

## Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif

Siti Sakinah Mawaddah\*, Usman Pagalay, Ach. Nasichuddin

Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim  
Malang, Indonesia

sakinahmawaddah846@gmail.com\*, usmanpagalay@yahoo.co.id, achmadnashichuddin@uin-malang.ac.id

### Abstrak

Kanker prostat merupakan jenis kanker yang terjadi pada pria dan membutuhkan pendekatan terapi yang efektif. Pengobatan kanker prostat tergantung pada tingkat stadium saat didiagnosis. Pada stadium lanjut kanker prostat dapat diobati dengan terapi hormon seperti kemoterapi yang kemudian diikuti dengan terapi vaksin yang bertujuan untuk membantu meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker prostat. Model ini terdiri dari sistem persamaan diferensial biasa dengan lima variabel yang digunakan, antara lain yaitu sel kanker prostat yang bergantung pada androgen, sel kanker prostat yang tidak bergantung pada androgen, sel dendritik, sel efektor, dan vaksin kuratif. Kemudian dihasilkan dua kondisi titik kesetimbangan, ketika tanpa vaksin ( $q = 0$ ) untuk kondisi bebas penyakit  $Y_0$  dan kondisi endemik  $Y_1$ , kemudian ketika dengan vaksin ( $q > 0$ ) terdapat tiga kondisi kesetimbangan yaitu bebas penyakit  $Y_2$ , efek samping  $Y_3$  dan eksis lokal antara sel kanker prostat dengan vaksin  $Y_4$ . Dari hasil analisis kestabilan dari setiap titik kesetimbangan menunjukkan ketika ( $q = 0$ ), untuk kondisi  $Y_0$  bersifat asimtotik global, sedangkan kondisi  $Y_1$  bersifat stabil karena nilai eigen bernilai negatif. Ketika  $q > 0$  untuk kondisi  $Y_2$  bersifat tidak stabil karena dua akar positif, kemudian untuk kondisi  $Y_3$  bersifat asimtotik global dan untuk kondisi  $Y_4$  bersifat asimtotik lokal karena semua nilai eigen bernilai negatif. Simulasi numerik dari titik kesetimbangan yang didapatkan dengan menggunakan metode *runge-kutta* orde empat sesuai nilai parameter  $q$  yang berbeda menunjukkan bahwa semakin besar sel dendritik dan sel efektor yang diaktifkan semakin besar juga vaksin yang masuk ke dalam tubuh, maka mengakibatkan sel kekebalan tubuh akan melawan sel kanker prostat.

**Kata kunci:** Analisis Dinamik; Sel Kanker prostat; Sel dendritik; Sel Efektor; Vaksin Kuratif; Analisis Kestabilan.

### Abstract

Prostate cancer is a type of cancer that occurs in men and requires an effective therapeutic approach. Treatment of prostate cancer depends on the stage at diagnosis. In advanced stages of prostate cancer can be treated with hormone therapy such as chemotherapy which is then followed by vaccine therapy which aims to help increase the body's immune system response to prostate cancer cells. This model consists of a system of ordinary differential equations with five variables used, including androgen-dependent prostate cancer cells, androgen-independent prostate cancer cells, dendritic cells, effector cells, and curative vaccines. Then two equilibrium point conditions are produced, when there is no vaccine ( $q = 0$ ) for disease free conditions  $Y_0$  and endemic conditions  $Y_1$ , then when the vaccine ( $q > 0$ ) there are three equilibrium conditions namely disease free  $Y_2$ , side effects  $Y_3$  and local existence between prostate cancer cells with vaccine  $Y_4$ . The results of the stability analysis for each equilibrium point show that when ( $q = 0$ ), the condition  $Y_0$  is global asymptotic, while the condition  $Y_1$  is stable because the eigenvalue is negative. When  $q > 0$  for the condition  $Y_2$  it is unstable because the two roots are positive, then for the condition  $Y_3$  it is global asymptotic and for the condition  $Y_4$  it is asymptotically local because all the eigenvalues are negative. The numerical simulations of equilibrium points obtained using the fourth order *runge-kutta* method according to different  $q$  parameter values show that the larger the dendritic cells and effector cells activated, the greater the vaccine that enters the body, resulting in immune cells that will fight prostate cancer cells.

**Keywords:** Dynamic Analysis; Prostate Cancer Cells; Dendritic Cells; Effector Cells; Curative Vaccines; Stability Analysis.

## PENDAHULUAN

Kanker prostat merupakan jenis kanker yang terjadi pada pria dan membutuhkan pendekatan terapi yang efektif. Kanker prostat biasanya tumbuh perlahan dan awanya terbatas pada prostat, namun dalam beberapa kasus, kanker prostat ini dapat menjadi agresif dan menyebar ke bagian lain tubuh. Pengobatan kanker prostat tergantung pada tingkat stadium saat didiagnosis. Pada stadium lanjut kanker prostat dapat diobati dengan terapi hormon seperti kemoterapi yang kemudian diikuti dengan terapi vaksin yang bertujuan untuk membantu meningkatkan respons sistem kekebalan tubuh terhadap sel kanker prostat [1].

Model sel kanker prostat pada penelitian ini melibatkan *Vaksin Kuratif* sebagai variabel ( $V$ ), di mana vaksin ini dapat merangsang respons imun yang efektif terhadap sel kanker prostat dari jaringan tubuh, dengan tujuan untuk merangsang kekebalan tubuh dan menghancurkan sel kanker prostat secara signifikan. *Sel Dendritik* ( $T$ ) berfungsi dalam mengaktifkan respons imun tubuh. Selanjutnya terdapat *Sel Efektor* ( $E$ ) akan merangsang respons imun pasien, yang berfungsi untuk menghancurkan sel kanker prostat. *Sel Kanker Prostat Yang Bergantung pada Androgen* ( $A_d$ ) berpotensi untuk menghilangkan sel kanker yang tersisa, sedangkan *sel kanker prostat yang tidak bergantung pada Androgen* ( $A_i$ ) akan digunakan untuk membuktikan kemanjuran vaksin kuratif pada pasien kanker prostat.

Vaksin kuratif diberikan sebagai obat bagi penderita kanker prostat, diberikan dengan disuntikkan ke jaringan tubuh dengan jumlah konsentrasi dosis vaksin ( $q$ ). Vaksin akan mengalami pengurangan ( $r$ ) karena telah berinteraksi dengan sel imun di dalam tubuh. Vaksin yang telah dimasukkan ke dalam tubuh akan mengaktifasi sel dendritik dari sel efektor ( $\rho$ ), sehingga mengakibatkan sel dendritik mengalami tingkat kematian alami pada sel efektor ( $n$ ). Sel efektor yang bertugas untuk membunuh sel kanker yang ada di dalam tubuh yang memiliki masa hidup yang terbatas, dengan tingkat kematian ( $z$ ) akibat adanya perlawanan pada sel efektor dengan sel dendritik ( $c$ ). Pertumbuhan ( $y_1$ ) dari sel kanker prostat yang bergantung pada androgen dengan kapasitas tampungnya ( $g$ ) yaitu beban sel kanker maksimal. Sel kanker prostat berkurang karena sel kanker prostat dimusnahkan oleh sel efektor dan dimasukkan melalui vaksin pada laju ( $\eta_1$ ) dan ( $\eta_2$ ). Perubahan sel kanker prostat yang bergantung pada androgen berkurang karena tingkat mutasi ( $\mu$ ) yang mengalami tingkat kematian alami ( $b$ ) pada sel kanker prostat yang bergantung pada androgen.

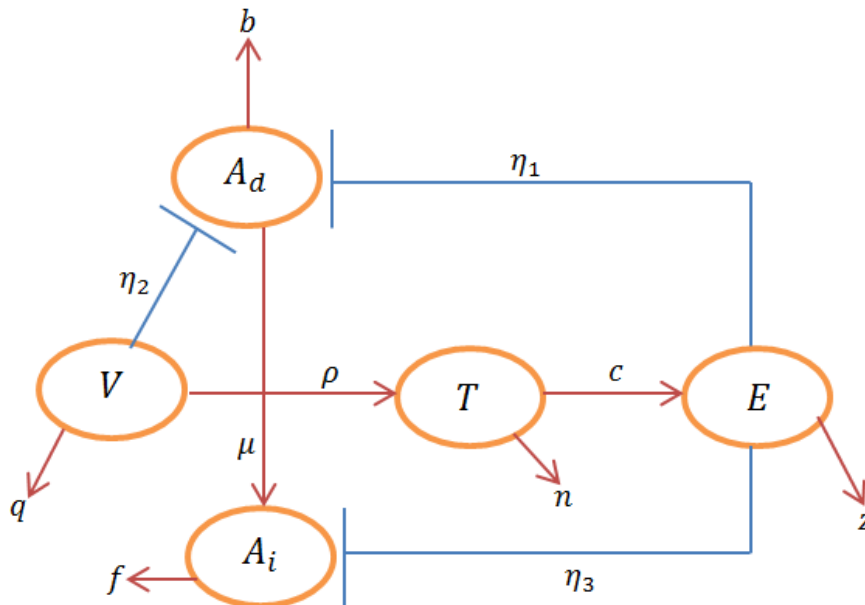
Pemodelan matematika ini membantu dalam memprediksi dari perawatan terhadap pasien. Terdapat beberapa penelitian sebelumnya di antaranya penelitian oleh [2] pengembangan model matematika yang memprediksi hasil terapi hormon untuk kanker prostat. Sedangkan [3] menjelaskan tentang model matematika terapi kombinasi kanker dengan vaksin kanker dan pemeriksaan penghambat imun, dan [4] yang menerangkan mengenai model matematika pada prediksi kemanjuran pengobatan untuk kanker prostat. Pada artikel [5] menjelaskan pemodelan matematika pada dinamika kanker prostat dengan vaksin kuratif, di mana penelitian tersebut, menekankan dalam pengembangan model matematika yang digunakan untuk menganalisis dinamika kanker prostat dan efek dari vaksin kuratif. Penulis mendapatkan motivasi untuk mengembangkan model sel kanker prostat dari artikel [5] dengan cara menyimulasikan analisis dinamik model sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif tanpa vaksin dan dengan vaksin, dinamika imun untuk kasus penerapan vaksin yang berkelanjutan, dan juga mempelajari interaksi dengan sistem lima persamaan diferensial biasa non linier. Sehingga penelitian ini berjudul "*Analisis Dinamik Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif*".

Berikut merupakan model yang digunakan :

$$\begin{aligned} \frac{dA_d(t)}{dt} &= y_1 A_d(t) \left(1 - \frac{A_d(t)}{g}\right) - \eta_1 A_d(t) E - \mu A_d(t) - \eta_2 V(t) A_d(t) - b A_d(t) \\ \frac{dA_i(t)}{dt} &= y_2 A_i(t) \left(1 - \frac{A_i(t)}{h}\right) - \eta_3 A_i(t) E(t) + \mu A_d(t) - f A_i(t) \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= s + T(t)(\rho V(t) - n) \\ \frac{dE(t)}{dt} &= cT(t) - zE(t) \\ \frac{dV(t)}{dt} &= q - rV(t) \end{aligned} \quad (1)$$

Adapun diagram kompartemen dari model ini digambarkan sebagai berikut :



Gambar 1 Diagram Kompartemen dengan tanda panah warna merah menunjukkan indikasi aktivasi, dan panah yang diblok (warna biru) menunjukkan indikasi pemusnahan.

## METODE

### Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini menggunakan penelitian kualitatif sebagai metode analisisnya. Penelitian kualitatif berfokus untuk mengamati fenomena dan mendapatkan pemahaman yang lebih dalam tentang maknanya. Dalam penelitian kualitatif, kekuatan kata dan kalimat yang digunakan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap analisis. Dalam nada yang sama, proses dan signifikansi temuan berada di jantung penelitian kualitatif. Penelitian kualitatif lebih eksploratif karena tujuannya adalah untuk mengungkap ide-ide baru, perspektif, atau bahkan teori. Karena studi ini berfokus pada pemahaman yang unik dan spesifik, maka tidak selalu berupaya menerapkan temuannya pada konteks lain.

### Pra Penelitian

Pra penelitian yang dilakukan oleh penulis adalah mempelajari serta mengkaji beberapa jurnal dan referensi lain yang berkaitan dengan materi mengenai analisis dinamik model sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif. Maka dalam penelitian ini penulis akan mempelajari bagaimana proses penyembuhan sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif.

### Tahapan Penelitian

1. Menganalisis perilaku pada model kanker sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif. Tahapan yang dilakukan yaitu :
  - a. Menentukan titik kesetimbangan.
  - b. Menentukan bilangan reproduksi dasar ( $R_0$ ).
  - c. Menentukan matriks Jacobian setelah itu menetapkan nilai eigen.

- d. Melakukan kestabilan terhadap model sel kanker prostat.
- 2. Melakukan simulasi numerik dengan menggunakan metode *runge-kutta* orde empat dengan bantuan *software* Matlab dan parameter pada tabel (2).

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**1. Analisis Dinamik Model**

Nilai awal dari variabel dan parameter yang digunakan pada model matematika Sel kanker prostat dengan terapi vaksin kuratif Sesuai yang dituliskan oleh Salim, dkk (2021) sebagai berikut :

Tabel 1 Nilai Awal Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif

Variabel	Keterangan	Nilai Awal
$A_d(t)$	Banyaknya Populasi Sel Kanker Prostat Yang Bergantung Pada Androgen Terhadap Waktu	10-20
$A_i(t)$	Banyaknya Populasi Sel Kanker Prostat Yang Tidak Bergantung Pada Androgen Terhadap Waktu	1-10
$V(t)$	Banyaknya Populasi Vaksin Kuratif Terhadap Waktu	0
$T(t)$	Banyaknya Populasi Sel Dendritik Terhadap Waktu	0.1-0.001
$E(t)$	Banyaknya Populasi Sel Efektor Terhadap Waktu	0.1-0.001

Tabel 2 Nilai Parameter Model Sel Kanker Prostat dengan Terapi Vaksin Kuratif

Parameter	Keterangan	Nilai	Satuan	Sumber
$y_1$	Laju pertumbuhan sel kanker prostat $A_d$	0.01	Per hari	[2]
$y_2$	Laju pertumbuhan sel kanker prostat $A_i$	0.2	Per hari	[5]
$\mu$	Laju perubahan sel kanker $A_d$ ke $A_i$	0.00005	Per hari	[3]
$\rho$	Laju pengaktifan sel dendritik oleh vaksin	0.0065	Per hari	[5]
$\eta_1$	Laju kematian sel kanker prostat $A_d$ oleh sel efektor	0.2	Per hari	[5]
$\eta_2$	Tingkat penekanan ada vaksin ke sel kanker prostat $A_d$	$10^{-8}$	Per hari	[5]
$\eta_3$	Laju kematian sel kanker prostat $A_i$ oleh sel efektor	0.0001	Per hari	[5]
$q$	Dosis vaksin	5 – 20	Per sel	[2]
$z$	Laju kematian alami sel efektor	0.168	Per hari	[5]
$g$	Daya tampung sel kanker prostat $A_d$	$1.2 \times 10^7$	Per sel	[5]
$h$	Daya tampung sel kanker prostat $A_i$	$1.4 \times 10^7$	Sel	[5]
$s$	Sumber sel dendritik	2	Sel/hari	[5]

$b$	Laju kematian alami sel kanker prostat $A_d$	0.17	Per hari	[2]
$f$	Laju kematian alami sel kanker prostat $A_i$	0.17	Per hari	[5]
$n$	Laju kematian alami sel dendritik	1	Per hari	[2]
$r$	Laju pengurangan pada vaksin	2.6	Per hari	[5]
$c$	Laju penyembuhan sel efektor oleh sel dendritik	2.3	Per hari	[5]

## 2. Menentukan Titik Kesetimbangan

Titik kesetimbangan suatu sistem adalah titik di mana sistem tidak berubah terhadap waktu. Titik kesetimbangan dibagi menjadi dua kondisi yaitu titik kesetimbangan ketika kondisi tanpa vaksin kuratif ( $q = 0$ ) dan kondisi ketika dengan vaksin kuratif ( $q > 0$ ), setiap persamaan dalam sistem persamaan (1) harus sama dengan nol, atau

$$\frac{dA_d}{dt} = 0, \frac{dA_i}{dt} = 0, \frac{dT}{dt} = 0, \frac{dE}{dt} = 0, \frac{dv}{dt} = 0.$$

Sehingga persamaan (1) menjadi :

$$y_1 A_d \left(1 - \frac{A_d}{g}\right) - \eta_1 E A_d - \eta_2 V A_d - \mu A_d - b A_d = 0 \quad (2)$$

$$y_2 A_i \left(1 - \frac{A_i}{h}\right) - \eta_3 E A_i - f A_i + \mu A_d = 0 \quad (3)$$

$$s + T(\rho V - n) \quad (4)$$

$$cT - zE = 0 \quad (5)$$

$$q - rV = 0 \quad (6)$$

Dari persamaan (2)-(6) dapat diketahui titik keseimbangan ketika ( $q = 0$ ) dibagi menjadi dua yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit dan titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin. Titik kesetimbangan bebas penyakit adalah titik di mana tidak ada sel kanker di dalam tubuh, sedangkan titik kesetimbangan endemik adalah di mana terdapat sel kanker di dalam tubuh. Namun karena tidak adanya vaksin ( $q = 0$ ), maka diperoleh titik kesetimbangan sebagai berikut:

- a. Bebas penyakit

$$Y_0 = (A_{d0}, A_{i0}, V_0, T_0, E_0) = \left(0, 0, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz}\right). \quad (7)$$

- b. Endemik

$$Y_1 = (A_{d1}, A_{i1}, V_1, T_1, E_1) = \left(0, \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn}, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{zn}\right). \quad (8)$$

Titik kesetimbangan ketika ( $q > 0$ ) adalah titik yang menunjukkan kondisi adanya vaksin yang masuk ke dalam tubuh. Titik kesetimbangan ( $q > 0$ ) pada penelitian ini terbagi menjadi tiga, yaitu titik kesetimbangan bebas penyakit ( $Y_2$ ), titik keseimbangan efek samping ( $Y_3$ ), dan titik kesetimbangan endemik ( $Y_4$ ), sehingga diperoleh titik kesetimbangan sebagai berikut :

- a. Titik kesetimbangan bebas penyakit ( $Y_2$ )

$$Y_2 = (A_{d2}, A_{i2}, V_2, T_2, E_2) = \left(0, 0, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr - \rho q}, \frac{csr}{z(nr - \rho q)}\right). \quad (9)$$

b. Titik keseimbangan efek samping ( $Y_3$ )

$$Y_3 = (A_{d_3}, A_3, V_3, T_3, E_3) = \left(0, \frac{h[z(nr-\rho q)(y_2-f)-\eta_3 csr]}{y_2[z(nr-\rho q)]}, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr-\rho q}, \frac{csr}{z(nr-\rho q)}\right) \quad (10)$$

c. Titik kesetimbangan pada kondisi eksis lokal antara sel kanker dengan vaksin ( $Y_4$ )

$$Y_4 = (A_{d_4}, A_{i_4}, T_4, E_4, V_4) = \quad (11)$$

dengan

$$A_{d_4} = \frac{[r(y_1-(\mu+b))-\eta_2 q]z(nr-\rho q)-\eta_1 csr^2}{\omega rz(nr-\rho q)}$$

$A_{i_4}$

$$= \frac{-\left(\frac{\eta_3 csr-(y_2+f)[z(nr-\rho q)]}{z(nr-\rho q)}\right) \pm \sqrt{\left(\frac{\eta_3 csr-(y_2+f)[z(nr-\rho q)]}{z(nr-\rho q)}\right)^2 - 4\left(\frac{y_2}{h}\right)\left(-\mu\left(\frac{[r(y_1-(\mu+b))-\eta_2 q]z(nr-\rho q)-\eta_1 csr^2}{\omega rz(nr-\rho q)}\right)\right)}}{2\left(\frac{y_2}{h}\right)}$$

$$T_4 = \frac{sr}{nr-\rho q}, nr \neq \rho q$$

$$E_4 = \frac{csr}{z(nr-\rho q)}, z(nr-\rho q) \neq 0$$

$$V_4 = \frac{q}{r}$$

### Menentukan Bilangan Reproduksi Dasar ( $R_0$ )

Bilangan reproduksi dasar didefinisikan sebagai jumlah rata-rata dari banyaknya kasus individu rentan yang dapat terinfeksi penyakit akibat terinfeksi oleh individu lain yang telah terinfeksi selama masa terinfeksi dalam keseluruhan populasi rentan. Dilambangkan dengan  $R_0$ . Penulis menggunakan metode *next generation matriks* untuk mencari  $R_0$ .

Linierisasi terhadap substensi terinfeksi pada titik ekuilibrium bebas penyakit. Sehingga didapatkan matriks Jacobian sebagai berikut :

$$J_x = \begin{bmatrix} \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} & \frac{\partial f_1}{\partial A_d} \\ \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} & \frac{\partial f_2}{\partial A_i} \\ \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial V} & \frac{\partial f_3}{\partial V} \\ \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial T} & \frac{\partial f_4}{\partial T} \\ \frac{\partial f_5}{\partial E} & \frac{\partial f_5}{\partial E} & \frac{\partial f_5}{\partial E} & \frac{\partial f_5}{\partial E} & \frac{\partial f_5}{\partial E} \end{bmatrix}$$

$$J_x = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{y_1 A_d}{g} - \eta_1 E - \eta_2 V - \mu - b & 0 & -\eta_2 A & 0 & -\eta_1 A \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 A_i}{h} - \eta_3 E - f & 0 & 0 & -\eta_3 A_i \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho T & \rho V - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix}$$

Dengan  $Y_0 = (A_{d_0}, A_{i_0}, V_0, T_0, E_0) = \left(0, 0, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr-\rho q}, \frac{csr}{z(nr-\rho q)}\right)$

Maka,

$$J_{(A_{d_0}, A_{i_0}, V_0, T_0, E_0)} = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_3 csr}{z(nr - \rho q)} - f & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{-r}{nr - \rho q} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{\rho q}{r} - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & c - z \end{bmatrix}$$

$$\frac{dY}{dt} = F(Y) - V(Y)$$

Di mana,

$$X = [A_d, A_i, V, T, E]^T$$

Dengan

$$F = \begin{bmatrix} y_1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q}{r} - n \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix}$$

$$V = \begin{bmatrix} \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \mu + b & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta_3 csr}{z(nr - \rho q)} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & 0 & z \end{bmatrix}$$

Kemudian dicari  $V^{-1}$ , maka akan didapatkan :

$$V^{-1} = \frac{1}{\det V} \text{adj}(V)$$

$$= \frac{1}{\det V} \begin{bmatrix} \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} + \frac{\eta_2 q}{r} + \mu + b & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \frac{\eta_3 csr}{z(nr - \rho q)} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & r & 0 \\ 0 & 0 & 0 & z \end{bmatrix}$$

$$= \begin{bmatrix} \frac{zr(nr - \rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + (\mu + b)rz(nr - \rho q)} & 0 & 0 & 0 \\ \mu & \frac{z(nr - \rho q)}{\eta_3 csr + fz(nr - \rho q)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{z} \end{bmatrix}$$

Setelah diperoleh  $V^{-1}$  maka maktiks  $J_x$  dapat dihitung dengan langkah sebagai berikut:

$$J_x = FV^{-1}$$

$$= \begin{bmatrix} y_1 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q}{r} - n \\ 0 & 0 & 0 & c \end{bmatrix} \cdot \begin{bmatrix} \frac{zr(nr - \rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + (\mu + b)rz(nr - \rho q)} & 0 & 0 & 0 \\ \mu & \frac{z(nr - \rho q)}{\eta_3 csr + fz(nr - \rho q)} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \frac{1}{z} \end{bmatrix}$$

$$J_x = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu zr(nr - \rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + (\mu + b)rz(nr - \rho q)} & J_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{r(nr - \rho q)} & \frac{\rho q - nr}{zr} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{c}{z} \end{bmatrix}$$

Selanjutnya menentukan nilai eigen dominan dari matriks  $J_x$   
 $\det |\lambda I - J_x| = 0$

$$\begin{vmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & c & \lambda \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu zr(nr - \rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + (\mu + b)rz(nr - \rho q)} & J_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{r(nr - \rho q)} & \frac{\rho q - nr}{zr} \\ 0 & 0 & 0 & \frac{c}{z} \end{vmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - J_{11} & 0 & 0 & 0 \\ \frac{\mu zr(nr - \rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + (\mu + b)rz(nr - \rho q)} & \lambda - J_{22} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda - \frac{\rho sr}{r(nr - \rho q)} & \frac{\rho q - nr}{zr} \\ 0 & 0 & 0 & \lambda - \frac{c}{z} \end{pmatrix} = 0$$

dengan

$$j_{11} = \frac{y_1 zr(nr - \rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + (\mu + b)rz(nr - \rho q)}$$

$$j_{22} = \frac{\mu z(nr - \rho q)}{\eta_3 csr + fz(nr - \rho q)}$$

Sehingga diperoleh polinom pangkat empat sebagai berikut:

$$(\lambda - j_{11})(\lambda - j_{22})\left(\lambda - \frac{\rho sr}{r(nr - \rho q)}\right)\left(\lambda - \frac{c}{z}\right) = 0$$

bilangan reproduksi dasar yang didapatkan dari nilai eigen absolut dominan adalah

$$R_0 = \left(\frac{c}{z} + \left(\left(\frac{y_1 zr(nr - \rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + (\mu + b)rz(nr - \rho q)} + \frac{\mu z(nr - \rho q)}{\eta_3 csr + fz(nr - \rho q)}\right) + \frac{\rho sr}{r(nr - \rho q)}\right)\right)$$

### Menentukan Analisis Kestabilan

#### Kestabilan Di sekitar Titik Kesetimbangan Bebas Penyakit ( $Y_0$ )

Analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linierisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari



proses linierisasi dari model  $A_d, A_i, V, T, E$  disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit tanpa imunoterapi BCG adalah  $Y_0 = (A_{d0}, A_{i0}, V_0, T_0, E_0) = (0, 0, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz})$

Sehingga didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut :

$$J(Y_0) \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 cs}{nz} - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_3 cs}{nz} - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (12)$$

Akan ditentukan kestabilan bebas penyakit tanpa BCG dengan menggunakan matriks Jacobi (10). Nilai Eigen (10) didapatkan sebagai berikut :

$$\det(\lambda I - J(Y_0)) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 cs}{nz} - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_3 cs}{nz} - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda - y_1 + \frac{\eta_1 cs}{nz} + \mu + b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & \lambda - y_2 + \frac{\eta_3 cs}{nz} + f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + n & 0 \\ 0 & 0 & c & \lambda + z \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut :

$$p(\lambda) = \left( \lambda - \frac{y_1 nz + \eta_1 cs + \mu nz + b nz}{nz} \right) \left( \lambda - \frac{y_2 nz + \eta_3 cs + f nz}{nz} \right) (\lambda + n) (\lambda + z) = 0$$

Berdasarkan hasil polinom karakteristik di atas diperoleh nilai -nilai eigen sebagai berikut :

$$\lambda_1 = 0.0269047619 > 0$$

$$\lambda_2 = -6.35052619 < 0$$

$$\lambda_3 = -0.1680 < 0$$

$$\lambda_4 = -1 < 0$$

$$\lambda_4 = r > 0$$

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang mempunyai satu akar real positif yaitu  $\lambda_1 > 0$  dan tiga akar negatif yaitu  $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$ . Agar titik kesetimbangan  $\lambda_1$  bersifat stabil, maka nilai dari semua eigen harus negatif. Sehingga digunakan analisis kestabilan global, fungsi Lyapunov yaitu suatu fungsi yang digunakan untuk menentukan dan memeriksa kestabilan global dari suatu sistem.

Didefinisikan fungsi  $L$  untuk  $Y_0$  sebagai berikut :

$$L(P^*) = \gamma_1 \left( T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*} \right) + \gamma_2 \left( E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*} \right)$$

dengan  $\gamma_1 = \gamma_2 > 0$

Fungsi  $L$  disebut sebagai fungsi Lyapunov untuk  $Y_0$  karena memenuhi syarat fungsi Lyapunov yaitu sebagai berikut :

1. Diketahui titik kesetimbangan  $Y_0 = (0, 0, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz})$ , kemudian disubsitusikan terhadap fungsi  $L$ .  
Sehingga fungsi tersebut memenuhi untuk  $L(A_d^*, A_i^*, T^*, E^*)$ .

2. Selanjutnya, akan dibuktikan bahwa fungsi  $L$  memenuhi kondisi di mana  $L(A_d, A_i, T, E) < 0, \forall (A_d, A_i, T, E) \neq (A_d^*, A_i^*, T^*, E^*) \in \mathbb{R}^4$

Berdasarkan persamaan dari model sel kanker prostat dengan  $q = 0$ , berikut :

$$\begin{aligned} \frac{dT(t)}{dt} &= s + T(t)(\rho V(t) - n) \\ \frac{dE(t)}{dt} &= cT(t) - zE(t) \end{aligned} \quad (13)$$

dengan

$$L'(T, E) = \frac{dL}{dT} \frac{dT}{dt} + \frac{dL}{dE} \frac{dE}{dt}$$

$$= \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) T' + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) E'$$

Dengan menyubstitusikan  $T'$  dan  $E'$  diperoleh

$$L' = \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) ((s + \rho T)) + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) ((cT + zE))$$

Dengan menggunakan persamaan (13), diperoleh

$$\rho = -s \frac{T}{T^*}$$

$$z = -cT \frac{E}{E^*}$$

Sedemikian sehingga diperoleh

$$\begin{aligned} L' &= \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) s - s \frac{T}{T^*} + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) cT - cT \frac{E}{E^*} \\ &= \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) s \left(1 - \frac{T}{T^*}\right) + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) cT \left(\frac{T}{T^*} - \frac{T}{T^*} \frac{E}{E^*}\right) \end{aligned} \quad (14)$$

Misalkan  $\frac{T}{T^*} = p$ , dan  $\frac{E}{E^*} = q$ , maka persamaan (14)

$$\begin{aligned} L' &= \gamma_1 \left(1 - \frac{T^*}{T}\right) s(1 + p) + \gamma_2 \left(1 - \frac{E^*}{E}\right) cT^*(p + pq) \\ &= \gamma_1 \left(1 - \frac{1}{p}\right) s(1 + p) + \gamma_2 \left(1 - \frac{1}{q}\right) cT^*(p + pq) \\ &= \frac{1}{p} \gamma_1 s(1 + p) - \frac{1}{q} \gamma_2 cT^*(p + pq) \end{aligned} \quad (15)$$

Di mana

$$p = \gamma_1 s(1 + p) + \gamma_2 cT^*(p + pq)$$

$$q = \gamma_2 cT^*(p + pq)$$

Karena  $L(T^*, E^*)$  memenuhi persyaratan Lyapunov. Sehingga terbukti bahwa  $L(T^*, E^*)$  adalah fungsi Lyapunov. Dengan demikian, titik kesetimbangan  $Y_0$  bersifat stabil asimtotik global.

### Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Endemik ( $Y_1$ )

Analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linierisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linierisasi dari model  $A_d, A_i, V, T, E$  disekitar titik kesetimbangan endemik  $Y_1 = \left(0, \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn}, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{zn}\right)$ . Sehingga diperoleh Jacobi sebagai berikut:

$$J(Y_1) = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 cs}{nz} - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 \left( \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn} \right)}{h} - \frac{\eta_3 cs}{nz} - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (16)$$

akan ditentukan kestabilan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif dengan menggunakan matriks Jacobi (16). Nilai eigen (16) didapatkan sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J(Y_1)) = 0$$

$$\det \left( \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 cs}{nz} - \mu - b & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{y_2 \left( \frac{h(zn(y_2-f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn} \right)}{h} - \frac{\eta_3 cs}{nz} - f & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -n & 0 \\ 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \right) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - \frac{y_1 n z - \eta_1 c s - \mu n z - b n z}{n z} & 0 & 0 & 0 \\ \mu & \lambda - \frac{y_2 h n z - y_2 \left( \frac{h(z n (y_2 - f) - \epsilon c s)}{y_2 z n} \right) - \eta_3 c s h - f h n z}{h n z} & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + n & 0 \\ 0 & 0 & c & \lambda + z \end{pmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut:

$$(\lambda - a)(\lambda - b)(\lambda + n)(\lambda + z) = 0$$

Di mana

$$a = \frac{y_1 n z - \eta_1 c s - \mu n z - b n z}{n z}$$

$$b = \frac{y_2 h n z - y_2 \left( \frac{h(z n (y_2 - f) - \epsilon c s)}{y_2 z n} \right) - \eta_3 c s h - f h n z}{h n z}$$

Berdasarkan hasil polinom karakteristik di atas diperoleh nilai -nilai eigen sebagai berikut :

$$\lambda_1 = -0.0269047619 < 0$$

$$\lambda_2 = -6.35052619 < 0$$

$$\lambda_3 = -0.1680 < 0$$

$$\lambda_4 = -1 < 0$$

Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang memiliki empat akar real negatif yaitu  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4 < 0$  dan tiga akar negatif yaitu. Dengan demikian, sifat titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin kuratif adalah stabil.

### Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Bebas penyakit dengan vaksin ( $Y_2$ )

Analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linierisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linierisasi dari model  $A_d, A_d, V, T, E$  disekitar titik kesetimbangan bebas penyakit dengan vaksin  $Y_2 = \left( 0, 0, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr - \rho q}, \frac{csr}{z(nr - \rho q)} \right)$ . Sehingga diperoleh Jacobi sebagai berikut:

$$J(Y_2) = \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - f & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho T & \rho V - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (17)$$

akan ditentukan kestabilan bebas penyakit tanpa vaksin kuratif dengan menggunakan matriks Jacobi (17). Nilai eigen (17) didapatkan sebagai berikut:

$$\det(\lambda I - J(Y_2)) = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} y_1 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - \frac{\eta_2 q}{r} - \mu - b & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & y_2 - \frac{\eta_1 csr}{z(nr - \rho q)} - f & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \rho T & \rho V - n & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \end{pmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\mu & \lambda - J_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \lambda - \frac{\rho q + rn}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & \lambda + z \end{pmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut:

$$(\lambda - J_{11})(\lambda - J_{22})(\lambda + r)(\lambda + J_{44})(\lambda + z) = 0$$

Di mana

$$J_{11} = \frac{y_1 z r (nr - \rho q) + \eta_1 c s^2 + \eta_2 q z (nr - \rho q) + \mu z r (nr - \rho q) + z r (nr - \rho q) b}{z r (nr - \rho q)}$$

$$J_{22} = \frac{y_2 z (nr - \rho q) + f z (nr - \rho q) + \eta_1 c s r}{z (nr - \rho q)}$$

$$J_{44} = \frac{\rho q + rn}{r}$$

Berdasarkan hasil polinom karakteristik di atas diperoleh nilai -nilai eigen sebagai berikut :

$$\lambda_1 = 0.300000825 > 0$$

$$\lambda_2 = -0.73680799 < 0$$

$$\lambda_3 = -0.1680 < 0$$

$$\lambda_4 = 3499.0000 > 0$$

$$\lambda_5 = -2.600000 < 0$$

Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang memiliki tiga akar real negatif yaitu  $\lambda_2, \lambda_3, \lambda_5 < 0$  dan dua akar real positif yaitu  $\lambda_1, \lambda_4 > 0$ . Dengan demikian, sifat titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin kuratif adalah tidak stabil.

### Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Efek Samping ( $X_3$ )

Analisis kestabilan di sekitar titik kesetimbangan dilakukan berdasarkan nilai eigen yang didapatkan dari matriks Jacobi dengan metode linierisasi. Matriks Jacobi yang dihasilkan dari proses linierisasi dari model BEVC di sekitar titik efek samping dengan imunoterapi BCG  $Y_3 = (A_3, M_1, V_3, T_3, E_3) = \left(0, \frac{h[z(nr-\rho q)(\theta-f)-\epsilon csr]}{\theta[z(nr-\rho q)]}, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr-\rho q}, \frac{csr}{z(nr-\rho q)}\right)$ .

Sehingga didapatkan matriks Jacobi sebagai berikut :

$$J(Y_3) = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & J_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q + rn}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} \quad (18)$$

Akan ditentukan kestabilan efek samping dengan menggunakan matriks Jacobi (18). Nilai Eigen (18) didapatkan sebagai berikut :

$$\det(\lambda I - J(Y_3)) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ \mu & J_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & -r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \frac{\rho q + rn}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & -z \end{bmatrix} = 0$$

$$\det \begin{pmatrix} \lambda - M_{11} & 0 & 0 & 0 & 0 \\ -\mu & \lambda - M_{22} & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda + r & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \frac{\rho sr}{nr - \rho q} & \lambda - \frac{\rho q + rn}{r} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & c & \lambda + z \end{pmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan polinom sebagai berikut:

$$(\lambda - M_{11})(\lambda - M_{22})(\lambda + r)(\lambda + \frac{\rho q + rn}{r})(\lambda + z) = 0$$

Di mana

$$M_{11} = \frac{y_1 z r (nr - \rho q) + \eta_1 c s^2 + \eta_2 q z (nr - \rho q) + \mu z r (nr - \rho q) + z r (nr - \rho q) b}{z r (nr - \rho q)}$$

$$M_{22} = \frac{y_2 h z (nr - \rho q) - \eta_3 c s r - f h z (nr - \rho q) - \frac{y_2 h [z (nr - \rho q) (y_2 - f) - \eta_3 c s r]}{\theta [z (nr - \rho q)]}}{h z (nr - \rho q)}$$

Sehingga dengan memasukkan nilai parameter pada tabel (2) akan diperoleh nilai eigen untuk titik kesetimbangan efek samping dengan vaksin sebagai berikut :

$$\lambda_1 = -0.3000024764 > 0$$

$$\lambda_2 = -0.73680799 < 0$$

$$\lambda_3 = -0.1680 < 0$$

$$\lambda_4 = 12499.000 > 0$$

$$\lambda_5 = -2.600000 < 0$$

Berdasarkan hasil tersebut diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang memiliki empat akar real negatif yaitu  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_5 < 0$  dan satu akar real positif yaitu  $\lambda_4 > 0$ . Agar titik kesetimbangan  $\lambda_4$  bersifat stabil, maka nilai dari semua eigen harus negatif. Sehingga digunakan analisis kestabilan global, fungsi Lyapunov yaitu suatu fungsi yang digunakan untuk menentukan dan memeriksa kestabilan global dari suatu sistem. Didefinisikan fungsi  $L$  untuk  $Y_3$  sebagai berikut:

$$L(P^*) = \gamma_1(V - V^* - V^* \ln \frac{V}{V^*}) + \gamma_2(T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*}) + \gamma_3(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*})$$

dengan  $\gamma_1 = \gamma_2 = \gamma_3 > 0$

Fungsi  $L'$  disebut sebagai fungsi Lyapunov untuk  $Y_3$  karena memenuhi syarat fungsi Lyapunov yaitu sebagai berikut :

1. Pembuktian  $L(P^*) = 0$

$$\begin{aligned} L(P^*) &= L(T^*, E^*) \\ &= \gamma_1(V - V^* - V^* \ln \frac{V}{V^*}) + \gamma_2(T - T^* - T^* \ln \frac{T}{T^*}) + \gamma_3(E - E^* - E^* \ln \frac{E}{E^*}) \\ &= \gamma_1(0 - V^*(0)) + \gamma_2(0 - V^*(0)) + \gamma_3(0 - E^*(0)) \\ &= 0 \end{aligned}$$

Sehingga terbukti  $L(P^*) = 0$

2. Selanjutnya, akan dibuktikan bahwa fungsi  $L$  memenuhi kondisi di mana  $L(V, T, E) > 0, \forall (V, T, E) \neq (V^*, T^*, E^*) \in \mathbb{R}^4$ .

Berdasarkan persamaan dari model imunoterapi BCG pada kanker kandung kemih berikut :

$$\begin{aligned} \frac{dV(t)}{dt} &= q - rV(t) \\ \frac{dT(t)}{dt} &= s + T(t)(\rho V(t) - n) \\ \frac{dE(t)}{dt} &= cT(t) - zE(t) \end{aligned} \tag{19}$$

Dengan menggunakan persamaan (19) diperoleh

$$\begin{aligned} q &= rV^* \\ s &= nT^* - \rho V^* \\ c &= \frac{zE^*}{T^*} \end{aligned}$$

Selanjutnya substitusi ke persamaan (4.3) - (4.5) dan demikian sehingga diperoleh

$$L' = -\frac{\gamma_1 r}{V} (V - V^*)^2 - \frac{\gamma_2 n}{T} (T - T^*)^2 + [b] \tag{20}$$

Di mana

$$b = \frac{\gamma_2 z (T - T^*) (V - V^*)}{E} + \frac{\gamma_3 \rho z (E - E^*) (ET - ET^*)}{ET^*}$$

Mengidentifikasi bahwa jika fungsi  $F(V, T, E)$  negatif, maka turunan  $L' < 0$ , yang menunjukkan bahwa  $L'$  berkurang seiring berjalannya waktu. Ini mengimplikasikan bahwa  $L'$  mengalami penurunan bertahap. Ketika turunan  $L' = 0$ , hal ini hanya terjadi pada satu titik tunggal dalam ruang keadaan  $L$ . Ini menunjukkan bahwa dalam kondisi ini, nilai  $L$  stabil dan tidak mengalami perubahan seiring berjalannya waktu. Himpunan terbesar dari variabel

yang tidak berubah dan memiliki batasan yang ketat adalah ketika  $(V, T, E) \in \Omega : L = 0$ . Dapat disimpulkan bahwa  $Y_3$  stabil global asimtotik.

**Kestabilan Di Sekitar Titik Kesetimbangan Endemik dengan Vaksin ( $Y_4$ )**

selanjutnya akan dilakukan analisis dari sifat kestabilan endemik di persekitaran titik setimbang  $Y_4$  dari persamaan (4.1) sampai (4.5) dengan memasukkan parameter dari tabel 2. Sehingga akan didapatkan matriks jacobi sebagai berikut :

$$J(Y_4) = \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & J_{14} & J_{15} \\ 0.00005 & J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ 0 & 0 & J_{44} & J_{34} & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & -2.6 & 0 \\ 0 & 0 & 2.6 & 0 & -0.168 \end{bmatrix} \quad (20)$$

Akan ditentukan kestabilan efek samping dengan menggunakan matriks Jacobi (12). Nilai Eigen dari matriks (12) didapatkan sebagai berikut :

$$\det(\lambda I - J(Y_4)) = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda & 0 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda & 0 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda & 0 \\ 0 & 0 & 0 & \lambda \end{bmatrix} - \begin{bmatrix} J_{11} & 0 & 0 & J_{14} & J_{15} \\ 0.00005 & J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ 0 & 0 & J_{44} & J_{34} & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & -2.6 & 0 \\ 0 & 0 & 2.6 & 0 & -0.168 \end{bmatrix} = 0$$

$$\det \begin{bmatrix} \lambda - J_{11} & 0 & 0 & J_{14} & J_{15} \\ 0.00005 & \lambda - J_{22} & 0 & 0 & J_{25} \\ 0 & 0 & \lambda - J_{34} & J_{34} & 0 \\ 0 & 0 & J_{43} & \lambda - J_{44} & 0 \\ 0 & 0 & 2.6 & 0 & \lambda - J_{55} \end{bmatrix} = 0$$

Sehingga didapatkan :

$$(\lambda - J_{11})(\lambda - J_{22})(\lambda + 2.6)(\lambda - J_{44})(\lambda + 0.168) = 0$$

Di mana

$$J_{11} = -6.350526192$$

$$J_{22} = -0.02855725072$$

$$J_{34} = -0.0999999$$

$$J_{44} = -2.6$$

$$J_{55} = -0.168$$

Untuk mendapatkan persamaan karakteristik dari matriks Jacobi di atas diperlukan bantuan *software* Maple memasukkan parameter pada tabel (2), dengan tujuan untuk menunjukkan bahwa persamaan yang telah didapatkan valid. Dengan nilai-nilai eigen sebagai berikut:

$$\lambda_1 = -0.02855725072$$

$$\lambda_2 = -6.350526192$$

$$\lambda_3 = -0.1680$$

$$\lambda_4 = -0.0999999$$

$$\lambda_5 = -2.6$$

Berdasarkan hasil tersebut dapat diketahui bahwa terdapat nilai eigen yang mempunyai lima akar real negatif yaitu  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3, \lambda_4, \lambda_5$ . Dengan demikian dapat dikatakan bahwa sifat titik kesetimbangan pada model sel kanker prostat stabil asimtotik lokal.

**Simulasi Numerik**

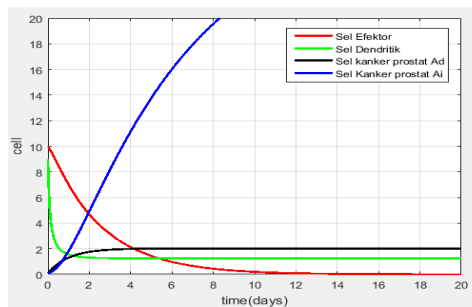
Selanjutnya akan dilakukan simulasi numerik dari persamaan model matematika kanker prostat dengan pengobatan vaksin kuratif menggunakan metode *runge-kutta* orde empat dengan bantuan aplikasi MATLAB, dengan nilai awal yang digunakan  $A_d = 10, A_i = 9, V = 0, T = 0.1, E = 0.1$ , dan menggunakan nilai parameter persamaan sesuai tabel (2), sehingga akan

didapatkan perbandingan dari beberapa kondisi. Pada Penelitian ini terdapat dua kondisi simulasi numerik dengan lima perlakuan pada masing-masing variabel.

### Simulasi Numerik

#### kondisi ( $Y_1$ )

Pada kondisi ( $Y_1$ ) ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (2) dengan nilai vaksin yaitu  $q = 0$ . Berdasarkan parameter tersebut, diperoleh grafik sebagai berikut :

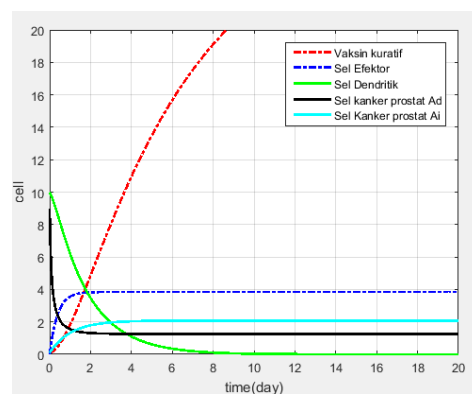


Gambar 2 Simulasi Numerik untuk  $q = 0$

Berdasarkan gambar (2) menunjukkan bahwa dari waktu ke waktu Vaksin kuratif akan mendatar, dan tidak akan mengalami kenaikan karena tidak terdapat konsentrasi yang efektif dari Vaksin kuratif. Kemudian pada populasi *Sel Efektor* ( $E$ ), jumlah populasinya akan mengalami penurunan dari hari pertama sampai hari ke 20, dari 10 sampai menjadi nol, hal ini karena sel efektor akan mengalami perlawanan dengan sel kanker, yang diikuti dengan meningkatnya sel kanker dalam tubuh pasien. Sedangkan *Sel Kanker Prostat  $A_d$*  mengalami kenaikan dari hari pertama sampai hari ke 2, dari 0 hingga 2 setelah itu mendatar kembali sampai hari ke 20, karena tidak adanya konsentrasi efektif dari vaksin kuratif yang masuk kedalam tubuh. *Sel kanker prostat  $A_i$*  akan mengalami kenaikan jumlah populasinya dari awal 0 hingga 20 hari melebihi 20. kondisi ini sesuai dengan titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin  $(0, \frac{h(zn(y_2-f)-\eta_3cs)}{y_2zn}, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz})$ . Keadaan ini menunjukkan bahwa sel kanker prostat akan terus mengalami perkembangan tanpa adanya pengobatan Vaksin. Sehingga dapat dikatakan bahwa solusi numerik dari kondisi ini bersifat sabil asimtotik lokal.

#### Simulasi Numerik Pada Kondisi ( $Y_2$ )

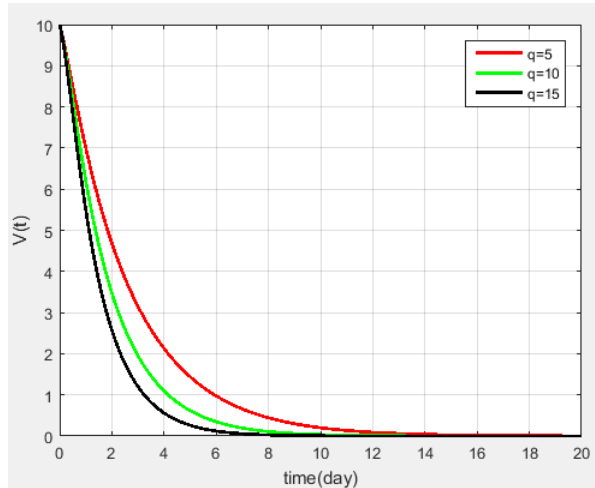
Simulasi numerik dilakukan dengan menguji beberapa nilai  $q$  untuk mengetahui perilaku dari setiap populasi sebagai akibat dari perubahan parameter tersebut, pada kondisi  $Y_2$  ini digunakan parameter yang sesuai dengan tabel (2) dengan nilai konsentrasi vaksin kuratif yaitu  $q > 0$ . Berdasarkan parameter tersebut, diperoleh grafik sebagai berikut :



Gambar 3 Simulasi Numerik untuk  $q = 5, q = 10, q = 15$

Pada penelitian ini, penulis juga melakukan simulasi numerik dengan nilai  $q$ , yang menunjukkan tingkat penekanan Vaksin kuratif yang efektif daklam lima yang berbeda, yaitu kondisi ketika  $q = 0, q = 5, q = 10, q = 15$ . Pada kondisi  $q = 15$  ini menunjukkan bahwa semakin besar tingkat penekanan pada Vaksin yang efektif, maka semakin besarpopulasi Vaksin yang didapatkan, namun akan semakin kecil populasi sel dendritik, sel efektor, sel kanker prostat  $A_d$  dan sel kanker prostat  $A_i$  yang didapatkan. Sehingga menunjukkan bahwa semakin besar dosis vaksin yang diberikan maka semakin besar sel efektor yang diaktifkan, ini mengakibatkan semakin besar juga perlawanan sel efektor di dalam tubuh.

**Simulasi Numerik Populasi Sel Kanker Prostat Dengan Vaksin  $Y_3$  dengan  $q = 5, q = 10, q = 15$**



**Gambar 4** Populasi Sel Kanker Prostat dengan Tiga Simulasi  $q$

Pada penelitian ini, penulis juga melakukan simulasi numerik dengan nilai  $q$ , yang menunjukkan tingkat penekanan vaksin kuratif yang efektif dalam tiga keadaan yang berbeda, yaitu kondisi ketika  $q = 5, q = 10, q = 15$ . Pada simulasi grafik yang berwarna merah menunjukkan kondisi  $q = 5$ , kemudian untuk grafik yang berwarna hijau menunjukkan bahwa kondisi  $q = 10$ , dan untuk grafik yang berwarna hitam dengan  $q = 15$ . Berdasarkan grafik diatas dapat diketahui bahwa semakin besar nilai  $q$  maka semakin besar populasi yang terkena sel kanker prostat, maka semakin banyak populasi sel kanker prostat yang dapat dimatikan. Sebaliknya jika nilai  $q$  semakin kecil maka semakin sedikit juga populasi yang terkena kanker prostat.

**KESIMPULAN**

Berdasarkan hasil dari pembahasan yang telah dilakukan, dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Pada model persamaan diferensial yang diberikan akan didapatkan 2 kondisi titik kesetimbangan yaitu ketika  $q = 0$  dan ketika  $(q > 0)$  :

- a. Titik kesetimbangan ketika  $(q = 0)$

$$Y_0 = (A_{d0}, A_{i0}, V_0, T_0, E_0) = \left(0, 0, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{nz}\right).$$

$$Y_1 = (A_{d1}, A_{i1}, V_1, T_1, E_1) = \left(0, \frac{h(zn(y_2 - f) - \eta_3 cs)}{y_2 zn}, 0, \frac{s}{n}, \frac{cs}{zn}\right).$$

- b. Titik kesetimbangan ketika  $(q > 0)$

$$Y_2 = (A_{d2}, A_{i2}, V_2, T_2, E_2) = \left(0, 0, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr - \rho q}, \frac{csr}{z(nr - \rho q)}\right).$$

$$Y_3 = (A_{d3}, A_{i3}, V_3, T_3, E_3) = \left(0, \frac{h[z(nr - \rho q)(y_2 - f) - \eta_3 csr]}{y_2 [z(nr - \rho q)]}, \frac{q}{r}, \frac{sr}{nr - \rho q}, \frac{csr}{z(nr - \rho q)}\right)$$



$$Y_4 = (A_{d_4}, A_{i_4}, T_4, E_4, V_4) = \tag{11}$$

dengan

$$A_{d_4} = \frac{[r(y_1 - (\mu + b)) - \eta_2 q]z(nr - \rho q) - \eta_1 csr^2}{\omega rz(nr - \rho q)}$$

$$A_{i_4} = \frac{-\left(\frac{\eta_3 csr - (y_2 + f)[z(nr - \rho q)]}{z(nr - \rho q)}\right) \pm \sqrt{\left(\frac{\eta_3 csr - (y_2 + f)[z(nr - \rho q)]^2}{z(nr - \rho q)} - 4\left(\frac{y_2}{h}\right)\left(-\mu\left(\frac{[r(y_1 - (\mu + b)) - \eta_2 q]z(nr - \rho q) - \eta_1 csr^2}{\omega rz(nr - \rho q)}\right)\right)}}{2\left(\frac{y_2}{h}\right)}$$

$$T_4 = \frac{sr}{nr - \rho q}, nr \neq \rho q$$

$$E_4 = \frac{csr}{z(nr - \rho q)}, z(nr - \rho q) \neq 0$$

$$V_4 = \frac{q}{r}$$

Selanjutnya dengan menggunakan metode matriks generasi berikutnya didapatkan bilangan reproduksi dasar ( $R_0$ ) dari sistem tersebut, yaitu :

$$R_0 = \left( \frac{c}{z} + \left( \left( \frac{y_1 zr(nr - \rho q)}{\eta_1 csr^2 + \eta_2 qz(nr - \rho q) + \beta rz(nr - \rho q)} + \frac{\mu z(nr - \rho q)}{\eta_3 csr + fz(nr - \rho q)} \right) + \frac{\rho sr}{r(nr - \rho q)} \right) \right)$$

Sehingga berdasarkan analisis dinamik yang didapatkan menunjukkan bahwa untuk titik kesetimbangan bebas penyakit ketika ( $q = 0$ ),  $Y_0$  stabil asimtotik global dengan menggunakan metode fungsi lyapunov, untuk titik kesetimbangan endemik tanpa vaksin ketika ( $q = 0$ ),  $Y_1$  bersifat stabil asimtotik lokal, Sedangkan untuk titik kesetimbangan bebas penyakit dengan vaksin ketika  $q > 0$ ,  $Y_2$  bersifat tidak stabil karena menghasilkan nilai eigen oyang menunjukkan salah satunya bernilai positif. Untuk titik kesetimbangan efek samping  $Y_3$  bersifat stabil simtotik global dengan fungsi lyapunov, dan untuk titik kesetimbangan endemik  $Y_4$  bersifat stabil asimtotik lokal. Dari simulasi numerik yang dilakukan dapat diketahui bahwa kondisi kestabilan setiap titik kesetimbangan dilakukan dari dua simulasi ketika kondisi ( $q = 0$ ) dan  $q > 0$ ). Berdasarkan simulasi numerik ketika kondisi  $q = 5, q = 10, q = 15$  diketahui semakin besar nilai  $q$  maka semakin besar populasi sel kanker maka semakin banyak populasi sel kanker yang dapat dimatikan. Sehingga diketahui bahwa vaksin kuratif dapat membersihkan sel kanker prostat dari tubuh.

#### DAFTAR PUSTAKA

- [1] Fajrudin, L. S. (2020). Crossectional Based Study of Prostate Cancer Malignancy in Patients Over 50 Years Old in Surabaya. *Malaylsian Journal of Medicine and health Sciences*, 41.
- [2] Yoshito Hirata, K. A. (2012). Quantitative mathematical modeling of PSA dynamics of prostate cancer patients treated with intermittent androgen suppression. *Journal of Molecular Cell Biology*, 127-132.
- [3] X. Lai, A. (2017). Combination Therapy of Cancer with Cancer Vaccine and Immune Checkpoint Inhibitors: A Mathematical Model. *PloS One*, 12.
- [4] H. Peng, W. Z. (2016). Prediction of Treatment efficacy for prostate cancer usinga mathematical model. *Sci. Rep.*, 6.
- [5] Salim, s. S., & dkk. (2021). Mathematical modelling of the dynamics of prostate cancer with a curative vaccine. *Scientific African*, 1 e00715.