



## MODEL MATEMATIKA INTERAKSI SEL LEUKEMIA DAN SEL SEHAT PADA LEUKEMIA LIMFOBLASTIK

Titik Kurnia , Yudi Ari Adi

Program Studi Matematika, Fakultas Sains dan Teknologi Terapan,  
Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta 55191, Indonesia

---

### Info Artikel

Sejarah Artikel:  
Diterima : Oktober 2019  
Disetujui Juni 2020  
Dipublikasikan Juni 2020

---

*Keywords:*  
LLA, Kemoterapi, Sistem persamaan diferensial, analisis ketstabilan.

### Abstrak

Leukemia limfoblastik akut (LLA) adalah keganasan hematologi yang ditandai dengan produksi limfoblas berlebih di sumsum tulang. Pengobatan dengan kemoterapi adalah terapi kuratif utama pada LLA. Dalam makalah ini diberikan model matematika interaksi antara sel-sel leukemia dan sel-sel sehat pada LLA dengan pemberian obat kemoterapi. Model berupa sistem persamaan diferensial dalam 3 variabel yang mendeskripsikan interasi antara sel leukemia, sel sehat dan obat kemoterapi. Selanjutnya dibahas sifat-sifat solusi meliputi kepositifan, kerterbatasan, eksistensi dan ketunggalan solusi serta kestabilan titik ekuilibrium. Hasil penelitian menunjukkan beberapa kemungkinan yang terjadi akibat pemberian kemoterapi pada penderita LLA. Hasil ini diharapkan dapat menjadi referensi bagi dokter dan tenaga medis untuk dapat memberikan manajemen kemoterapi dengan efek samping minimal sehingga kasus LLA dapat ditangani lebih baik.

### Abstract

*Acute lymphoblastic leukemia (ALL) is a hematologic malignancy characterized by excessive lymphoblast production in the bone marrow. Treatment with chemotherapy is the main curative therapy in ALL. In this paper, a mathematical model of interaction between leukemia cells and healthy cells in ALL is given by administering chemotherapy drugs. The model is a system of differential equations in 3 variables that describe the interactions between leukemia cells, healthy cells, and chemotherapy drugs. Next, the properties of solutions are discussed including positivity, limitations, existence, and uniqueness of the solution and the stability of the equilibrium point. The results show several possibilities that occur due to the provision of chemotherapy in patients with ALL. These results are expected to be a reference for doctors and medical personnel to be able to provide chemotherapy management with minimal side effects so that ALL cases can be handled better*

### How to cite:

---

Kurnia, T. & Adi, Y.A. 2019. Model Matematika Interaksi Sel Leukemia dan Sel Sehat pada Leukemia Limfoblastik Akut (LLA) dengan Pemberian Kemoterapi . *UNNES Journal of Mathematics* 9(1): 87-96.

© 2020 Universitas Negeri Semarang

## PENDAHULUAN

Leukemia limfoblastik akut (ALL) merupakan keganasan sel yang disebabkan oleh akumulasi limfoblast dalam sumsum tulang dan darah. ALL lebih sering terjadi pada anak-anak dibandingkan orang dewasa yakni dengan angka kejadian sebanyak 80% pada anak dan 20% pada orang dewasa (Hoffbrand & Moss, 2013, Wijayanto, 2018). Kemoterapi merupakan terapi kuratif utama pada pengobatan leukemia (NCCN, 2017, Pertiwi, 2013). Pengobatan dengan kemoterapi dilakukan dengan pemberian golongan obat-obatan tertentu dengan tujuan menghambat, mengurangi maupun membunuh pertumbuhan sel leukemia. Namun demikian, kemoterapi diketahui juga dapat menghambat pertumbuhan sel normal yang berdampak pada kinerja dari sel tersebut. Gangguan hematologi tersebut dapat terjadi karena terganggunya proses hematopoietik dari sel induk darah yang dapat disebabkan oleh leukemia itu sendiri dan/atau kemoterapi yang digunakan (Pertiwi, 2013).

Model matematika merupakan representasi masalah kehidupan nyata ke dalam bahasa matematika untuk diselesaikan. Model matematika pengobatan leukemia merupakan salah satu hal yang sangat penting dalam bidang matematika kedokteran. Pembahasan terkait model matematika pada pengobatan leukemia telah banyak dikaji oleh beberapa peneliti (Rodrigues dkk 2018), Todorov dkk , 2011, Lesnussa, 2012).

Rodrigues dkk (2018) menyusun model matematika pengobatan kemoimunoterapi pada leukemia limfoblastik kronik (CLL). Gabungan pengobatan kemoterapi dan imunoterapi pada CLL disajikan dalam bentuk sistem persamaan diferensial biasa yang dianalisis kestabilan dari masing-masing titik ekuilibriumnya dan kemudian dilakukan simulasi numerik untuk mengetahui dinamika kekebalan tubuh penderita CLL di bawah pengaruh kemoimunoterapi.

Selanjutnya model matematika fenomena pengobatan leukemia dengan kemoterapi dikaji oleh Todorov dkk (2011) dalam bentuk sistem dinamik dengan menerapkan masalah pengaruh kontrol optimal kemoterapi terhadap pertumbuhan sel leukemia dan sel sehat. Penerapan kontrol optimal kemoterapi bertujuan agar dapat meminimumkan jumlah

sel leukemia dan efek kemoterapi terhadap jumlah sel sehat.

Pada penelitian ini dibahas tentang model matematika interaksi sel leukemia dan sel sehat pada leukemia limfoblastik akut (ALL) dengan pemberian kemoterapi mengacu pada model matematika fenomena pengobatan leukemia dengan kemoterapi yang pernah dikaji oleh Todorov dkk (2011). Berbeda dengan Todorov dkk (2011) yang menggunakan model pertumbuhan Gompertz, penelitian ini menggunakan model persamaan logistik untuk menggambarkan pertumbuhan populasi sel leukemia dan sel sehat. Hal tersebut dikarenakan model logistik memberikan kecocokan data empiris untuk menggambarkan pertumbuhan populasi sel leukemia dan sel sehat. Model kemudian akan diselesaikan dan dianalisis secara teoritis dengan menggunakan teori-teori matematika dan disimulasikan menggunakan software Matlab untuk mengetahui interaksi sel leukemia dan sel sehat dengan pemberian kemoterapi.

## METODE

Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah studi literatur dan kajian pustaka.

Dalam makalah ini dibahas permasalahan leukemia limfoblastik akut (LLA) dengan adanya pemberian obat kemoterapi. Selanjutnya studi pustaka dilakukan dengan mengkaji sumber-sumber pustaka sehingga diperoleh gambaran umum tentang LLA dan beberapa pemodelan matematika terkait yang berbentuk sistem persamaan diferensial. Model disusun dan dianalisis yang meliputi sifat-sifat solusi, eksistensi titik ekuilibrium, analisis kestabilan titik ekuilibrium dan simulasi model dengan software Matlab.

Adapun langkah yang dilakukan dalam pembahasan masalah ini adalah sebagai berikut. (1) Membangun model matematika interaksi sel leukemia, sel sehat dengan pemberian obat kemoterapi, (2) Membahas sifat-sifat solusi, meliputi kepositifan, keterbatasan dan eksistensi solusi (3) Mencari titik kesetimbangan dari model, (4) Menganalisis kestabilan titik kesetimbangan, (5) Melakukan simulasi dan menginterpretasikannya.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

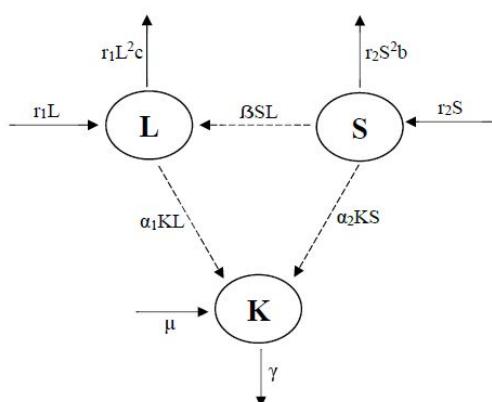
### Pembentukan model matematika

Model matematika interaksi sel leukemia dan sel sehat pada leukemia limfoblastik akut (ALL) dengan pemberian kemoterapi terdiri dari dua populasi sel dan satu konsentrasi obat yaitu populasi sel leukemia ( $L$ ), populasi sel sehat ( $S$ ) dan konsentrasi obat kemoterapi ( $K$ ) sebagai variabel penelitian dan sembilan parameter sebagaimana yang akan dijelaskan selanjutnya.

Adapun asumsi-asumsi yang digunakan untuk membentuk model ialah sebagai berikut:

1. Laju pertumbuhan sel leukemia dan sel sehat mengikuti model pertumbuhan logistik.
2. Sel leukemia menekan pertumbuhan sel sehat.
3. Dosis obat kemoterapi konstan.

Skema interaksi ketiga populasi tersebut disajikan dalam diagram kompartemen pada Gambar 1 di bawah ini.



Gambar 1. Diagram Kompartemen Model

Berdasarkan gambar 1 dan asumsi-asumsi, maka model dapat disajikan dalam sistem persamaan diferensial nonlinear sebagai berikut:

$$\begin{aligned} \frac{dL}{dt} &= r_1 L(1 - cL) - \alpha_1 K L \\ \frac{dS}{dt} &= r_2 S(1 - bS) - \beta S L - \alpha_2 K S \\ \frac{dK}{dt} &= \mu - \gamma K \end{aligned} \quad (1)$$

dengan kondisi awal  $L(0), S(0), K(0) \geq 0$  dan domain  $\Omega = \{(L, S, K) \in \mathbb{R}_+^3 : 0 < L \leq \frac{1}{c}, 0 < S \leq \frac{1}{b}\}$ .

Parameter-parameter model dideskripsikan sebagai berikut:

Tabel 2. Parameter yang digunakan

	Keterangan	satuan
$r_1$	laju pertumbuhan sel leukemia	/hari
$r_2$	Laju pertumbuhan sel sehat	/hari
$c$	Reciprocal carrying kapasiti sel leukemia	Sel
$b$	Reciprocal carrying kapasiti sel sehat	Sel
$\beta$	Laju interaksi antara sel leukemia dan sel sehat	/hari
$\alpha_1$	Laju interaksi sel leukemia yang dibunuh oleh kemoterapi	/hari
$\alpha_2$	Laju interaksi sel leukemia yang dibunuh oleh kemoterapi	/hari
$\gamma$	Laju penurunan obat kemoterapi	/hari
$\mu$	Dosis obat kemoterapi	mg/hari

Dalam hal ini semua parameter  $r_1, r_2, c, b, \beta, \alpha_1, \alpha_2, \gamma, \mu > 0$ .

Model (1) menjelaskan bahwa jumlah populasi sel leukemia ( $L$ ) akan bertambah mengikuti model logistik, dengan laju pertumbuhan sebesar  $r_1$  dan reciprocal carrying capacity sel leukemia sebesar  $c$ . Adapun jumlah sel leukemia dapat berkurang karena adanya interaksi dengan obat kemoterapi yang menyebabkan empatian pada sel leukemia dengan laju interaksi sebesar  $\alpha_1$ .

Adapun jumlah sel sehat ( $S$ ) juga akan bertambah mengikuti model logistik, dengan laju pertumbuhan sebesar  $r_2$  dan reciprocal carrying capacity sel sehat sebesar  $b$ . Jumlah sel sehat dapat berkurang karena adanya interaksi dengan sel leukemia yang menekan pertumbuhan sel sehat sebesar serta adanya interaksi dengan obat kemoterapi yang menyebabkan kematian pada sel sehat sebesar  $\alpha_2$ .

Selanjutnya pada persamaan ketiga model (1), jumlah konsentrasi obat kemoterapi ( $K$ ) akan bertambah karena adanya inputan dari luar tubuh yaitu pemberian obat sebesar  $\mu$ . Jumlah konsentrasi obat kemoterapi akan mengalami penurunan sebanding dengan konsentrasiannya sebesar  $\gamma$ .

Selanjutnya akan dibahas sifat-sifat solusi dari model (1).

#### Sifat-sifat solusi

Agar model (1) memiliki makna secara biologi, maka solusi model harus positif dan terbatas. Hal ini diberikan pada lema berikut *Lemma 1*.

Jika kondisi awal  $L(\mathbf{0}) \geq \mathbf{0}, S(\mathbf{0}) \geq \mathbf{0}, K(\mathbf{0}) \geq \mathbf{0}$ , maka solusi model (1)  $L(\mathbf{t}) \geq \mathbf{0}, S(\mathbf{t}) \geq \mathbf{0}, K(\mathbf{t}) \geq \mathbf{0}$  untuk setiap  $\mathbf{t} > \mathbf{0}$ .

*Bukti.*

Dari model (1) dengan kondisi awal  $L(\mathbf{0}), S(\mathbf{0}), K(\mathbf{0}) \geq \mathbf{0}$ , diperoleh:

$$\begin{aligned} L(\mathbf{t}) &= L(\mathbf{0})e^{\left[\int_0^t \{r_1(1-cL(\tau)-\alpha_1K\} d\tau\}\right]} \geq \mathbf{0}, \\ S(\mathbf{t}) &= S(\mathbf{0})e^{\left[\int_0^t \{r_2(1-bS(\tau)-\alpha_2K\} d\tau\}\right]} \geq \mathbf{0}, \\ K(\mathbf{t}) &= \frac{\mu}{\gamma} + \left[K(\mathbf{0}) - \frac{\mu}{\gamma}\right] e^{-\gamma t} \geq \mathbf{0}. \end{aligned}$$

Dengan demikian terbukti bahwa solusi model (1)  $L(\mathbf{t}) \geq \mathbf{0}, S(\mathbf{t}) \geq \mathbf{0}, K(\mathbf{t}) \geq \mathbf{0}$  untuk setiap  $\mathbf{t} > \mathbf{0}$ .

*Lemma 2.*

Terdapat  $\mathbf{M} > \mathbf{0}$ , sedemikian sehingga solusi model (1)  $L(\mathbf{t}) \leq \mathbf{M}, S(\mathbf{t}) \leq \mathbf{M}, K(\mathbf{t}) \leq \mathbf{M}$  untuk setiap  $\mathbf{t} > \mathbf{0}$ .

*Bukti.*

Akan ditunjukkan bahwa untuk setiap  $\mathbf{t} > \mathbf{0}$ , maka  $L(\mathbf{t}), S(\mathbf{t})$ , dan  $K(\mathbf{t})$  terbatas. Dari persamaan pertama model (1) diperoleh,

$$\frac{dL}{dt} \leq r_1 L(1 - cL).$$

Dari teori perbandingan (Khalil, 2002) diperoleh

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} L(\mathbf{t}) \leq \frac{1}{c} = \mathbf{M}_1.$$

Secara sama, dari persamaan kedua diperoleh,

$$\frac{dS}{dt} \leq r_2 S(1 - bS).$$

Dari teori perbandingan (Khalil, 2002) diperoleh

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} S(\mathbf{t}) \leq \frac{1}{b} = \mathbf{M}_2.$$

Sedangkan dari persamaan ketiga model (1) diperoleh,

$$K(\mathbf{t}) = \frac{\mu}{\gamma} + \left[K(\mathbf{0}) - \frac{\mu}{\gamma}\right] e^{-\gamma t} \geq \mathbf{0},$$

sehingga

$$\limsup_{t \rightarrow \infty} K(\mathbf{t}) \leq \frac{\mu}{\gamma} = \mathbf{M}_3.$$

Selanjutnya dapat dipilih  $\mathbf{M} = \sup\{\mathbf{M}_1, \mathbf{M}_2, \mathbf{M}_3\}$ , sehingga  $L(\mathbf{t}) \leq \mathbf{M}, S(\mathbf{t}) \leq \mathbf{M}$ , dan  $K(\mathbf{t}) \leq \mathbf{M}$  untuk setiap  $\mathbf{t} > \mathbf{0}$ .

Teorema eksistensi dan ketunggalan solusi diberikan sebagai berikut.

*Teorema 1.*

Pada model (1), jika kondisi awal memenuhi  $L(\mathbf{0}) \geq \mathbf{0}, S(\mathbf{0}) \geq \mathbf{0}, K(\mathbf{0}) \geq \mathbf{0}$ , maka  $L(\mathbf{t}), S(\mathbf{t})$ , dan  $K(\mathbf{t})$  eksis untuk setiap  $\mathbf{t} \in \mathbb{R}$ .

*Bukti.*

Pada model (1) dipunyai

$$\mathbf{x} = \begin{bmatrix} L(\mathbf{t}) \\ S(\mathbf{t}) \\ K(\mathbf{t}) \end{bmatrix},$$

dan

$$f(\mathbf{x}) = \begin{bmatrix} r_1 L(\mathbf{t})(1 - cL(\mathbf{t})) - \alpha_1 K(\mathbf{t})L(\mathbf{t}) \\ r_2 S(\mathbf{t})(1 - bS(\mathbf{t})) - \beta S(\mathbf{t})L(\mathbf{t}) - \alpha_2 K(\mathbf{t})S(\mathbf{t}) \\ \mu - \gamma K(\mathbf{t}) \end{bmatrix}.$$

Jelas bahwa  $f \in C^1(\mathbb{R}^3)$  sehingga  $f$  Lipschitz lokal pada  $\mathbb{R}^3$ . Dengan demikian, berdasarkan Lemma 1, Lemma 2, dan Teorema eksistensi dan ketunggalan solusi (Perko, 2001), maka terbukti bahwa solusi model (1) ada dan tunggal.

Pada bagian berikutnya akan dibahas eksistensi dan kestabilan titik ekuilibrium model (1).

### Eksistensi dan kestabilan titik ekuilibrium

Model (1) memiliki tiga titik ekuilibrium, yaitu:

1. Titik ekuilibrium trivial  $E_1 = (\mathbf{0}, \mathbf{0}, \frac{\mu}{\gamma})$ .

Titik ekuilibrium  $E_1$  menyatakan keadaan dimana sel leukemia dan sel sehat tidak terdapat dalam tubuh. Titik ekuilibrium  $E_1$  ini selalu eksis, namun secara medis tidak memiliki arti.

2. Titik Ekuilibrium bebas leukemia  $E_2 = (\mathbf{0}, \frac{r_2\gamma - \alpha_2\mu}{r_2b\gamma}, \frac{\mu}{\gamma})$ .

Titik ekuilibrium  $E_2$  menyatakan suatu keadaan dimana setelah diberi kemoterapi, sel leukemia sudah tidak terdapat dalam tubuh dan dapat dikatakan seorang penderita LLA telah bebas dari leukemia.  $E_2$  akan eksis jika  $r_2\gamma - \alpha_2\mu \geq 0$  yakni laju pertumbuhan sel sehat lebih besar daripada laju penurunannya akibat kemoterapi.

3. Titik ekuilibrium leukemia  $E_3 = (\frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{r_1c\gamma}, \mathbf{0}, \frac{\mu}{\gamma})$ .

Titik ekuilibrium  $E_3$  menyatakan suatu keadaan dimana setelah diberi kemoterapi, sel leukemia masih terdapat dalam tubuh sehingga keberadaannya menganggu

pertumbuhan selsehat yakni menyebabkan penurunan produksi sel sehat. Titik  $E_3$  akan eksis jika  $r_1\gamma - \alpha_1\mu \geq 0$  yaitu laju pertumbuhan sel leukemia lebih besar dari pada laju penurunannya akibat kemoterapi.

4. Titik ekuilibrium leukemia  $E_4 = \left( \frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{r_1c\gamma}, \frac{r_1c(r_2\gamma - \alpha_2\mu) - \beta(r_1\gamma - \alpha_1\mu)}{r_1r_2bc\gamma}, \frac{\mu}{\gamma} \right)$ .

Titik ekuilibrium  $E_4$  menyatakan suatu keadaan dimana setelah diberi kemoterapi, sel leukemia dan sel sehat masih terdapat dalam tubuh. Sehingga untuk mencapai kesembuhan pengobatan selanjutnya dapat ditentukan dengan kondisi pasien yang sudah diketahui. Titik  $E_4$  akan eksis jika  $r_1\gamma - \alpha_1\mu \geq 0$  dan  $r_1c(r_2\gamma - \alpha_2\mu) - \beta(r_1\gamma - \alpha_1\mu) \geq 0$  yakni laju pertumbuhan sel leukemia lebih besar dari pada laju penurunannya akibat kemoterapi dan laju interaksi dengan sel sehat.

### Kestabilan titik ekuilibrium

Kestabilan titik ekuilibrium dair model (1) dapat ditentukan dengan memperhatikan tanda bagian real dari nilai eiggen matriks Jacobian dari  $f$  dari model (1). Matriks Jacobian dari istem (1) adalah

$$J = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1cL - \alpha_1K & 0 & -\alpha_1L \\ -\beta S & r_2 - 2r_2bS - \beta L - \alpha_2K & -\alpha_2S \\ 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Selanjutnya kestabilan titik ekuilibrium  $E_1$  dinyatakan dalam teorema berikut.

### Teorema 2.

*Titik ekuilibrium bebas leukemia  $E_1$  stabil asimtotik jika  $r_1\gamma - \alpha_1\mu < 0$  dan  $r_2\gamma - \alpha_2\mu < 0$ .*

#### Bukti.

Matrik Jacobian di titik  $E_1 = (0,0,\frac{\mu}{\gamma})$  adalah

$$J(E_1) = \begin{bmatrix} r_1 - \frac{\alpha_1\mu}{\gamma} & 0 & 0 \\ 0 & r_2 - \frac{\alpha_2\mu}{\gamma} & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

Diperoleh nilai eigen dari matriks Jacobian,

$$\lambda_1 = \frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{\gamma}, \quad \lambda_2 = \frac{r_2\gamma - \alpha_2\mu}{\gamma}, \quad \text{dan } \lambda_3 = -\gamma.$$

Karena  $\gamma > 0$ , maka  $\lambda_3 < 0$ . Sedangkan untuk  $\lambda_1, \lambda_2$  belum dapat ditentukan apakah  $\lambda_1, \lambda_2 < 0$  atau  $\lambda_1, \lambda_2 > 0$ . Diperoleh  $\lambda_i < 0, \forall i = 1, 2, \dots, n$  jika  $r_1\gamma - \alpha_1\mu < 0$  dan  $r_2\gamma - \alpha_2\mu < 0$ . Dengan kata lain titik ekuilibrium bebas leukemia  $E_1$  stabil asimtotik lokal jika  $r_1\gamma - \alpha_1\mu < 0$  dan  $r_2\gamma - \alpha_2\mu < 0$ . Secara medis jika sel leukemia dan sel sehat berada disekitar titik ekuilibrium  $E_1$ , maka kondisi ini tidak memiliki arti. ■

### Teorema 2.

*Titik ekuilibrium bebas leukemia  $E_2$  stabil asimtotik jika  $r_1\gamma - \alpha_1\mu < 0$ .*

#### Bukti.

Matriks Jacobian di titik  $E_2 = \left( 0, \frac{r_2\gamma - \alpha_2\mu}{r_2b\gamma}, \frac{\mu}{\gamma} \right)$  adalah

$$J(E_2) = \begin{bmatrix} r_1 - \frac{\alpha_1\mu}{\gamma} & 0 & 0 \\ -\beta \left( \frac{r_2\gamma - \alpha_2\mu}{r_2b\gamma} \right) & r_2 - 2 \left( \frac{r_2\gamma - \alpha_2\mu}{r_2b\gamma} \right) - \frac{\alpha_2\mu}{\gamma} & -\alpha_2 \left( \frac{r_2\gamma - \alpha_2\mu}{r_2b\gamma} \right) \\ 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

dengan nilai eigen  $\lambda_1 = \frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{\gamma}$ ,  $\lambda_2 = \frac{-(r_2\gamma - \alpha_2\mu)}{\gamma}$ , dan  $\lambda_3 = -\gamma$ .

Karena  $\gamma > 0$  dan berdasarkan syarat eksistensi, maka  $\lambda_2, \lambda_3 < 0$ . Sedangkan  $\lambda_1 < 0$  jika  $r_1\gamma - \alpha_1\mu < 0$ . Sehingga titik ekuilibrium  $E_2$  stabil asimtotik jika  $r_1\gamma - \alpha_1\mu < 0$ . Secara medis jika sel leukemia dan sel sehat berada disekitar titik ekuilibrium  $E_2$  maka penderita LLA akan mencapai kesembuhan. ■

### Teorema 3.

*Titik ekuilibrium terinfeksi leukemia  $E_3$  stabil asimtotik jika  $r_1c(r_2\gamma - \alpha_2\mu) - \beta(r_1\gamma - \alpha_1\mu) < 0$ .*

#### Bukti.

Matriks Jacobian di  $E_3 = \left( \frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{r_1c\gamma}, 0, \frac{\mu}{\gamma} \right)$  adalah

$$J(E_3) = \begin{bmatrix} r_1 - 2 \left( \frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{r_1c\gamma} \right) - \frac{\alpha_1\mu}{\gamma} & 0 & -\alpha_1 \left( \frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{r_1c\gamma} \right) \\ 0 & r_2 - \beta \left( \frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{r_1c\gamma} \right) - \frac{\alpha_2\mu}{\gamma} & 0 \\ 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}$$

dengan nilai eigen  $\lambda_1 = \frac{-(r_1\gamma - \alpha_1\mu)}{\gamma}$ ,  $\lambda_2 = \frac{r_1c(r_2\gamma - \alpha_2\mu) - \beta(r_1\gamma - \alpha_1\mu)}{r_1c\gamma}$ , dan  $\lambda_3 = -\gamma$ .

Semua nilai eigen akan negatif jika  $r_1c(r_2\gamma - \alpha_2\mu) - \beta(r_1\gamma - \alpha_1\mu) < 0$ . Jadi titik ekuilibrium  $E_3$  stabil asimtotik jika  $r_1c(r_2\gamma - \alpha_2\mu) - \beta(r_1\gamma - \alpha_1\mu) < 0$ . Secara medis jika sel leukemia dan sel sehat berada disekitar titik ekuilibrium  $E_3$ , maka penderita LLA masih terinfeksi leukemia. ■

#### Teorema 4.

Titik ekuilibrium terinfeksi leukemia  $E_4$  stabil asimtotik.

#### Bukti.

Matriks Jacobian di titik  $E_4 = (L^*, S^*, K^*) = \left( \frac{r_1\gamma - \alpha_1\mu}{r_1c\gamma}, \frac{r_1c(r_2\gamma - \alpha_2\mu) - \beta(r_1\gamma - \alpha_1\mu)}{r_1r_2bc\gamma}, \frac{\mu}{\gamma} \right)$  adalah

$$J(E_4) = \begin{bmatrix} r_1 - 2r_1cL^* - \alpha_1K^* & 0 & -\alpha_1L^* \\ -\beta S^* & r_2 - 2r_2bS^* - \beta L^* - \alpha_2K^* & -\alpha_2S^* \\ 0 & 0 & -\gamma \end{bmatrix}.$$

dengan nilai eigen  $\lambda_1 = \frac{-(r_1\gamma - \alpha_1\mu)}{\gamma}$ ,  $\lambda_2 = \frac{-(r_1c(r_2\gamma - \alpha_2\mu) - \beta(r_1\gamma - \alpha_1\mu))}{r_1c\gamma}$ , dan  $\lambda_3 = -\gamma$ .

Karena  $\gamma > 0$  dan berdasarkan syarat eksistensi, maka  $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3 < 0$ . Sehingga  $\lambda_i < 0, \forall i = 1, 2, \dots, n$  yang berarti titik ekuilibrium  $E_4$  stabil asimtotik. Secara medis jika sel leukemia dan sel sehat berada disekitar titik ekuilibrium  $E_4$  maka penderita LLA masih akan terinfeksi leukemia. ■

Selanjutnya pada bagian berikut akan diberikan simulasi numerik untuk memverifikasi hasil analisis yang telah diperoleh.

#### Simulasi numerik

Simulasi numerik dari model matematika ini menggunakan software aplikasi matematika MatlabR2015b dengan menggunakan ode45 untuk melihat gambaran interaksi sel leukemia dan sel sehat pada leukemia limfoblastik akut (LLA) dengan pemberian kemoterapi. Proses simulasi dilakukan dengan waktu awal  $t_0 = 0$  dan  $t_t = 300$  yang berarti proses kemoterapi dilakukan selama 300 hari. Adapun nilai-nilai

parameter yang digunakan pada simulasi diberikan pada Tabel 2.

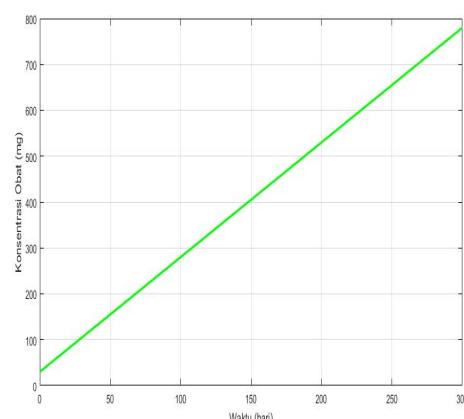
Tabel 2. Nilai Parameter

	Nilai	Sumber
$r_1$	0.18	Feizabadi & Witte (2011)
$r_2$	0.4	Feizabadi & Witte (2011)
$c$	$1.2 \times 10^{-6}$	Feizabadi & Witte (2011)
$b$	$1 \times 10^{-6}$	Feizabadi & Witte (2011)
$\beta$	$1 \times 10^{-6}$	Feizabadi & Witte (2011)
$\alpha_1$	0.05	Feizabadi & Witte (2011), De Phllis dkk (2007)
$\alpha_2$	0.01	Feizabadi & Witte (2011), De Phllis dkk (2007)
$\gamma$	0 – 1,1	Todorov dkk (2001), De Phllis dkk (2007)
$\mu$	2.5	Katzung, (1997)

Sedangkan nilai awal yang digunakan adalah

$$\begin{aligned} L(0) &= 5 \times 10^5 \text{ sel}; S(0) = 7 \times 10^5 \text{ sel}; K(0) \\ &= 30 \text{ mg}. \end{aligned}$$

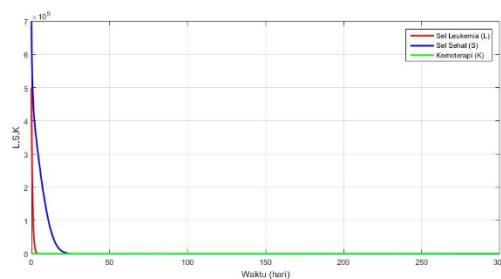
Efek obat dalam tubuh sangat dipengaruhi oleh jumlah konsentrasi obat dan adapun jumlah konsentrasi obat sangat dipengaruhi oleh laju penurunannya. Untuk melihat pengaruh dari pemberian kemoterapi terhadap interaksi sel leukemia dan sel sehat pada leukemia limfoblastik akut (LLA), simulasi dilakukan dengan obat kemoterapi  $\gamma = 0$  sampai  $\gamma = 1,1$  dengan menggunakan nilai parameter pada Tabel 2 diperoleh dinamika sistem untuk beberapa laju penurunan obat kemoterapi yang berbeda.



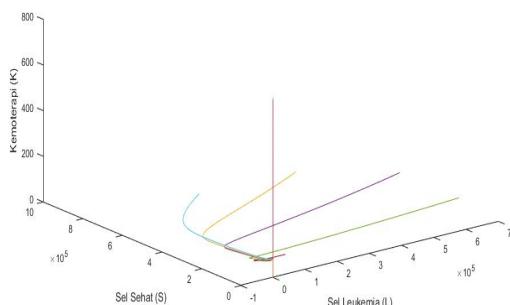
Gambar 2. Konsentrasi obat kemoterapi untuk  $\gamma = 0$ .

Gambar 2 menunjukkan bahwa dengan laju penurunan obat kemoterapi  $\gamma = 0$ , jumlah

konsentrasi obat kemoterapi akan semakin bertambah dari awal proses kemoterapi sampai akhir pengobatan. Secara medis hal ini tidak memiliki arti. Sedangkan Gambar 3 menunjukkan bahwa dengan  $\gamma = 0$  sistem mendekati titik ekuilibrium  $E_1$  yakni sel leukemia dan sel sehat tidak terdapat dalam tubuh yang mana secara medis kondisi ini tidak memiliki arti.

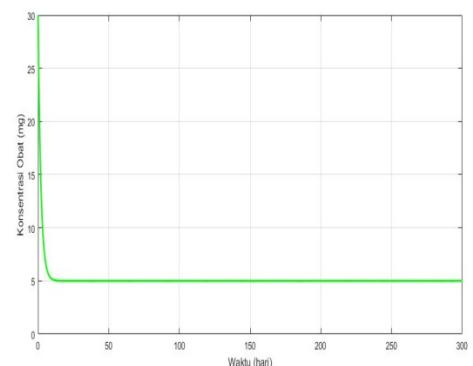


Gambar 3. Populasi sel leukemia, sel sehat dan obat kemoterapi untuk  $\gamma = 0$ .

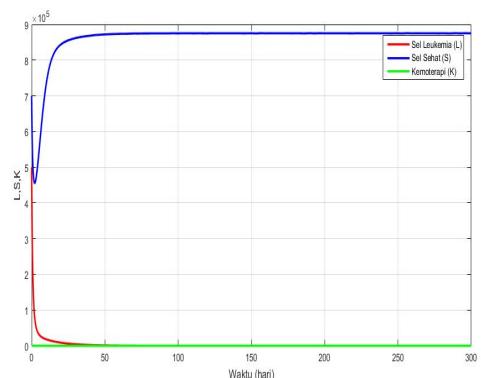


Gambar 4. Potret fase untuk  $\gamma = 0$ .

Dari Gambar 4 dapat dilihat bahwa dengan nilai parameter yang diberikan pada Tabel 1 dan nilai awal pada persamaan 2 serta berbagai nilai awal yang diberikan, grafik bergerak menuju ke satu titik. Hal ini menunjukkan bahwa sistem bersifat stabil asimtotik yang secara medis kondisi ini tidak memiliki arti. Gambar 5 menunjukkan bahwa dengan laju penurunan obat kemoterapi  $\gamma = 0,5$ , jumlah konsentrasi obat kemoterapi akan semakin dikurangi dari awal proses kemoterapi sampai akhir pengobatan seiring dengan berkurangnya populasi sel leukemia.

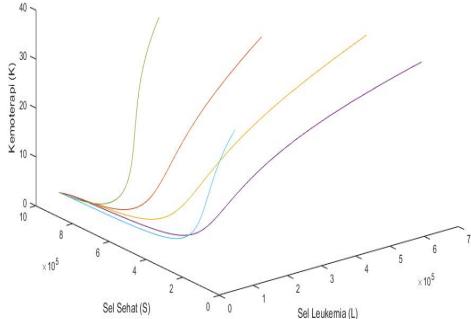


Gambar 5. Konsentrasi obat kemoterapi untuk  $\gamma = 0,5$ .

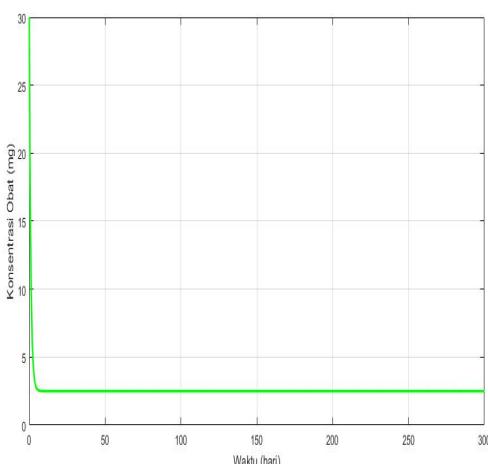
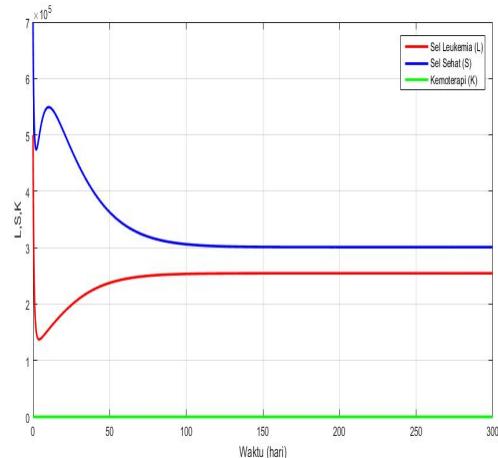


Gambar 6. Populasi sel leukemia, sel sehat dan obat kemoterapi untuk  $\gamma = 0,5$ .

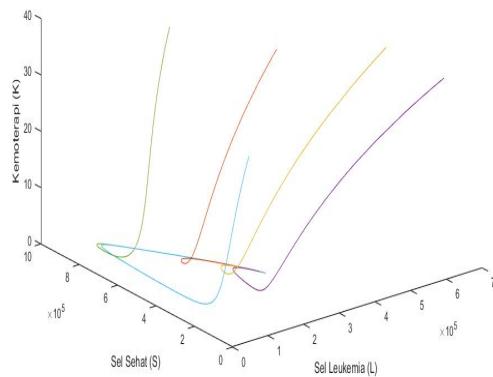
Gambar 6 menunjukkan bahwa dengan laju penurunan obat kemoterapi  $\gamma = 0,5$ , sistem mendekati titik ekuilibrium  $E_2$ . Jumlah populasi sel sehat mengalami penurunan di awal proses kemoterapi disebabkan karena ditekan oleh pertumbuhan sel leukemia yang cukup tinggi, namun seiring dengan berjalannya kemoterapi jumlah populasi sel sehat mengalami peningkatan akibat kerja obat dan stabil sampai akhir proses kemoterapi. Sedangkan jumlah populasi sel leukemia mengalami penurunan dari jumlah populasi awal setelah proses pengobatan kemoterapi diterapkan dengan dosis maksimal tertentu pada awal pengobatan. Penderita LLA pada kondisi ini akan mencapai kesembuhan apabila laju pertumbuhan sel leukemia tetap dapat dikendalikan.

Gambar 7. Potret fase untuk  $\gamma = 0,5$ .

Dari gambar 7 dapat dilihat bahwa dari nilai parameter yang diberikan pada tabel 1 dan nilai awal pada persamaan 2 serta berbagai nilai awal yang diberikan, grafik bergerak menuju ke satu titik. Hal ini menunjukkan bahwa sistem bersifat stabil asimtotik yang artinya apabila laju pertumbuhan sel leukemia tetap dapat dikendalikan, maka penderita LLA pada kondisi ini akan mencapai kesembuhan. Sedangkan Gambar 8 menunjukkan bahwa dengan laju penurunan obat kemoterapi  $\gamma=1$ , jumlah konsentrasi obat kemoterapi akan semakin dikurangi dari awal proses kemoterapi sampai akhir pengobatan seiring dengan berkurangnya populasi sel leukemia.

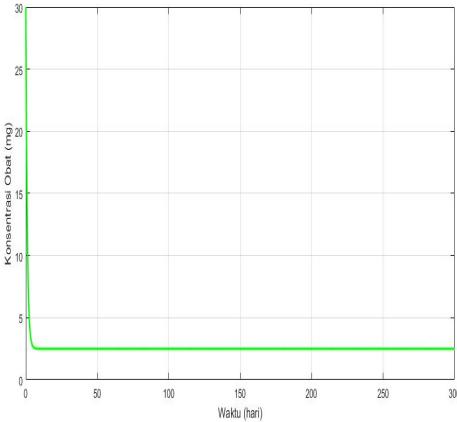
Gambar 8. Konsentrasi obat kemoterapi untuk  $\gamma = 1$ .Gambar 9. Populasi sel leukemia, sel sehat dan konsentrasi obat kemoterapi untuk  $\gamma = 1$ .

Gambar 9 menunjukkan bahwa dengan  $\gamma=1$ , sistem mendekati titik ekuilibrium  $E_4$ . Hal tersebut menunjukkan bahwa pemberian kemoterapi dapat membantu mengendalikan laju pertumbuhan sel leukemia serta dapat mempertahankan eksistensi sel sehat walaupun laju pertumbuhan sel leukemia masih terbilang tinggi. Namun demikian, karena sudah diketahui gambaran kondisi pasien maka pengobatan selanjutnya dapat ditentukan.

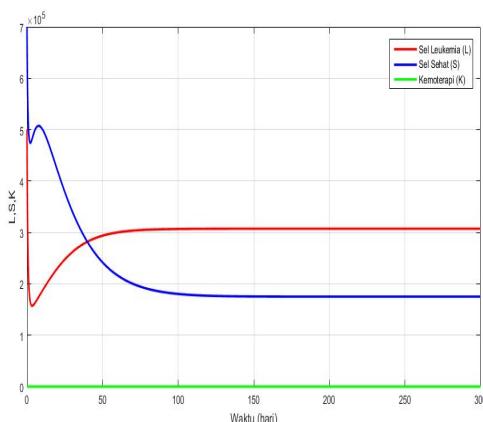
Gambar 10. Potret fase untuk  $\gamma = 1$ .

Dari gambar 10 dapat dilihat bahwa dari nilai parameter yang diberikan pada tabel 1 dan nilai awal pada persamaan 2 serta berbagai nilai awal yang diberikan, grafik bergerak menuju ke satu titik. Hal ini menunjukkan bahwa sistem bersifat stabil asimtotik yang berarti pasien LLA dapat mencapai kesembuhan dengan dilakukannya pengobatan selanjutnya. Gambar 11 menunjukkan bahwa dengan laju penurunan obat kemoterapi  $\gamma=1,1$ , jumlah konsentrasi obat kemoterapi akan

semakin berkurang dari awal proses kemoterapi sampai akhir pengobatan.

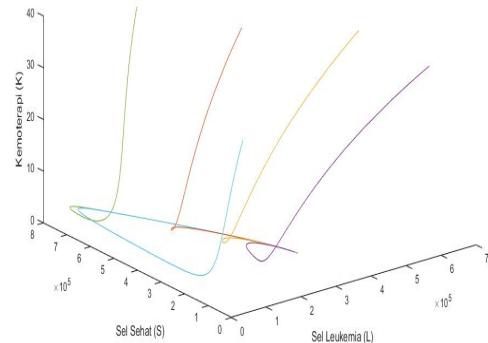


Gambar 11. Konsentrasi Obat Kemoterapi untuk  $\gamma=1.1$ .



Gambar 12. Populasi Sel Leukemia, Sel Sehat dan Konsentrasi Obat Kemoterapi untuk  $\gamma=1.1$ .

Gambar 12 menunjukkan bahwa dengan  $\gamma = 1,1$  atau  $\gamma > 1$ , sistem mendekati titik ekuilibrium  $E_3$ . Jumlah populasi sel sehat mengalami penurunan yang diikuti oleh kenaikan dari sel leukemia. Hal ini menginterpretasikan bahwa pemberian kemoterapi belum efektif mengendalikan laju pertumbuhan sel leukemia.



Gambar 13. Potret Fase Sistem untuk  $\gamma=1.1$ .

Dari gambar 13 dapat dilihat bahwa dari nilai parameter yang diberikan pada tabel 1 dan nilai awal pada persamaan 2 serta berbagai nilai awal yang diberikan, grafik bergerak menuju ke satu titik. Hal ini menunjukkan bahwa system bersifat stabil asimtotik yang artinya untuk mencapai hasil pengobatan yang diinginkan yakni dapat mengendalikan laju pertumbuhan sel leukemia dengan tetap mempertahankan eksistensi sel sehat maka laju penurunan obat kemoterapi haruslah sebanding dengan jumlah konsentrasi obat.

Dari hasil simulasi di atas dapat diketahui bahwa jumlah populasi sel leukemia akan semakin berkurang setelah diterapkan proses pengobatan melalui kemoterapi. Seiring dengan berkurangnya populasi sel leukemia maka konsentrasi obat yang dipakai dalam kemoterapi juga akan dikurangi. Adapun jumlah populasi sel sehat akan semakin meningkat akibat kerja obat dan stabil sampai akhir pengobatan. Oleh karena itu, selain berfungsi untuk membunuh dan menekan pertumbuhan sel leukemia, jenis obat yang dipakai dalam proses kemoterapi juga diharapkan dapat merangsang pertumbuhan populasi sel sehat.

Adapun penggunaan obat dalam proses kemoterapi leukemia juga bergantung pada berbagai hal seperti kondisi kesehatan penderita, ketahanan tubuh untuk menyerap obat, umur, jenis kelamin dan lain-lain. Efek obat dalam tubuh sangat dipengaruhi oleh jumlah konsentrasi obat dan adapun jumlah konsentrasi obat sangat dipengaruhi oleh laju penurunan obat. Semakin cepat atau besar laju penurunan obat maka jumlah konsentrasi obat dalam tubuh akan semakin kecil sehingga obat tidak memberikan efek dalam tubuh. Sehingga

agar obat memberikan efek yang optimal dalam tubuh, laju penurunan obat haruslah sebanding dengan jumlah konsentrasi obat.

## PENUTUP

Sistem persamaan model interaksi sel leukemia dan sel sehat pada leukemia limfoblastik akut (LLA) dengan pemberian kemoterapi terdiri dari tiga persamaan dengan tiga variabel dan sembilan parameter yang menghasilkan empat titik ekuilibrium stabil asimtotik jika memenuhi syarat eksistensi dan kestabilan tertentu. Karakteristik dari setiap komponen model matematika dipengaruhi oleh konsentrasi obat kemoterapi. Semakin berkurangnya jumlah populasi sel leukemia saat kemoterapi juga disesuaikan dengan semakin dikurangnya konsentrasi obat. Jumlah konsentrasi obat sangat mempengaruhi efek obat dalam tubuh. Adapun jumlah konsentrasi obat dalam tubuh sendiri sangat dipengaruhi oleh laju penurunan obat. Semakin cepat atau besar laju penurunan obat maka jumlah konsentrasi obat dalam tubuh akan semakin kecil sehingga obat tidak memberikan efek dalam tubuh. Sehingga agar obat memberikan efek yang optimal dalam tubuh, laju penurunan obat haruslah sebanding dengan jumlah konsentrasi obat.

## DAFTAR PUSTAKA

- De Phllis, L.G., Gu, W., Fister, K.R., Head, T.,  
Maples, K., Murugan, A., Neal, T. & Yoshida, K., 2007. Chemotherapy for Tumors: an Analysis of the Dynamics and a Study of Quadratic and Linear Optimal Control, *Mathematical Biosciences*. 29: 292-315
- Feizabadi, MS & Witten, TM. 2011. Modeling the Effects of a Simple Immune System and Immunodeficiency on the Dynamics of Conjointly Growing Tumor and Normal Cells. *International Journal Biology Science*. 7(6).h. 700-707.
- Hoffbrand, A.H., dan Moss, P.A.H. 2013. *Kapita Selekta Hematologi*, Edisi 6. Pen. dr. Brahm U. Pendit, dr. Liana Setiawan & dr. Anggraini Iriani. Ed. dr. Ferdy Sandra. Jakarta: EGC. h. 165,219.
- Katzung, G.G. 1997. *Farmakologi Dasar dan Klinik*, Edisi 6. Pen. Staff Dosen

Farmakologi Fakultas Kedokteran UNSRI. Ed. H. Anwar Agoes. Jakarta: EGC

Khalil, H.K., 2002. *Nonlinear Systems: An Introduction*, Springer: New York.

Lesnussa, Y.A. 2012. Model Matematika Kemoterapi Kanker dan Simulasinya dengan Software MATLAB. *Molluca Medica*,1 (1), 82-89.

National Comprehensive Cancer Network, Inc (NCCN). 2017. Acute Lymphoblastic Leukemia. Ditemukan pada tanggal 21 Maret 2019 dari [www.NCCN.org/patients](http://www.NCCN.org/patients)

Pertiwi, L. 2013. Gangguan Hematologi Akibat Kemoterapi pada Anak dengan Leukemia Limfoblastik Akut di Rumah Sakit Umum Pusat Sanglah. Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana, Bali.

Perko, L. 2001. *Differential Equations and Dynamical Systems*. Springer: New York.

Rodrigues, D.S., Mancera, P.F.A., Carvalho, T. dan Goncalves, L.F. 2019. A Mathematical Model for Chemoimmunotherapy of Chronic Lymphocytic Leukemia. *Applied Mathematics and Computation*, Vol. 349, Pages 118-13.

Todorov, Y., Fimmel, E., Bratus, A.S., Semenov, Y.S., dan Nuernberg, F. ,2012. An Optimal Strategy for Leukemia Therapy: A Multi-Objective Approach. *Russian Journal of Numerical Analysis and Mathematical Modelling*, Vol., Issue 6, Pages 589–604

Wijayanto, R.A. 2018. *Pola Absorbansi dan Laju Endap Darah Edta Penderita LLA: Pengaruh Limfosit*. Skripsi, Pendidikan Kedokteran, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.