfeksi

Sel kanker yang belum terinfeksi akan mengalami pertumbuhan sehingga jumlah populasinya meningkat. Model matematika yang digunakan dalam skripsi ini menguji dua model pertumbuhan pada sel kanker yang tidak terinfeksi, yaitu model pertumbuhan logistik dan model pertumbuhan eksponensial. Secara umum, laju penambahan sel kanker tidak terinfeksi dinyatakan sebagai

$$\frac{dT_u}{dt} = G(T_u).$$

Sel kanker tidak terinfeksi akan berubah menjadi sel kanker terinfeksi setelah BCG mengikat diri pada sel kanker tersebut. Tingkat perubahan sel kanker akibat interaksi dengan BCG tersebut dinyatakan dengan tingkat p_2 , sehingga laju populasi sel kanker tidak terinfeksi akan berkurang mengikuti persamaan

$$\frac{dT_u}{dt} = -p_2BT_i.$$

Dari uraian di atas, maka total laju perubahan sel kanker tidak terinfeksi dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dT_u}{dt} = G(T_u) - p_2 BT_u.$$

Dengan demikian, model imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih memenuhi sistem persamaan diferensial non-linear

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} &= b - p_1 BE - p_2 BT_u - \mu_1 B \\ \frac{dE}{dt} &= p_4 BE + \alpha T_i - \mu_2 E - p_5 ET_i \\ \frac{dT_i}{dt} &= p_2 BT_u - p_3 ET_i \\ \frac{dT_u}{dt} &= G(T_u) - p_2 BT_u \end{aligned} \quad (1)$$

dengan $G(T_u)$ merupakan model pertumbuhan sel kanker yang memenuhi persamaan $G(T_u) = rT_u(1 - \beta T_u)$

untuk model logistik dan

$$G(T_u) = rT_u$$

untuk model pertumbuhan eksponensial. Konstanta r menyatakan tingkat pertumbuhan sel kanker dan β merupakan tingkat kematian akibat kompetisi dalam populasi. β^{-1} menyatakan kapasitas maksimum populasi dalam model logistik.

Model pada sistem persamaan (1) dapat diskalakan dengan mengambil

$$\begin{aligned} B' &= \frac{B}{B_0}, \\ E' &= \frac{E}{E_0}, \\ T_i' &= \frac{T_i B}{T_{i0}}, \\ T_u' &= \frac{T_u}{T_{u0}}, \\ t' &= \mu_1 t \\ b' &= \frac{b}{\mu_1 B_0}, \\ \alpha' &= \frac{\alpha}{\mu_1}, \\ r' &= \frac{r}{\mu_1}, \\ \mu &= \frac{\mu_2}{\mu_1}, \\ \beta' &= \beta T_{u0}, \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} p_1' &= \frac{p_1}{\mu_1} E_0, \\ p_2' &= \frac{p_2}{\mu_1} T_{u0}, \\ p_3' &= \frac{p_3}{\mu_1} E_0, \\ p_4' &= \frac{p_4}{\mu_1} B_0, \\ p_5' &= \frac{p_5}{\mu_1} T_{i0} \end{aligned}$$

dimana $B_0 = E_0 = T_{i_0} = T_{u_0} = 10^6$.

Penyederhanaan model imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih dengan menghilangkan notasi (') menghasilkan

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} &= B(-1 - p_1E - p_2T_u) + b \\ \frac{dE}{dt} &= E(-\mu + p_4B - p_5T_i) + \alpha T_i \\ \frac{dT_i}{dt} &= p_2BT_u - p_3ET_i \\ \frac{dT_u}{dt} &= T_u(-p_2B + r[1 - \beta T_u]) \end{aligned} \quad (2)$$

dimana untuk model pertumbuhan eksponensial, nilai $\beta = 0$. Nilai-nilai parameter yang digunakan pada sistem persamaan (2) disajikan pada Tabel 1.

Model Matematika Tanpa Imunoterapi

Model tanpa imunoterapi BCG hanya mempertimbangkan dua populasi, yaitu populasi sel efektor (E) dan populasi sel kanker tidak terinfeksi BCG (T_u), karena tanpa adanya masukan BCG ke dalam tubuh, mengakibatkan populasi BCG (B) dan sel kanker yang terinfeksi BCG (T_i) bernilai nol. Dengan mensubstitusikan $B = T_i = 0$ ke sistem persamaan (2), diperoleh

$$\frac{dE}{dt} = -\mu E \quad (3)$$

$$\frac{dT_u}{dt} = T_u(r[1 - \beta T_u]) \quad (4)$$

Dari persamaan (3) dan (4) dapat dilihat bahwa laju kedua populasi tidak mempengaruhi satu sama lain, sehingga penyelesaian analitik dari masing-masing persamaan dapat menunjukkan perilaku kedua populasi tersebut. Penyelesaian persamaan (3) menghasilkan

$$E(t) = E_0 e^{-\mu t} \quad (5)$$

dimana E_0 merupakan nilai awal populasi sel efektor. Penyelesaian persamaan tersebut menunjukkan bahwa untuk $t \rightarrow \infty$, populasi sel efektor akan menuju nilai nol.

Penyelesaian persamaan (4) menghasilkan

$$T_u(t) = \frac{T_{u_0} e^{rt}}{1 + \beta T_{u_0} e^{rt}}$$

Jika model pertumbuhan sel kanker yang digunakan adalah model pertumbuhan logistik. Sedangkan jika yang digunakan model pertumbuhan eksponensial ($\beta = 0$), penyelesaiannya mengikuti persamaan

$$T_u(t) = T_{u_0} e^{rt}$$

Persamaan (5) menunjukkan bahwa untuk $t \rightarrow \infty$, populasi sel kanker akan menuju nilai maksimum populasi model pertumbuhan logistik yaitu sebesar $\frac{1}{\beta}$. Sedangkan jika digunakan model pertumbuhan eksponensial, populasi sel kanker akan menuju nilai tak hingga untuk $t \rightarrow \infty$.

Model Matematika dengan Imunoterapi

1. Titik Kesetimbangan

Untuk kasus $b > 0$, titik kesetimbangan memenuhi $\frac{dB}{dt} = \frac{dT_u}{dt} = \frac{dT_i}{dt} = 0$, sehingga

$$\frac{dB}{dt} = B(-1 - p_1E - p_2T_u) + b = 0 \quad (6)$$

$$\frac{dE}{dt} = E(-\mu + p_4B - p_5T_i) + \alpha T_i = 0 \quad (7)$$

$$\frac{dT_i}{dt} = p_2BT_u - p_3ET_i = 0 \quad (8)$$

$$\frac{dT_u}{dt} = T_u(-p_2B + r[1 - \beta T_u]) = 0 \quad (9)$$

Dari persamaan (9) diperoleh

$$T_u^* = 0 \text{ atau } (-p_2B^* + r[1 - \beta T_u^*]) = 0 \quad (10)$$

$T_u^* = 0$ disubstitusikan ke persamaan (8) sehingga diperoleh $-p_3E^*T_i^* = 0$

$E^* = 0$ atau $T_i^* = 0$.

Jika $E^* = 0$ disubstitusikan ke persamaan (7) dan (6) akan didapatkan

$$\alpha T_i^* = 0$$

$$T_i^* = 0$$

dan

$$-B^* + b = 0$$

$$B^* = b$$

diperoleh titik kesetimbangan $(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) = (b, 0, 0, 0)$. Sedangkan jika nilai $T_i^* = 0$ disubstitusikan ke persamaan (7) diperoleh

$$E^*(-\mu + p_4B^*) = 0$$

$$E^* = 0 \text{ atau } B^* = \frac{\mu}{p_4}.$$

Untuk $B^* = \frac{\mu}{p_4}$, persamaan (6) menjadi

$$E^* = \frac{bp_4}{p_1\mu} - \frac{1}{p_1}.$$

Dengan demikian, diperoleh titik kesetimbangan kedua yaitu

$$(B^*, E^*, T_i^*, T_u^*) = \left(\frac{\mu}{p_4}, \frac{bp_4}{p_1\mu} - \frac{1}{p_1}, 0, 0\right).$$

Dari persamaan (10), jika diambil $-p_2B^* + r[1 - \beta T_u^*] = 0$ maka diperoleh

$$B^* = \frac{r[1 - \beta T_u^*]}{p_2} = B^*_1 \quad (11)$$

pada model pertumbuhan logistik. Sedangkan untuk model pertumbuhan eksponensial diperoleh

$$B^* = \frac{r}{p_2} = B^*_2.$$

Selanjutnya, akan ditentukan titik kesetimbangan ketiga untuk model pertumbuhan logistik. Nilai B^*_1 pada persamaan (11) digunakan untuk mendapatkan E^* dengan mensubstitusikan B^*_1 ke persamaan (6) sehingga

$$E^* = \frac{b - B^*_1 - p_2T_u^*B^*_1}{p_1B^*_1} = E^*_1$$

Selanjutnya, B^*_1 dan E^*_1 disubstitusikan ke persamaan (7) sehingga diperoleh

$$T_i^* = \frac{E^*_1(\mu - p_4 B^*_1)}{(\alpha - p_5 E^*_1)} = T_{i\ 1}^*$$

Karena $B^*_1, E^*_1, T_{i\ 1}^*$ merupakan fungsi dari T_u^* maka dengan mensubstitusikan $B^*_1, E^*_1, T_{i\ 1}^*$ ke persamaan (8), dapat ditemukan nilai T_u^* yang merupakan akar persamaan tersebut. Dengan demikian, diperoleh titik kesetimbangan yang ke tiga jika pertumbuhan sel kanker menggunakan model pertumbuhan logistik, yaitu

$$(B^*_1, E^*_1, T_{i\ 1}^*, T_u^*_1) = \left(\frac{r[1 - \beta T_u^*]}{p_2}, \frac{b - B^*_1 - p_2 T_u^* B^*_1}{p_1 B^*_1}, \frac{E^*_1(\mu - p_4 B^*_1)}{(\alpha - p_5 E^*_1)}, T_u^*_1 \right).$$

Jika fungsi pertumbuhan menggunakan model eksponensial, maka titik kesetimbangan model yang ketiga diperoleh dengan mensubstitusikan B^*_2 ke persamaan (8), diperoleh

$$E^* = \frac{r T_u^*}{p_3 T_i^*} = E^*_2 \quad (13)$$

Selanjutnya B^*_2 dan E^*_2 disubstitusikan ke persamaan (6) sehingga diperoleh

$$T_u^* = \frac{(-r + b p_2) p_3 T_i^*}{r(r p_1 + p_2 p_3 T_i^*)} = T_{u\ 2}^* \quad (14)$$

Nilai $B^*_2, E^*_2, T_{u\ 2}^*$ disubstitusikan ke persamaan (7) sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} T_{i\ 2}^* &= \frac{1}{2\alpha p_2 p_3} \left[-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5 \right. \\ &\quad \left. \pm \sqrt{(\alpha r p_1 + r p_5 - b p_2 p_5)^2 + 4\alpha p_3 (\mu b p_2^2 - b r p_2 p_4 + p_4 r^2 - p_2 r \mu)} \right] \end{aligned} \quad (15)$$

Jadi, titik kesetimbangan yang ketiga untuk model pertumbuhan eksponensial yaitu $(B^*_2, E^*_2, T_{i\ 2}^*, T_{u\ 2}^*)$ yang diberikan pada persamaan (12) sampai dengan (15).

2. Analisis Kestabilan

Untuk mengetahui perilaku populasi di sekitar titik kesetimbangan, perlu dilakukan linearisasi pada sistem di sekitar titik kesetimbangan. Matriks Jacobi sistem persamaan (2) adalah

$$J = \begin{pmatrix} a_{11} & a_{12} & 0 & a_{14} \\ a_{21} & a_{22} & a_{23} & 0 \\ a_{31} & a_{32} & -p_3 E^* & a_{34} \\ a_{41} & 0 & 0 & a_{44} \end{pmatrix}$$

dengan

$$\begin{aligned} a_{11} &= -1 - p_2 T_u^* - p_1 E^* & a_{12} &= -p_1 B^* \\ a_{14} &= -p_2 B^* & a_{21} &= p_4 E^* \\ a_{22} &= -\mu + p_4 B^* - p_5 T_i^* & a_{23} &= \alpha - E^* p_5 \\ a_{31} &= p_2 T_u^* & a_{32} &= -p_3 T_i^* \\ a_{33} &= -p_3 E^* & a_{34} &= p_2 B^* \\ a_{41} &= -p_2 T_u^* & a_{44} &= -p_2 B^* + r - 2r\beta T_u^* \end{aligned}$$

Dengan mensubstitusikan titik kesetimbangan ke dalam matriks J , maka matriks J akan merepresentasikan matriks koefisien sistem yang telah dilinearkan di sekitar titik kesetimbangan.

Dari Tabel (2), model dengan imunoterapi BCG mempunyai tiga titik kesetimbangan. Titik kesetimbangan K_1 dan K_2 merupakan titik kesetimbangan yang ada pada sistem persamaan yang menggunakan model pertumbuhan logistik maupun model pertumbuhan eksponensial. Sedangkan titik kesetimbangan K_3 hanya ada pada sistem persamaan yang menggunakan model pertumbuhan logistik dan titik kesetimbangan K_4 ada pada sistem persamaan yang menggunakan model eksponensial saja.

Jika $K_1 = (b, 0, 0, 0)$ disubstitusikan ke matriks Jacobi J , akan diperoleh

$$J(K_1) = \begin{pmatrix} -1 & -p_1b & 0 & -b \\ 0 & -\mu + p_4b & \alpha & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & -p_2b + r \end{pmatrix} \quad (16)$$

Karena $J(K_1)$ merupakan matriks segitiga atas, maka diperoleh nilai eigen $\lambda_1 = -1$, $\lambda_2 = -\mu + p_4b$, $\lambda_3 = 0$, $\lambda_4 = -p_2b + r$. Terlepas dari $\lambda_3 = 0$, agar titik kesetimbangan K_3 stabil, seluruh nilai eigen harus bernilai negatif. Oleh karena itu, agar λ_2 dan λ_4 selalu bernilai negatif, harus memenuhi kriteria

$$\frac{r}{p_2} < b < \frac{\mu}{p_4} \quad (17)$$

Karena terdapat nilai eigen yang bernilai nol, maka analisis linierisasi tidak dapat menyimpulkan jenis kestabilan titik kesetimbangan tersebut, sehingga untuk mengetahui jenis kestabilannya dapat dilakukan dengan pengujian terhadap fungsi Lyapunov. Analisis linearisasi dari sistem persamaan (2) di sekitar titik kesetimbangan menunjukkan bahwa $B^* = b$ dan $T_u^* = 0$ untuk $t \rightarrow \infty$. Dengan demikian, persamaan (2) dapat direduksi menjadi

$$\begin{aligned} \frac{dB}{dt} &= p_1bE \\ \frac{dE}{dt} &= E(-\mu + p_4B - p_5T_i^*) + \alpha T_i^* \\ \frac{dT_i^*}{dt} &= -p_3E^*T_i^* \end{aligned} \quad (18)$$

Dari sistem persamaan (18), karena laju B tidak mempengaruhi populasi E dan T_i maka fungsi Lyapunov yang diuji hanya bergantung pada E dan T_i saja. Misal diberikan fungsi Lyapunov sebagai berikut

$$V(E, T_i) = \frac{E^2}{2} + gT_i \quad (19)$$

dengan g sebarang konstanta dan $V(E, T_i)$ definit positif di R^2_+ dengan $V(0, 0) = 0$.

$$\frac{dV(E, T_i)}{dt} = -\mu E^2 + p_4bE^2 - p_5T_i^*E^2 + (\alpha - gp_3)E^*T_i^*$$

Dengan mengambil $g = \frac{\alpha}{p_3} > 0$ maka

$$\frac{dV(E, T_i)}{dt} = E^2(p_4b - \mu) - p_5T_i^*E^2$$

Agar titik kesetimbangan dapat dikatakan stabil Lyapunov, maka haruslah $p_4 b < \mu$ sehingga

$$\frac{dV(E, T_i)}{dt} = E^2(p_4 b - \mu) - p_5 T_i^* E^2 < 0 \quad (20)$$

Hal ini bersesuaian dengan kriteria pada pertidaksamaan (19) yang merupakan syarat agar nilai eigen bernilai negatif. Jadi, titik kesetimbangan K_1 akan bersifat stabil asimtotik lokal jika kriteria (17) terpenuhi.

Selanjutnya, untuk titik kesetimbangan $K_2 = (\frac{\mu}{p_4}, \frac{bp_4 - \mu}{\mu p_1}, 0, 0)$, jika disubstitusikan ke matriks J maka

$$J(K_2) = \begin{pmatrix} a_1 & a_2 & 0 & a_3 \\ a_4 & 0 & a_5 & 0 \\ 0 & 0 & a_6 & a_7 \\ 0 & 0 & 0 & a_8 \end{pmatrix}, \quad (21)$$

dengan

$$\begin{aligned} a_1 &= -\frac{bp_4}{\mu}, \\ a_2 &= -\frac{p_1 \mu}{p_4}, \\ a_3 &= -\frac{p_2 \mu}{p_4}, \\ a_4 &= p_4 \left(\frac{bp_4 - \mu}{\mu p_1} \right), \\ a_5 &= \alpha - p_5 \left(\frac{bp_4 - \mu}{\mu p_1} \right), \\ a_6 &= -p_3 \left(\frac{bp_4 - \mu}{\mu p_1} \right), \\ a_7 &= -\frac{p_2 \mu}{p_4}, \\ a_8 &= -\frac{p_2 \mu}{p_4} + r \end{aligned}$$

Nilai eigen dari (21) diperoleh dengan menyelesaikan

$$\begin{vmatrix} a_1 - \lambda & a_2 & 0 & a_3 \\ a_4 & -\lambda & a_5 & 0 \\ 0 & 0 & a_6 - \lambda & a_7 \\ 0 & 0 & 0 & a_8 - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (22)$$

sehingga

$$\lambda_1 = a_6 = -p_3 \left(\frac{bp_4 - \mu}{\mu p_1} \right) \quad (23)$$

$$\lambda_2 = a_8 = -\frac{p_2 \mu}{p_4} + r \quad (24)$$

$$\lambda_3 = \frac{-bp_4 + \sqrt{b^2 p_4^2 + 4\mu^3 - 4bp_4 \mu^2}}{2\mu} \quad (25)$$

$$\lambda_4 = \frac{-bp_4 - \sqrt{b^2 p_4^2 + 4\mu^3 - 4bp_4 \mu^2}}{2\mu} \quad (26)$$

Agar titik kesetimbangan K_2 stabil, λ_1 , λ_2 dan λ_3 harus bernilai negatif, sehingga dari persamaan (23) diperoleh

$$b > \frac{\mu}{p_4} \quad (27)$$

Sedangkan dari (24) diperoleh

$$r < \frac{p_2 \mu}{p_4} \quad (28)$$

Dan dari persamaan (25) diperoleh

$$b > \frac{\mu}{p_4} \quad (29).$$

Jadi, titik kesetimbangan K_2 akan bersifat stabil asimtotik lokal jika memenuhi kriteria-kriteria pada pertidaksamaan (27), (28), (29).

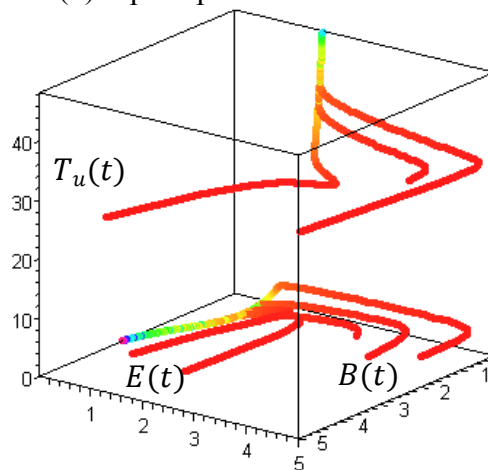
Sistem persamaan (2) yang menggunakan model pertumbuhan logistik terdapat satu titik kesetimbangan lagi, yaitu titik kesetimbangan $K_5 = (B^*_1, E^*_1, T_{i1}^*, T_{u1}^*)$ dimana

$$B^*_1 = \frac{r[1-\beta T_{u1}^*]}{p_2},$$

$$E^*_1 = \frac{b-B^*_1-p_2 T_{u1}^* B^*_1}{B^*_1},$$

$$T_{i1}^* = \frac{E^*_1(\mu-p_4 B^*_1)}{(\alpha-p_5 E^*_1)}.$$

Karena kompleksitas dari titik kesetimbangan, analisis linearisasi untuk mengetahui jenis kestabilan titik kesetimbangan tersebut sulit dilakukan. Maka dari itu, jenis kestabilan titik kesetimbangan ini dapat diketahui melalui gambar potret fase sistem persamaan diferensial (2) seperti pada Gambar 2.



Gambar 2 Potret Fase untuk Sistem Persamaan dengan Model Pertumbuhan Logistik

Gambar 2 merupakan potret fase jika diambil nilai $b = 3$. Berdasarkan kriteria pada persamaan (17), dengan mengambil $b = 3$, sistem akan stabil ke titik kesetimbangan bebas penyakit, dimana pada Gambar 2 titik tersebut berada di daerah $T_u(t) = 0$. Namun, dari gambar potret fase terdapat titik kesetimbangan lain yang berada di daerah $T_u(t) > 0$. Koordinat titik kesetimbangan ini nilainya bersesuaian dengan nilai dari titik kesetimbangan K_3 jika disubstitusikan nilai

$b = 3$ dan nilai-nilai parameter lain mengikuti Tabel 1, yaitu

$$B^*_1 = 0,1778 ,$$

$$E^*_1 = 1,7145 ,$$

$$T_{i1}^* = 1,2943$$

Dan

$$T_{u\ 1}^* = 48,168.$$

Hal ini membuktikan bahwa titik kesetimbangan K_3 bersifat stabil jika nilai awal yang diberikan relatif besar. Sedangkan jika nilai awal yang diberikan kecil, titik kesetimbangan K_3 akan kehilangan kestabilannya dan sistem akan stabil ke titik kesetimbangan $K_1 = (b, 0, 0, 0)$.

Untuk sistem persamaan yang menggunakan model pertumbuhan eksponensial, juga terdapat satu titik kesetimbangan lagi yaitu

$$K_4 = (B^*_2, E^*_2, T_{u\ 2}^*, T_{i\ 2}^*),$$

dimana

$$B^*_2 = \frac{r}{p_2},$$

$$E^*_2 = \frac{rT_{u\ 2}^*}{p_3T_{i\ 2}^*},$$

$$T_{u\ 2}^* = \frac{(-r + bp_2)p_3T_{i\ 2}^*}{r(rp_1 + p_2p_3T_{i\ 2}^*)},$$

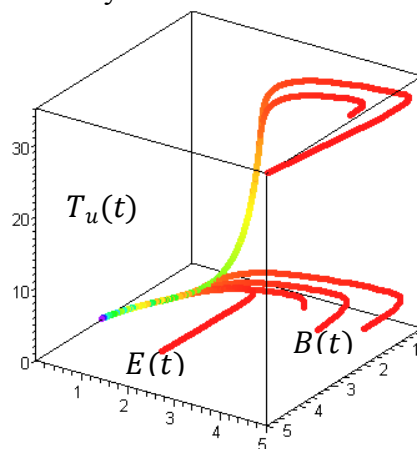
$$T_{i\ 2}^* =$$

$$\frac{1}{2\alpha p_2 p_3} \left[-\alpha r p_1 - r p_5 + b p_2 p_5 \pm \sqrt{(\alpha r p_1 + r p_5 - b p_2 p_5)^2 - 4\alpha p_3 (\mu b p_2^2 - b r p_2 p_4 + p_4 r^2 - p_2 r \mu)} \right]$$

Karena masing-masing titik kesetimbangan menyatakan populasi, maka titik kesetimbangan tersebut harus bernilai positif, sehingga dari $T_{u\ 2}^*$ diperoleh

$$b > \frac{r}{p_2} \tag{20}$$

Pertidaksamaan (20) merupakan kriteria agar titik kesetimbangan K_6 eksis. Karena kompleksitas dalam pencarian nilai eigen untuk titik kesetimbangan ini, jenis kestabilannya dapat diketahui melalui gambar potret fase. Jika diambil nilai $b = 3$, gambar potret fase untuk sistem persamaan (2) yang menggunakan model pertumbuhan eksponensial ditunjukkan pada Gambar 3. Dari gambar potret fase terlihat bahwa untuk sebarang nilai awal yang diberikan, titik kesetimbangan K_4 tidak pernah stabil karena sistem hanya akan stabil ke titik kesetimbangan K_1 .



Gambar 3 Potret Fase Untuk Sistem Persamaan dengan Model Pertumbuhan Eksponensial

Tabel 1. Nilai Parameter

Parameter	Nilai Awal	Nilai Setelah Penyekalaan
μ_1	0,1	-
μ_2	0,041	0,41
p_1	$1,25 \times 10^{-7}$	1,25
p_2	$0,285 \times 10^{-7}$	0,285
p_3	$1,1 \times 10^{-7}$	1,1
p_4	$0,12 \times 10^{-7}$	0,12
p_5	$0,03 \times 10^{-8}$	0,003
α	0,052	0,52
β	$0,11 \times 10^{-7}$ - 2×10^{-8}	0,01-0,02
r	0,012 (L) 0,0028 (E)	0,12 (L) 0,028 (E)
b	$10^5 - 10^6$	1-10

KESIMPULAN

Model pertumbuhan kanker kandung kemih dengan imunoterapi BCG berupa sistem persamaan diferensial nonlinear dengan empat variabel tak bebas. Jenis-jenis titik kesetimbangan model dan kestabilannya adalah sebagai berikut.

Tabel 2. Titik Kesetimbangan Model

Model Pertumbuhan	b	Titik Kesetimbangan	Jenis Kestabilan
E dan L	$b = 0$	K_1 (bebas penyakit)	Tak stabil
L		K_2 (endemik)	Stabil
E dan L	$b > 0$	K_3 (bebas penyakit)	Stabil lokal
E dan L		K_4 (efek samping)	Stabil lokal
L		K_5 (endemik)	Stabil
E		K_6 (endemik)	Tak stabil

DAFTAR PUSTAKA

Byrne, H. dan S. Bunimovich-Mendrazitsky. 2008. *Mathematical Model of Pulsed Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer*. Israel: Bulletin of Mathematical Biology.

Lockyer, Richard. 2001. *BCG Immunotherapy for Superficial Bladder Cancer*. UK: Journal of The Royal Society Medicine.

Stone, L. dan S. Bunimovich-Mendrazitsky. 2007. *Mathematical Model of BCG Immunotherapy in Superficial Bladder Cancer*. Israel: Bulletin of Mathematical Biology.