

MODEL MATEMATIKA TERAPI KANKER MENGUNAKAN KEMOTERAPI, IMUNOTERAPI DAN *BIOCHEMOTHERAPY*

Fariz Hasby Sulaiman, Kartika Yulianti, Husty Serviana

Departemen Pendidikan Matematika FPMIPA UPI

*Surel: farizhasbys@gmail.com

ABSTRAK. Kanker adalah istilah genetik dari sekelompok penyakit yang mempunyai karakteristik yaitu pertumbuhan sel secara abnormal. Kanker merupakan salah satu penyakit yang banyak menyebabkan kematian. Pemodelan matematika dalam terapi kanker dapat menuntun ke arah pengobatan yang lebih baik. Model matematika pada terapi kanker menjelaskan jumlah sel kanker dan sistem imun tubuh saat diberikan terapi dengan kemoterapi, imunoterapi atau *biochemotherapy*. Imunoterapi yang dimaksud pada penelitian ini adalah penginjeksian obat pengaktif sel T CD8⁺ dan sel Interleukin 2. Kemoterapi yang dimaksud pada penelitian ini adalah penginjeksian obat kemoterapi. *Biochemotherapy* yang dimaksud pada penelitian ini dilakukan dengan melakukan imunoterapi serta kemoterapi secara bersamaan. Dalam penelitian ini model dibagi menjadi tiga berdasarkan terapinya. Dari setiap model dicari solusi penyelesaiannya, yaitu gambaran jumlah sel kanker dan jumlah sel imun tubuh akibat pengaruh terapi yang diberikan, titik kritis dan kestabilan titik kritis. Setelah itu disimpulkan pengobatan tercepat dari ketiga macam terapi untuk menyembuhkan penyakit kanker. Solusi dari setiap model akan diselesaikan secara numerik dengan menggunakan metode Runge-Kutta. Berdasarkan hasil simulasi terapi yang paling cepat untuk membunuh sel kanker adalah terapi *biochemotherapy*.

Kata Kunci: model matematika, kanker, kemoterapi, imunoterapi, *biochemotherapy*.

ABSTRACT. Cancer is a genetic term for a large group of diseases characterized by the growth of abnormal cells. Cancer is one of many diseases that causes death. In this paper, a mathematical model that describes number of cancer cells and the body's immune system due to some therapies are constructed. The therapies are chemotherapy, immunotherapy and biochemotherapy. Immunotherapy referred to in this study is injection of T CD8⁺ and Interleukin-2 cell activating drugs. Chemotherapy referred to in this study is injection of chemotherapy drug. Biochemotherapy referred to in this study is both immunotherapy and chemotherapy. In this study, the model was analyzed based on each therapy. From each model the critical point, its stability and its solution are investigated and then compared. The Runge-Kutta method was used to obtained the solution numerically. The results show that most fastest therapy for killing the cancer cells is biochemotherapy.

Keywords: mathematical model, cancer, chemotherapy, immunotherapy, biochemotherapy.

1. PENDAHULUAN

Kanker adalah istilah genetik dari sekelompok besar penyakit yang mempunyai karakteristik pertumbuhan sel yang abnormal dan melewati batas sehingga dapat menyerang sekelilingnya dan atau menyebar ke organ lainnya. Penyakit kanker adalah penyakit yang timbul akibat pertumbuhan tidak normal sel jaringan tubuh yang berubah menjadi sel kanker [1]. Penyakit ini merupakan salah satu penyebab kematian utama di seluruh dunia [1].

Terdapat berbagai metode terapi untuk menyembuhkan kanker diantaranya vaksin, imunoterapi, kemoterapi, dan gabungan imunoterapi dan kemoterapi yang dikenal dengan *biochemotherapy*. Imunoterapi adalah terapi kanker dengan cara memperkuat kemampuan tubuh dalam melawan sel kanker dengan meningkatkan efektivitas sistem imun. Imunoterapi yang dimaksud pada penelitian ini adalah penginjeksian obat pengaktif sel T CD8⁺ dan sel Interleukin 2 (IL-2). Sel T CD8⁺ adalah bagian dari limfosit T yang berfungsi untuk menghancurkan sel-sel yang telah terinfeksi virus atau bakteri. Sel IL-2 adalah bagian dari limfosit T yang berfungsi untuk merangsang pertumbuhan sel yang melawan kanker. Kemoterapi adalah pemberian satu atau lebih obat yang ditujukan untuk membunuh sel tumor. Kemoterapi yang dimaksud pada penelitian ini adalah penginjeksian obat doxorubicin. Sedangkan *biochemotherapy* merupakan gabungan dari terapi imunoterapi dan kemoterapi secara bersamaan.

Keterkaitan antara perubahan jumlah sel kanker, sel imun tubuh, dan terapinya dapat dimodelkan dalam bentuk sistem persamaan diferensial non linear. Model matematika mengenai perubahan jumlah sel kanker tersebut, telah dikembangkan oleh peneliti-peneliti sebelumnya, antara lain Kirschner dan Panetta [2], Pillis, dkk [3], Pillis, dkk [4], Moore [5], Isaeva dan Osiopov [6], Mamat, dkk [7]. Pada penelitian ini dipaparkan suatu model matematika yang telah dikembangkan oleh Pillis, dkk [4] tentang pengaruh jumlah sel imun tubuh dan jenis terapi terhadap perubahan jumlah sel kanker di dalam tubuh. Pada penelitian ini juga ditentukan titik-titik kritis dan kestabilannya. Selanjutnya model matematika tersebut disimulasikan untuk mengetahui pengobatan yang tercepat dalam menyembuhkan penyakit kanker.

2. MODEL MATEMATIKA TERAPI KANKER MENGGUNAKAN KEMOTERAPI, IMUNOTERAPI DAN BIOCHEMOTHERAPY

Model yang digunakan dalam penelitian ini merupakan model yang di kembangkan oleh Pillis [4]. Pada model ini terdapat enam variabel yang akan dikaji hubungannya yaitu jumlah sel kanker $T(t)$, jumlah sel Natural Killer $N(t)$, jumlah sel T CD8⁺ $L(t)$, jumlah sel limfosit $C(t)$, jumlah obat kemoterapi $M(t)$ dan jumlah sel IL-2 yang dinotasikan dengan $I(t)$. Mengadaptasi dengan sedikit modifikasi dari hasil penelitian Pillis [4], berikut merupakan model matematika kanker dengan terapi *biochemotherapy*

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - dLT - K_T(1 - e^{-\delta_T M})T \quad (1)$$

$$\frac{dN}{dt} = gC - fN - pNT + \frac{p_N NI}{g_N + I} - K_N(1 - e^{-\delta_N M})N \quad (2)$$

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\frac{\theta mL}{\theta + I} + j\frac{T}{k + T}L - qLT + (r_1 N + r_2 C)T - \frac{uL^2 CI}{\kappa + I} - K_L(1 - e^{-\delta_L M})L \\ & + \frac{p_I LI}{g_I + I} + V_L \end{aligned} \quad (3)$$

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_C(1 - e^{-\delta_C M})C \quad (4)$$

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_m \quad (5)$$

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + \phi C + V_I \quad (6)$$

Berikut merupakan deskripsi dari persamaan-persamaan dari model yang sudah didapatkan. Perubahan jumlah sel kanker yang dinotasikan dengan $T(t)$ diasumsikan tumbuh secara logistik dengan laju sebesar a dan kapasitas daya tampung sel kanker sebesar $\frac{1}{b}$. Pertumbuhan sel kanker tersebut dapat dinyatakan dengan

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

Interaksi antara sel kanker dan sel Natural Killer dalam tubuh menyebabkan kematian sel kanker dengan laju sebesar c . Interaksi antara sel kanker dan sel T CD8⁺ dalam tubuh menyebabkan kematian sel kanker dengan laju sebesar d . Interaksi antara sel-sel dalam tubuh dengan obat kemoterapi dapat menyebabkan kematian sel dengan laju sebesar K_i . Obat kemoterapi hanya efektif pada fase tertentu dari siklus pembelahan sel. Pada saat konsentrasi obat kemoterapi relatif sedikit, laju kematian sel kanker linear, dan pada saat konsentrasi obat kemoterapi relatif banyak, laju kematian sel kanker *plateaus*. Oleh karena itu, laju pembunuhan pecahan sel diuraikan dalam bentuk $1 - e^{-\delta_i M}$ dimana δ_i merupakan koefisien keefektifan obat, dengan $i = T(t), N(t), L(t), C(t)$. Oleh karena itu perubahan jumlah sel kanker terhadap waktu dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dT}{dt} = aT(1 - bT) - cNT - dLT - K_T(1 - e^{-\delta_T M})T.$$

Sel Natural Killer diproduksi dari sirkulasi limfosit yang dinotasikan dengan $C(t)$ dalam tubuh dengan laju sebesar g . Interaksi antara sel IL-2 dan sel Natural Killer memicu pertumbuhan sel Natural Killer. Bentuk interaksi ini diasumsikan mengikuti persamaan Michaelis-Menten dengan laju pertumbuhan sel Natural Killer yang dipengaruhi IL-2 sebesar p_N dan konsentrasi sel IL-2 saat setengah maksimum laju pertumbuhan sel Natural Killer sebesar g_N . Sehingga pertumbuhan sel Natural Killer dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dN}{dt} = gC + \frac{p_N NI}{g_N + I}.$$

Selain itu, sel Natural Killer dalam tubuh memiliki siklus pergantian dengan laju sebesar f . Interaksi antara sel Natural Killer dan sel kanker yang menyebabkan kematian sel Natural Killer akibat kerusakan melawan sel tumor dengan laju sebesar p . Sel natural killer juga mendapat pengaruh dari adanya obat kemoterapi. Sehingga kematian sel Natural Killer dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dN}{dt} = fN - pNT - K_N(1 - e^{-\delta_N M})N$$

Berdasarkan uraian-uraian tersebut, perubahan jumlah sel Natural Killer terhadap waktu dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dN}{dt} = gC + \frac{p_N NI}{g_N + I} - fN - pNT - K_N(1 - e^{-\delta_N M})N.$$

Berikut ini akan diuraikan mengenai perubahan jumlah sel TCD8⁺. Interaksi antara sel T CD8⁺ dan sel kanker memicu pertumbuhan sel T CD8⁺. Bentuk interaksi ini diasumsikan mengikuti persamaan Michaelis-Menten dengan laju pertumbuhan sel T CD8⁺ yang dipengaruhi oleh sel kanker sebesar j dan ukuran sel kanker saat setengah maksimum laju pertumbuhan sel T CD8⁺ sebesar k . Interaksi antara sel Natural Killer dan sel kanker memicu pertumbuhan sel T CD8⁺ dengan laju sebesar r_1

dan interaksi antara sirkulasi limfosit dan sel kanker memicu pertumbuhan sel T CD8⁺ dengan laju sebesar r_2 . Interaksi antara sel IL-2 dan sel T CD8⁺ memicu pertumbuhan sel TC8⁺, bentuk interaksi ini diasumsikan mengikuti persamaan Michaelis-Menten dengan laju pertumbuhan sel T CD8⁺ yang dipengaruhi IL-2 sebesar p_I dan konsentrasi sel IL-2 saat setengah maksimum laju pertumbuhan sel T CD8⁺ sebesar g_I . Oleh karena itu pertumbuhan sel T CD8⁺ dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dL}{dt} = j \frac{T}{k+T} L + (r_1 N + r_2 C) T + \frac{p_I L I}{g_I + I}$$

Siklus pergantian sel T CD8⁺ dipengaruhi oleh sel IL-2, bentuk interaksi ini diasumsikan mengikuti persamaan Michaelis-Menten dengan laju siklus pergantian sel sebesar m . Dengan menambahkan konsentrasi IL-2 sampai ambang batas tertentu sebesar θ siklus pergantian sel T CD 8⁺ akan berkurang. Interaksi antara sel kanker dan sel T CD8⁺ menyebabkan kematian sel T CD8⁺ dengan laju sebesar q . Inaktivasi sel T CD8⁺ pada saat konsentrasinya tinggi dipengaruhi oleh IL-2 dan sirkulasi limfosit. Bentuk persamaan diambil dari persamaan Michaelis-Menten yang dimodifikasi, dengan laju inaktivasi sel T CD8⁺ sebesar u dan konsentrasi IL-2 saat setengah maksimum laju inaktivasi sel T CD8⁺ yang dipengaruhi oleh IL-2 dan sirkulasi limfosit sebesar κ . Sehingga kematian sel TCD8⁺ dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dL}{dt} = -\frac{\theta mL}{\theta + I} - qLT - \frac{uL^2 CI}{\kappa + I} - K_L(1 - e^{-\delta_L M})L$$

Berdasarkan uraian-uraian tersebut, perubahan jumlah sel TCD8⁺ terhadap waktu dapat dinyatakan dengan

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} = & -\frac{\theta mL}{\theta + I} + j \frac{T}{k+T} L - qLT + (r_1 N + r_2 C) T - \frac{uL^2 CI}{\kappa + I} - K_L(1 - e^{-\delta_L M})L \\ & + \frac{p_I L I}{g_I + I} + V_L, \end{aligned}$$

dimana V_L adalah konsentrasi sel T CD8⁺ yang diberikan kepada pasien.

Berikut ini akan diuraikan mengenai perubahan jumlah sel limfosit. Sirkulasi limfosit dalam tubuh tumbuh dengan laju konstan sebesar α . Sirkulasi limfosit dalam tubuh memiliki siklus pergantian dengan laju sebesar β . Obat kemoterapi juga mempengaruhi jumlah sel limfosit dalam tubuh. Perubahan jumlah sirkulasi limfosit terhadap waktu dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dC}{dt} = \alpha - \beta C - K_c(1 - e^{-\delta_c M}).$$

Diasumsikan obat kemoterapi yang diinjeksikan pada tubuh akan meluruh karena ekskresi dan tereliminasi oleh imun tubuh dengan laju sebesar γ . Perubahan jumlah obat kemoterapi terhadap waktu dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dM}{dt} = -\gamma M + V_m,$$

dimana V_m adalah konsentrasi obat kemoterapi yang diberikan kepada pasien.

Berikut akan diuraikan mengenai perubahan jumlah sel IL-2. Sel IL-2 dalam tubuh memiliki siklus pergantian dengan laju sebesar μ_I . Sel IL-2 dalam tubuh tumbuh dari sirkulasi limfosit dengan laju sebesar ϕ . Perubahan jumlah sel IL-2 terhadap waktu dapat dinyatakan dengan

$$\frac{dI}{dt} = -\mu_I I + \phi C + V_I,$$

dimana V_I adalah konsentrasi sel T CD8⁺ yang diberikan kepada pasien.

Model matematika terapi kanker dengan kemoterapi adalah persamaan (1) – (6) dengan nilai $V_I = V_L = 0$. Model matematika terapi kanker dengan imunoterapi adalah persamaan (1) – (6) dengan nilai $M = V_M = 0$. Sedangkan model matematika

perubahan jumlah sel kanker dengan *biochemotherapy* adalah persamaan (1) - (6) dengan nilai $V_I \neq V_L \neq V_M \neq 0$.

Berikut merupakan nilai dari parameter-parameter yang digunakan dalam penelitian ini yang diperoleh dari Pillis, dkk. [4] dan Mamat, dkk. [7].

Tabel 1. Nilai Parameter

Paramater	Nilai	Satuan	Sumber
a	4.31×10^{-1}	Per hari	[4]
b	1.02×10^{-9}	Per sel	[4]
c	2.9077×10^{-13}	liter per sel per hari	[4]
d	4.5×10^{-8}	Per hari	[7]
δ_T	1.8328	Liter per gram	[4]
e/f	1.11×10^{-1}	Per hari	[4]
f	4×10^{-1}	Per hari	[4]
p	2.794×10^{-13}	Sel per hari	[4]
p_N	6.68×10^{-2}	Per hari	[4]
g_N	2.5036×10^5	IU / liter	[4]
K_N	6.75×10^{-2}	Per hari	[4]
δ_N	1.8328	Liter per gram	[4]
θ	2.5036×10^{-3}	IU/liter	[4]
m	9×10^{-3}	Per hari	[4]
u	4.417×10^{-14}	Liter ² /sel ² per hari	[4]
κ	2.5036×10^3	IU/liter	[4]
K_L	4.86×10^{-2}	Per hari	[4]
δ_L	1.8328	Liter per gram	[4]
p_I	2.971	Per hari	[4]
g_I	2.5036×10^3	IU/liter	[4]
α/β	2.25×10^9	Sel per liter	[4]
β	6.3×10^{-3}	Per hari	[4]
K_C	3.4×10^{-2}	Per hari	[4]
δ_C	1.8328	Liter per gram	[4]
γ	5.199×10^{-1}	Per hari	[4]
μ_I	11.7427	Per hari	[4]
ϕ	2.38405×10^{-2}	IU/sel	[4]
g	2.08×10^{-7}	Per hari	[7]
q	3.422×10^{-10}	Per hari per sel	[4]
ω	7.874×10^{-2}	IU/sel per hari	[4]
ζ	2.5036×10^3	IU/liter	[4]
V_I	2.7859×10^6	Sel/l perhari	[4]
V_L	1.77×10^{10}	Sel/l perhari	[4]
V_M	2.3869	Mg/l perhari	[4]

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Model yang telah dibangun ditentukan setiap titik kritisnya, kestabilan dari titik kritis tersebut dan solusi numeriknya. Berikut merupakan hasil yang telah didapat.

3.1 Titik Kritis Dan Kestabilan Titik Kritis

Titik kritis model matematika terapi kanker menggunakan imunoterapi adalah sebagai berikut

$$E_i = (T_i, N_i, L_i, C_i, I_i)$$

$$E_i = \left(0, \frac{-eC_i}{\left(-f + \frac{p_N I_i}{g_N + I_i}\right)}, \frac{-\left(\frac{\theta m}{\theta + I_i} - \frac{p_I I_i}{g_I + I_i}\right) \pm \sqrt{\left(\frac{\theta m}{\theta + I_i} - \frac{p_I I_i}{g_I + I_i}\right)^2 - 4\left(\frac{u C_i I_i}{\kappa + I_i}\right)(-V_L)}}{2\left(\frac{u C_i I_i}{\kappa + I_i}\right)}, \frac{\alpha - \phi C_i - V_I}{\beta}, \frac{-\mu_I}{-} \right).$$

Menggunakan nilai paramater pada Tabel 1, diperoleh nilai titik kritis model matematika terapi kanker menggunakan imunoterapi adalah

$E_i = (0, 1.33 \times 10^9, 1.34 \times 10^7, 2.25 \times 10^9, 4.8 \times 10^6)$. Berdasarkan hasil analisa kestabilan linier, tipe kestabilan dari titik tersebut adalah stabil asimtotik. Dapat diinterpretasikan bahwa pada keadaan setimbang, jumlah sel kanker dan jumlah sel-sel imun tubuh adalah bernilai E_i .

Titik kritis model matematika terapi kanker menggunakan kemoterapi adalah sebagai berikut

$$E_k = (T_k, N_k, L_k, C_k, M_k, I_k)$$

$$E_k = \left(0, \frac{eC_k}{\left(f - \frac{p_N I_k}{g_N + I_k} + K_N(1 - e^{-\delta_N M})\right)}, \left(-\frac{\kappa + I_k}{u C_k I_k}\right) \frac{\theta m}{\theta + I_k} + K_L(1 - e^{-\delta_L M_k}) - \frac{p_I I_k}{g_I + I_k}, \frac{V_m}{\gamma}, \frac{\phi C_k + V_I}{\mu_I} \right).$$

Menggunakan nilai paramater pada Tabel 1, diperoleh nilai titik kritis model matematika terapi kanker menggunakan kemoterapi adalah

$E_k = (0, 3.81 \times 10^7, 1.88 \times 10^5, 3.51 \times 10^8, 4.59, 7.142 \times 10^5)$. Berdasarkan hasil analisa kestabilan linier, tipe kestabilan dari titik tersebut adalah stabil asimtotik.

Titik kritis model matematika terapi kanker menggunakan *biochemotherapy* adalah sebagai berikut

$$E_b = (T_b, N_b, L_b, C_b, M_b, I_b)$$

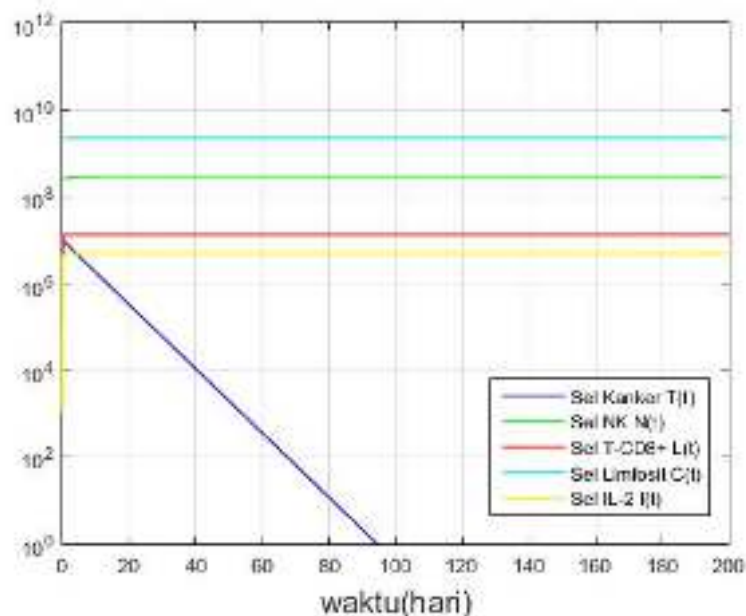
$$E_b = \left(0, \frac{gC_b}{\left(f - \frac{p_N I_b}{g_N + I_b} + K_N(1 - e^{-\delta_N M_b}) \right)}, \right. \\ \left. - \left(\frac{\theta m}{\theta + I_b} + K_L(1 - e^{-\delta_L M_b}) - \frac{p_I I_b}{g_I + I_b} \right) + \sqrt{\left(\frac{\theta m}{\theta + I_b} + K_L(1 - e^{-\delta_L M_b}) - \frac{p_I I_b}{g_I + I_b} \right)^2 - 4 \left(\frac{u C_b I_b}{\kappa + I_b} \right) (-V_L)} \right. \\ \left. \frac{\alpha}{\beta + K_c(1 - e^{-\delta_c M_b})}, \frac{V_m}{\gamma}, \frac{\phi C_b + V_I}{\mu_I} \right).$$

Menggunakan nilai paramater pada Tabel 1, nilai titik kritis model matematika terapi kanker menggunakan *Biochemotherapy* adalah

$E_b = (0, 2.08 \times 10^7, 3.4 \times 10^7, 3.51 \times 10^8, 4.59, 9.51 \times 10^5)$. Berdasarkan hasil analisa kestabilan linier, tipe kestabilan dari titik tersebut adalah stabil asimtotik.

3.2 Solusi Numerik Model Matematika Terapi Kanker Menggunakan Kemoterapi, Imunoterapi dan *Biochemotherapy*

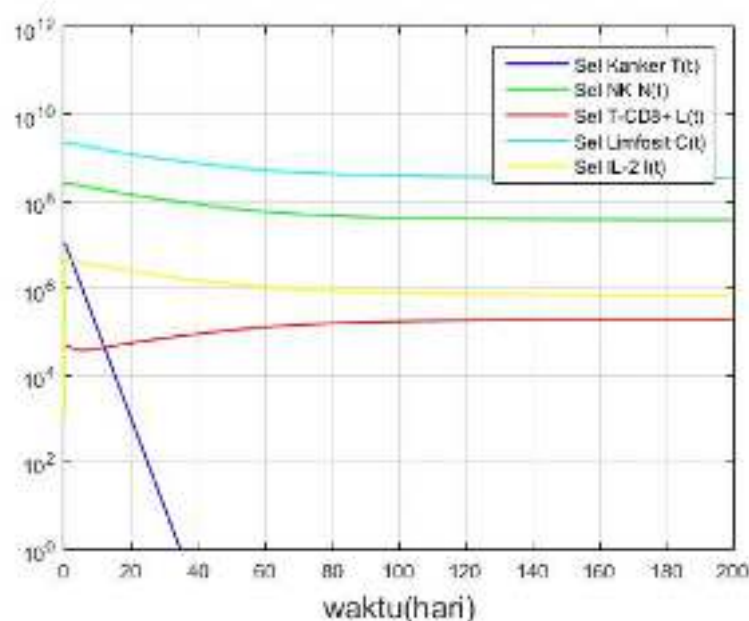
Sistem persamaan (1)-(6) diselesaikan secara numeric dengan metode Runge-Kutta. Merujuk pada hasil penelitian Pillis [4], nilai awal yang digunakan dalam penelitian ini adalah $T(0) = 10^7, N(0) = 2,5 \times 10^8, L(0) = 5,268 \times 10^5, C(0) = 2.25 \times 10^9, I(0) = 1073, M(0) = 0$.



Gambar 1. Grafik model pengobatan kanker dengan imunoterapi selama 200 hari

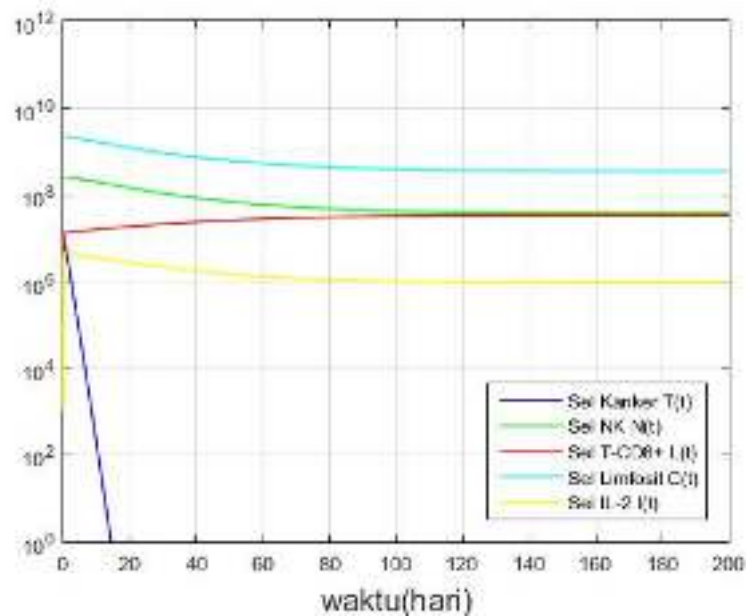
Gambar 1 menunjukkan perubahan jumlah populasi sel kanker dan sel-sel imun tubuh menggunakan imunoterapi selama 200 hari. Berdasarkan Gambar 1, jumlah populasi

sel kanker dan sel-sel imun tubuh pada hari ke-200 telah mencapai kondisi setimbang, dan memberikan nilai yang sama dengan nilai titik kritis pada subbab 3.1. Jumlah populasi sel kanker pada pengobatan dengan imunoterapi bergerak turun menuju nol dalam 90 hari, yang mengindikasikan bahwa tidak terjadi pertumbuhan laju pertumbuhan populasi sel kanker. Jumlah sel limfosit dalam tubuh mengalami penurunan menuju ke 2.25×10^9 . Serupa dengan sel limfosit, jumlah sel NK dalam tubuh mengalami penurunan menuju ke 1.33×10^9 . Jumlah sel T CD8⁺ mengalami kenaikan secara signifikan disebabkan oleh pemberian obat imunoterapi. Selang beberapa waktu setelah kenaikan tersebut, jumlah sel T CD8⁺ turun menuju titik kesetimbangan menuju ke 1.34×10^7 . Serupa dengan sel T CD8⁺, jumlah sel IL-2 mengalami kenaikan secara signifikan disebabkan oleh pemberian obat imunoterapi. Selang beberapa waktu setelah kenaikan tersebut, jumlah sel IL-2 turun menuju titik kesetimbangan menuju ke 4.8×10^6 .



Gambar 2. Grafik model pengobatan kanker dengan imunoterapi selama 200 hari

Solusi numerik model matematika terapi kanker menggunakan terapi kemoterapi disajikan pada Gambar 2. Berdasarkan Gambar 2, jumlah populasi sel kanker pada pengobatan dengan kemoterapi bergerak turun menuju nol dalam 35 hari, yang mengindikasikan bahwa tidak terjadi pertumbuhan laju pertumbuhan populasi sel kanker. Jumlah sel-sel imun pada hari ke-200 telah mencapai kondisi stabil, yaitu pada nilai titik kritis di subbab 3.1. Secara lebih detail, jumlah sel limfosit dalam tubuh mengalami penurunan menuju ke 3.51×10^8 . Serupa dengan sel limfosit, jumlah sel NK dalam tubuh mengalami penurunan menuju ke 3.81×10^7 . Jumlah sel IL-2 mengalami kenaikan secara signifikan. Selang beberapa waktu setelah kenaikan tersebut, jumlah sel IL-2 turun menuju titik kesetimbangan menuju nilai 3.4×10^7 . Jumlah sel T CD8⁺ dalam tubuh mengalami penurunan. Selang beberapa waktu setelah penurunan tersebut, jumlah sel T CD8⁺ naik menuju titik kesetimbangan pada 7.142×10^5 .



Gambar 3. Grafik model pengobatan kanker dengan imunoterapi selama 200 hari

Solusi numerik model matematika terapi kanker menggunakan terapi *biochemotherapy* terdapat pada Gambar 3. Berdasarkan Gambar 3, jumlah populasi sel kanker pada pengobatan dengan *biochemotherapy* bergerak turun menuju nol dalam 14 hari, yang mengindikasikan bahwa tidak terjadi pertumbuhan laju populasi sel kanker. Pada terapi *biochemotherapy* sel kanker bergerak menuju nol dengan cepat dikarenakan terapi ini menggabungkan kedua teknik terapi sebelumnya. Jumlah sel limfosit dalam tubuh mengalami penurunan menuju ke 3.51×10^8 . Serupa dengan sel limfosit, jumlah sel NK dalam tubuh mengalami penurunan menuju ke 2.08×10^7 . Jumlah sel T CD8⁺ mengalami kenaikan secara signifikan disebabkan oleh pemberian obat *biochemotherapy*. Selang beberapa waktu setelah kenaikan tersebut, jumlah sel T CD8⁺ turun menuju titik kesetimbangan menuju ke 3.4×10^7 . Serupa dengan sel T CD8⁺, jumlah sel IL-2 mengalami kenaikan secara signifikan disebabkan oleh pemberian obat *biochemotherapy*. Selang beberapa waktu setelah kenaikan tersebut, jumlah sel IL-2 turun menuju titik kesetimbangan menuju ke 9.51×10^5 .

Berdasarkan hasil simulasi, dapat dinyatakan bahwa *biochemotherapy* merupakan pengobatan yang lebih cepat dalam menyembuhkan penyakit kanker dibandingkan dengan pengobatan imunoterapi dan kemoterapi. Hasil ini bersesuaian dengan hasil penelitian Mamat, dkk [7] yang mengungkapkan bahwa *biochemotherapy* adalah pengobatan yang lebih efektif dibandingkan dengan pengobatan imunoterapi dan kemoterapi.

4. KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, kesimpulan yang diperoleh adalah sebagai berikut.

1. Keterkaitan perubahan jumlah sel kanker, sel Natural Killer, sel TCD8⁺, sel limfosit, sel IL-2 dan terapinya dapat dinyatakan terhadap bentuk persamaan-persamaan diferensial dimana terdapat bentuk linear, eksponensial, persamaan logistik, bentuk perkalian dan persamaan Micahelis-Menten pada suku-suku persamaannya.

2. Dengan menggunakan nilai parameter pada Tabel 1, titik kritis dari setiap model bersifat stabil asimtotik dengan variabel T menuju nol yang mengindikasikan bahwa penyakit kanker dapat disembuhkan.
3. Terapi paling cepat untuk menyembuhkan penyakit kanker adalah terapi *biochemotherapy*.

5. DAFTAR PUSTAKA

- [1] Infodatin. (2015). Pusat Data dan Informasi Kementerian Kesehatan RI . Tersedia pada www.depkes.go.id/download.php?file=download/...kanker.pdf
- [2] D. Kirschner dan J. C. Panetta, *Modeling immunotherapy of the tumor-immune interaction*, J. Math. Biol. 37(3) (1998), 235-252.
- [3] Pillis, L., dkk. (2006). *Mixed Immunotherapy and Chemotherapy of Tumors: Modeling, Applications and Biological Interpretations*, 238, hlm. 841-862.
- [4] Pillis, L., dkk. (2009). *Mathematical Model Creation for Cancer Chemo-Immunotherapy*, Computational and Math. Methods in Medicine , 10(3), hlm. 165-184.
- [5] Moore, J. (2007). *An ODE Model of Biochemotherapy Treatment for Cancer* : Harvey Mudd College.
- [6] O. G. Isaeva dan V. A. Osiopov, *Different strategies for cancer treatment: Mathematical modelling*, Computational and Math. Methods in Medicine 10(4) (2009), 253-272.
- [7] Mamat, M., Subiyanto, dan Kartono, A. (2013). *Mathematical Model of Cancer Treatments Using Immunotherapy, Chemotherapy dan Biochemotherapy*, Applied Mathematical Sciences, 7(5), hlm. 247-261.